



## Recopilación de la Jurisprudencia

SENTENCIA DEL TRIBUNAL GENERAL (Sala Sexta)

de 19 de diciembre de 2019\*

«Medicamentos para uso humano — Solicitud de autorización de comercialización del medicamento Fanaptum — iloperidona — Decisión denegatoria de la Comisión — Reglamento (CE) n.º 726/2004 — Evaluación científica de los riesgos y beneficios de un medicamento — Obligación de motivación — Error manifiesto de apreciación — Proporcionalidad — Igualdad de trato»

En el asunto T-211/18,

**Vanda Pharmaceuticals Ltd**, con domicilio social en Londres (Reino Unido), representada por los Sres. M. Meulenbelt, B. Natens, A.-S. Melin y C. Muttin, abogados,

parte demandante,

contra

**Comisión Europea**, representada por la Sra. L. Haasbeek y el Sr. A. Sipos, en calidad de agentes,

parte demandada,

que tiene por objeto un recurso basado en el artículo 263 TFUE en el que se solicita la anulación, por una parte, de la Decisión de Ejecución C(2018) 252 final de la Comisión, de 15 de enero de 2018, por la que se deniega una autorización de comercialización, conforme al Reglamento (CE) n.º 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos (DO 2004, L 136, p. 1), para el medicamento para uso humano Fanaptum – iloperidona, y, por otra parte, del dictamen y del informe de evaluación del Comité de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) de 9 de noviembre de 2017;

EL TRIBUNAL GENERAL (Sala Sexta),

integrado por los Sres. D. Spielmann (Ponente), en funciones de Presidente, y Z. Csehi y la Sra. O. Spineanu-Matei, Jueces;

Secretario: Sr. P. Cullen, administrador;

habiendo considerado los escritos obrantes en autos y celebrada la vista el 8 de julio de 2019;

dicta la siguiente

\* Lengua de procedimiento: inglés.

## Sentencia

### Antecedentes del litigio

- 1 La demandante, Vanda Pharmaceuticals Ltd, es titular, en Estados Unidos, de una autorización de comercialización para el medicamento Fanaptum, que contiene la sustancia activa iloperidona (en lo sucesivo, «iloperidona»).
- 2 El medicamento Fanaptum, indicado para el tratamiento de los síntomas de la esquizofrenia en adultos, corresponde al perfil de un antipsicótico denominado de «segunda generación». Se comercializa en Estados Unidos desde 2010, así como en Israel y México desde 2012.
- 3 El 4 de diciembre de 2015, la demandante, con arreglo al artículo 4 del Reglamento (CE) n.º 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos (DO 2004, L 136, p. 1), en su versión modificada, presentó a la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) una solicitud de autorización de comercialización del medicamento Fanaptum.
- 4 Esta solicitud, presentada en virtud del artículo 3, apartado 2, letra a), del Reglamento n.º 726/2004, se apoyaba en un expediente compuesto por información administrativa, datos cualitativos exhaustivos, datos clínicos y no clínicos basados en los propios ensayos y estudios realizados por la demandante y referencias bibliográficas que sustituyen y apoyan determinados ensayos o estudios.
- 5 El 5 de mayo de 2017, la EMA constituyó un grupo científico consultivo encargado de tratar las cuestiones planteadas por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (en lo sucesivo, «CHMP», en sus siglas en inglés). En este contexto, la demandante difundió una nota informativa y realizó una presentación.
- 6 El 17 de mayo de 2017, la demandante presentó alegaciones orales ante el CHMP y trató las cuestiones en suspenso mediante una presentación.
- 7 El 20 de julio de 2017, el CHMP emitió un dictamen negativo y adoptó un informe de evaluación, en el que recomendaba la denegación de la autorización de comercialización para el medicamento Fanaptum.
- 8 El 27 de julio de 2017, la demandante solicitó a la EMA que examinara de nuevo el dictamen negativo del CHMP de 20 de julio de 2017. El 26 de septiembre de 2017, la demandante presentó motivos detallados en apoyo de dicha solicitud de reexamen.
- 9 El 30 de octubre de 2017, se creó otro grupo científico consultivo con el fin de abordar las cuestiones planteadas por el CHMP en el curso del procedimiento de reexamen relativo a la iloperidona. En este contexto, la demandante realizó una presentación.
- 10 El 5 de noviembre de 2017, el último informe de evaluación conjunto fue difundido a todos los miembros del CHMP. El 6 de noviembre de 2017, la demandante recibió el «informe de evaluación conjunto actualizado de los ponentes adjuntos sobre los motivos invocados en apoyo del procedimiento de reexamen», que llevaba fecha de 11 de octubre de 2017.
- 11 El 6 de noviembre de 2017, la demandante recibió el acta de la reunión del grupo científico consultivo de octubre de 2017. La demandante presentó sus observaciones sobre el acta ese mismo día.
- 12 El 7 de noviembre de 2017, la demandante presentó alegaciones orales ante el CHMP.

- 13 En el transcurso de esta audiencia, el CHMP y la demandante examinaron los motivos detallados del reexamen. La demandante explicó su solicitud de reexamen por medio de una presentación.
- 14 El 9 de noviembre de 2017 se comunicaron a la demandante un documento titulado «Conclusiones científicas y motivos de la denegación», que contenía el dictamen de la EMA formulado por el CHMP (en lo sucesivo, «dictamen del CHMP»), y el informe de evaluación científica del CHMP (en lo sucesivo, «informe de evaluación del CHMP»).
- 15 El 15 de enero de 2018, la Comisión Europea adoptó la Decisión de Ejecución C (2018) 252 final, por la que se deniega la autorización de comercialización conforme al Reglamento n.º 726/2004 para el «Fanaptum – iloperidona», un medicamento para uso humano (en lo sucesivo, «Decisión de Ejecución»), que fue notificada a la demandante el 16 de enero de 2018.
- 16 El anexo I de la Decisión de Ejecución, titulado «Conclusiones científicas y motivos de denegación presentados por la EMA», que corresponde al dictamen del CHMP, indica en particular lo siguiente:

«Habida cuenta de todos los datos clínicos y no clínicos disponibles (incluido el estudio completo dedicado al intervalo QTc, el programa clínico global y los casos de muerte cardíaca/repentina inexplicados en los ensayos clínicos y tras la comercialización), la iloperidona posee un potencial arritmogénico considerable en función de la exposición. Se considera que las [medidas de minimización de los riesgos] propuestas no permitirían hacer frente al riesgo identificado en este caso específico de manera adecuada. Por consiguiente, no se ha demostrado suficientemente la seguridad de la iloperidona.

Por otro lado, la eficacia de la iloperidona es moderada. Además, el medicamento ha puesto de manifiesto un efecto retardado, lo que constituye una preocupación de primer orden para el tratamiento de una exacerbación aguda de la esquizofrenia. Por consiguiente, y teniendo en cuenta la seguridad global y el perfil de eficacia de la iloperidona, es imposible identificar la población de pacientes para la cual el beneficio del tratamiento se consideraría superior a los problemas de seguridad de primer orden.

Habida cuenta de las consideraciones anteriores, la relación beneficio-riesgo de la iloperidona se considera negativa.»

### **Procedimiento y pretensiones de las partes**

- 17 Mediante demanda presentada en la Secretaría del Tribunal el 26 de marzo de 2018, la demandante interpuso el presente recurso.
- 18 Mediante escrito presentado en la Secretaría del Tribunal el 4 de mayo de 2018, la demandante presentó una solicitud motivada, de conformidad con el artículo 66 del Reglamento de Procedimiento del Tribunal General, con el fin de que determinados datos contenidos en anexo a la demanda se omitiesen en los documentos relativos al presente asunto a los que el público podría tener acceso. Habida cuenta de las precisiones aportadas por la demandante, se decidió dar curso favorable a esta solicitud.
- 19 Mediante escrito presentado en la Secretaría del Tribunal el 13 de julio de 2018, la Comisión presentó un escrito de contestación.
- 20 El escrito de réplica se presentó en la Secretaría del Tribunal el 18 de septiembre de 2018.
- 21 El 30 de octubre de 2018, la Comisión presentó en la Secretaría del Tribunal el escrito de dúplica, tras lo cual se dio por concluida la fase escrita del procedimiento.

- 22 Mediante escrito presentado en la Secretaría del Tribunal el 27 de noviembre de 2018, la demandante solicitó la celebración de una vista oral, de conformidad con el artículo 106, apartado 2, del Reglamento de Procedimiento del Tribunal General.
- 23 A propuesta del Juez Ponente, el Tribunal (Sala Sexta) decidió abrir la fase oral del procedimiento y dirigió a las partes, en el marco de las diligencias de ordenación del procedimiento previstas en el artículo 89 del Reglamento de Procedimiento, una pregunta para responder por escrito. Las partes dieron cumplimiento a lo solicitado dentro de los plazos señalados.
- 24 En la vista celebrada el 8 de julio de 2019 se oyeron los informes orales de las partes y sus respuestas a las preguntas formuladas por el Tribunal.
- 25 La demandante solicita al Tribunal que:
- Declare la admisibilidad del recurso.
  - Anule, por un lado, la Decisión de Ejecución y, por otro, el dictamen y el informe de evaluación del CHMP de 9 de noviembre de 2017.
  - Con carácter subsidiario, anule únicamente la Decisión de Ejecución.
  - Condene en costas a la Comisión.
- 26 La Comisión solicita al Tribunal General que:
- Declare la inadmisibilidad parcial del recurso y, en cualquier caso, lo declare infundado.
  - Condene en costas a la demandante.

## **Fundamentos de Derecho**

### ***Sobre la admisibilidad***

- 27 La Comisión alega la inadmisibilidad del presente recurso de anulación por cuanto este se dirige contra el dictamen y el informe de evaluación del CHMP. La Comisión afirma que, aunque, conforme a reiterada jurisprudencia, estos dos actos forman parte de la Decisión de Ejecución, constituyen medidas preparatorias de esta. En el escrito de dúplica, la Comisión señala que, aun cuando la demandante parece afirmar en el escrito de réplica que nunca tuvo la intención de solicitar la anulación del dictamen y del informe de evaluación del CHMP de manera independiente, tal intención no se desprende claramente de las pretensiones formuladas en la demanda.
- 28 La demandante indica que la Comisión no cuestiona la admisibilidad del presente recurso en la medida en que se dirige contra la Decisión de Ejecución. Estima, además, que, contrariamente a lo que la Comisión da a entender, no sostiene que el dictamen y el informe de evaluación del CHMP deban «ser objeto de un recurso de anulación distinto e independiente». Dado que, de conformidad con la jurisprudencia, el dictamen y el informe de evaluación del CHMP forman parte integrante de la Decisión de Ejecución, el acto impugnado está compuesto por estos tres actos.
- 29 Con arreglo a jurisprudencia consolidada, solo constituyen actos impugnables en virtud del artículo 263 TFUE las medidas que fijan definitivamente la postura de la institución al término de dicho procedimiento, con exclusión de las «medidas intermedias cuyo objetivo es preparar la decisión definitiva» (sentencia de 11 de noviembre de 1981, IBM/Comisión, 60/81, EU:C:1981:264, apartado 10;

véanse, asimismo, las sentencias de 26 de enero de 2010, Internationaler Hilfsfonds/Comisión, C-362/08 P, EU:C:2010:40, apartado 52 y jurisprudencia citada, y de 15 de marzo de 2017, Stichting Woonpunt y otros/Comisión, C-415/15 P, EU:C:2017:216, apartado 44 y jurisprudencia citada).

- 30 También se desprende de la jurisprudencia que, en el marco del procedimiento de examen de una solicitud de autorización de comercialización, el dictamen científico final —en este caso el dictamen del CHMP— constituye un trámite intermedio cuyo objetivo es preparar la decisión sobre dicha solicitud. Se trata de un acto de trámite que no fija definitivamente la posición de la Comisión y que por ello no es un acto impugnabile según la jurisprudencia citada en el apartado 29 anterior (véase, en este sentido, la sentencia de 18 de diciembre de 2003, Olivieri/Comisión y EMEA, T-326/99, EU:T:2003:351, apartado 53).
- 31 Estas consideraciones se aplican *mutatis mutandis* al informe de evaluación del CHMP, que a su vez forma parte del dictamen del CHMP. Un dictamen o un informe de evaluación del CHMP no puede considerarse como el acto definitivo, puesto que no tiene otro objetivo que preparar el proyecto de decisión de la Comisión, de conformidad con el artículo 10, apartado 1, del Reglamento n.º 726/2004, y la decisión definitiva de la Comisión, que debe adoptarse sobre la base del artículo 10, apartado 2, del Reglamento n.º 726/2004.
- 32 Además, de la jurisprudencia se desprende que, en la medida en que una decisión confirma pura y simplemente el dictamen de la EMA, el contenido de dicho dictamen, como, por otro lado, el del informe de evaluación en el que se basa, forma parte de la motivación de dicha decisión, en particular en lo que atañe a la evaluación científica del medicamento en cuestión (sentencia de 11 de junio de 2015, Laboratoires CTRS/Comisión, T-452/14, no publicada, EU:T:2015:373, apartado 60; véase también, en este sentido, la sentencia de 18 de diciembre de 2003, Olivieri/Comisión y EMEA, T-326/99, EU:T:2003:351, apartado 55).
- 33 Por consiguiente, ni el dictamen del CHMP ni su informe de evaluación, que pueden vincularse a la Decisión de Ejecución, pueden ser objeto de un recurso de anulación distinto e independiente. En efecto, las pretensiones de anulación del dictamen y del informe del CHMP están desprovistas de contenido autónomo y, en realidad, se confunden con las dirigidas contra la Decisión de Ejecución.
- 34 Por tanto, aunque la demandante haya indicado en la vista que, mediante el presente recurso, no pretendía solicitar, «de manera separada», la anulación del dictamen y del informe de evaluación del CHMP, el recurso de anulación debe declararse inadmisibile en la medida en que se dirige contra el dictamen y el informe de evaluación del CHMP. En cambio, el presente recurso es admisible en cuanto se dirige contra la Decisión de Ejecución (en lo sucesivo, «Decisión impugnada»).
- 35 Dicho esto, al apreciar la motivación y el fundamento de la Decisión impugnada, es preciso tener en cuenta el dictamen y el informe de evaluación del CHMP. En efecto, dado que dicha Decisión se limita a confirmar el dictamen de la EMA, el contenido de este dictamen, como, por otro lado, el del informe de evaluación en el que se basa, forma parte de la motivación de dicha Decisión, en particular en lo que respecta a la evaluación científica del medicamento de que se trata.
- 36 En cuanto a la versión exacta del informe de evaluación que debe tenerse en cuenta, cuestión que es objeto de debate entre las partes, se trata del informe del CHMP de 9 de noviembre de 2017.
- 37 En efecto, toda vez que, como indica el considerando 23 del Reglamento n.º 726/2004, «la responsabilidad exclusiva de la preparación de los dictámenes de la [EMA] sobre todas las cuestiones relativas a los medicamentos de uso humano debe confiarse a un Comité de medicamentos de uso humano» y no a los diferentes miembros de dicho Comité, no puede, en principio, tenerse en cuenta el «informe de evaluación conjunto actualizado de los ponentes adjuntos sobre los motivos invocados a



efectos de los procedimientos de reexamen» de 11 de octubre de 2017, que, como sostiene la demandante, fue difundido a todos los miembros del CHMP el 5 de noviembre de 2017 como «último informe de evaluación».

- 38 Como ha señalado fundadamente la Comisión, dicho informe es un documento que recoge los puntos de vista de los ponentes adjuntos y que se preparó para facilitar el debate científico con la demandante y en el seno del órgano colegiado del CHMP. Este documento no refleja, en ningún caso, las opiniones definitivas del CHMP, ya que este se expresa a través de dictámenes o de recomendaciones científicos adoptados por consenso o por mayoría absoluta de sus miembros.
- 39 Sin embargo, aunque los informes de evaluación intermedios elaborados en el procedimiento de evaluación, entre los que figuran los documentos elaborados por los ponentes adjuntos, como, en el caso de autos, el «informe de evaluación conjunto actualizado» de 11 de octubre de 2017, elaborado en el procedimiento de reexamen, deben distinguirse del informe de evaluación definitivo del CHMP, no puede excluirse desde un principio que dichos documentos intermedios puedan ofrecer aclaraciones al Tribunal sobre determinados aspectos. Estos documentos, en particular, pueden ser tenidos en cuenta para determinar si las conclusiones científicas adoptadas con carácter definitivo por el CHMP en el procedimiento de examen de la solicitud de autorización de comercialización de que se trata en el presente asunto no adolecen de falta de motivación o de errores manifiestos de apreciación.

### *Sobre el fondo*

- 40 En apoyo de su recurso la demandante formula cinco motivos. El primer motivo se basa en que la evaluación de los riesgos de arritmia que podría provocar la iloperidona adolece de falta de motivación, de un error manifiesto de apreciación y de una vulneración del principio de igualdad de trato. El segundo motivo se sustenta en que la evaluación de las medidas de minimización de los riesgos propuestas para la iloperidona adolece de falta de motivación, de un error manifiesto de apreciación y de una vulneración del principio de proporcionalidad, enunciado en el artículo 5 TUE, apartados 1 y 4, y del principio de igualdad de trato. El tercer motivo se basa en que la evaluación de las consecuencias del efecto retardado de la iloperidona adolece de falta de motivación y de una vulneración del principio de proporcionalidad. El cuarto motivo se apoya en que la obligación de identificar una población para la que la iloperidona tenga mejores resultados que otros productos vulnera los principios de atribución y de proporcionalidad (enunciados en el artículo 5 TUE, apartados 1 a 3), el artículo 12 y el artículo 81, apartado 2, del Reglamento n.º 726/2004, así como el principio de igualdad de trato. El quinto y último motivo se basa en que la evaluación global de la relación beneficio-riesgo adolece de insuficiencia de motivación y, en todo caso, es manifiestamente errónea.

### *Consideraciones preliminares sobre la naturaleza y el alcance del control jurisdiccional*

- 41 En el caso de autos, parece oportuno formular, con carácter preliminar, varias consideraciones generales sobre, en primer lugar, el procedimiento centralizado de autorizaciones de comercialización de los medicamentos de uso humano (tal como se regula, en particular, en el Reglamento n.º 726/2004) y, en segundo lugar, la naturaleza y el alcance del control que se pide al Tribunal que efectúe cuando el solicitante de una autorización de comercialización impugna las conclusiones científicas que han llevado a los órganos competentes a proponer la denegación de la autorización de comercialización.

– *Resumen de las características principales del procedimiento centralizado de autorización de comercialización de los medicamentos tal como se regula en el Reglamento n.º 726/2004*

- 42 De la exposición de motivos del Reglamento n.º 726/2004 (véase, en particular, el considerando 19) se desprende que el procedimiento centralizado de autorización de medicamentos que establece se basa en una evaluación científica llevada a cabo por la EMA del más alto nivel posible de la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos. En efecto, uno de los objetivos principales del régimen de autorización previsto por esta normativa es velar por que a los pacientes no se les administren medicamentos cuya relación beneficio-riesgo sea negativa. A este respecto, con arreglo al artículo 6, apartado 1, de la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano (DO 2001, L 311, p. 67), en su versión modificada por la Directiva 2012/26/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 25 de octubre de 2012, por la que se modifica la Directiva 2001/83 en lo referente a la farmacovigilancia (DO 2012, L 299, p. 1), «no podrá comercializarse ningún medicamento en un Estado miembro sin que la autoridad competente de dicho Estado miembro haya concedido una autorización de comercialización con arreglo a [esa] Directiva o se haya concedido una autorización de conformidad con el Reglamento [...] n.º 726/2004, leído en relación con el Reglamento (CE) n.º 1901/2006 [del Parlamento Europeo y del Consejo, de 12 de diciembre de 2006, sobre medicamentos para uso pediátrico y por el que se modifican el Reglamento (CEE) n.º 1768/92, la Directiva 2001/20/CE, la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) n.º 726/2004 (DO 2006, L 378, p. 1)]».
- 43 De la lectura conjunta del artículo 1, punto 28 *bis*, y del artículo 26 de la Directiva 2001/83, así como del artículo 12 del Reglamento n.º 726/2004, en relación con el considerando 14 de dicho Reglamento, se desprende que se denegará la autorización de comercialización cuando de la comprobación de los datos y documentos pertinentes resulte, en particular, que la relación beneficio-riesgo del medicamento en cuestión no es favorable. A este respecto, se trata de evaluar los efectos terapéuticos positivos del medicamento a la luz de los riesgos relacionados con su utilización, es decir, cualquier riesgo para la salud del paciente o para la salud pública relacionado con la calidad, la seguridad o la eficacia del medicamento (véase el artículo 1, punto 28, de la Directiva 2001/83).
- 44 En este contexto, la carga de la prueba de que se cumplen los requisitos de autorización de un medicamento incumbe al solicitante, que debe proporcionar datos científicos para demostrar la inocuidad y la eficacia del medicamento (véase, en este sentido, la sentencia de 26 de noviembre de 2002, *Artegodan y otros/Comisión*, T-74/00, T-76/00, T-83/00 a T-85/00, T-132/00, T-137/00 y T-141/00, EU:T:2002:283, apartados 187 y 188). A este respecto, el artículo 12, apartado 1, del Reglamento n.º 726/2004 dispone expresamente que se denegará la autorización de comercialización cuando, previa comprobación de los datos y de los documentos presentados con arreglo al artículo 6 de dicho Reglamento, se observe que el solicitante no ha demostrado adecuada o suficientemente la calidad, la seguridad o la eficacia del medicamento de uso humano. En otras palabras, no incumbe a la autoridad encargada del examen de la autorización de comercialización la prueba de que un producto no es seguro, sino que corresponde al solicitante de la autorización demostrar que el medicamento en cuestión presenta una relación beneficio-riesgo favorable.
- 45 Además, la decisión de conceder o no una autorización de comercialización, que debe basarse en un estándar elevado de protección de la salud pública, debe tomarse teniendo en cuenta únicamente los criterios de seguridad, eficacia e inocuidad que se derivan de las disposiciones del Derecho de la Unión Europea aplicables. Si bien no puede excluirse que el solicitante de una autorización de comercialización pueda basarse en datos previos y posteriores a la comercialización relativos a países terceros, no cabe, en términos absolutos, utilizar como argumento el hecho de que se haya concedido una autorización de comercialización en dichos países (véase, por analogía, en relación con la obtención del estatuto de medicamento huérfano, la sentencia de 9 de septiembre de 2010, *Now Pharm/Comisión*, T-74/08, EU:T:2010:376, apartado 57).

- 46 A este respecto, ha de señalarse que, al igual que los requisitos materiales de suspensión o de revocación de una autorización de comercialización, los requisitos para la concesión de una autorización de comercialización deben interpretarse de conformidad con el principio general sentado por la jurisprudencia según el cual debe atribuirse incontestablemente un carácter preponderante a la protección de la salud pública frente a las consideraciones económicas (véase la sentencia de 19 de abril de 2012, *Artegodan/Comisión*, C-221/10 P, EU:C:2012:216, apartado 99 y jurisprudencia citada). Además, el principio de cautela, que constituye un principio general del Derecho de la Unión, faculta, en particular, a la Comisión para limitarse a demostrar que existen indicios fundados y concluyentes que permiten razonablemente dudar de la inocuidad del medicamento de que se trate o de la existencia de una relación beneficio-riesgo favorable (véanse, por analogía, en relación con las decisiones de suspensión, de revocación o de modificación de una autorización de comercialización, la sentencia de 3 de diciembre de 2015, *PP Nature-Balance Lizenz/Comisión*, C-82/15 P, no publicada, EU:C:2015:796, apartado 23 y jurisprudencia citada).
- 47 Concretamente, y como las partes están de acuerdo en reconocer, el proceso de evaluación de cualquier solicitud de autorización de comercialización se basa en varias etapas de apreciaciones y de debates científicos con el solicitante de la autorización. En efecto, en un primer momento, los datos aportados en la solicitud son evaluados en paralelo por dos equipos independientes (los equipos de ponentes adjuntos), que comunican sus primeras conclusiones y recomendaciones. Estas son objeto de una primera evaluación científica por parte del CHMP. Al término de esta primera evaluación, el CHMP inicia, en un segundo momento, una discusión con el solicitante respecto a la evaluación general, poniendo de relieve las posibles lagunas de los datos y de los análisis presentados y, en su caso, realizando una o varias solicitudes de información antes de formular una conclusión definitiva. De este modo, la conclusión definitiva relativa a una solicitud de autorización de comercialización no se adopta hasta después de varios ciclos de discusiones, durante los cuales se elaboran varios documentos intermedios, entre los que pueden figurar los informes elaborados por ciertos ponentes. Estos documentos intermedios tan solo reflejan el avance de la evaluación en una fase determinada. Una vez que el CHMP está satisfecho de la evaluación, dichos informes son objeto de un examen crítico por pares evaluadores al nivel del Comité y se modifican en función de los resultados de los debates del Comité.
- 48 En el marco de este proceso de evaluación, la «responsabilidad exclusiva» de la preparación de los dictámenes de la EMA sobre cualquier cuestión relativa a los medicamentos para uso humano se confía al CHMP (véanse el considerando 23 y el artículo 5, apartado 2, del Reglamento n.º 726/2004). En consecuencia, los documentos redactados, en su caso, por los ponentes adjuntos —en el caso de autos, en particular, el informe de evaluación conjunto de 11 de octubre de 2017 (difundido a todos los miembros del CHMP el 5 de noviembre siguiente) al que la demandante pretende, en parte, referirse— deben distinguirse del informe de evaluación final del CHMP en el que se basa la Decisión impugnada.

– *Sobre el ámbito y el alcance del control jurisdiccional*

- 49 También se imponen precisiones en cuanto al ámbito y el alcance del control jurisdiccional, que, en el caso de autos, son objeto de debate entre las partes. En efecto, en su escrito de réplica, la demandante alega que la Comisión intenta, al proponer una interpretación excesivamente restrictiva del ámbito del control jurisdiccional, «una estrategia de opacidad» destinada a convencer al Tribunal de que no examine el fundamento de los motivos invocados e impedir que este aborde varias cuestiones fundamentales relativas a la compatibilidad de la Decisión impugnada con el Derecho de la Unión. Pues bien, de la jurisprudencia se desprende que el juez de la Unión está en condiciones de apreciar la legalidad de la evaluación científica realizada por el CHMP (véase, en este sentido, la sentencia de 7 de marzo de 2013, *Acino/Comisión*, T-539/10, no publicada, EU:T:2013:110, apartado 92 y jurisprudencia citada) y, en su caso, de verificar si la irregularidad de dicha evaluación constituye un



vicio sustancial de forma que afecta a la legalidad de la decisión de la Comisión (véase, en este sentido, la sentencia de 26 de noviembre de 2002, Artegodan y otros/Comisión, T-74/00, T-76/00, T-83/00 a T-85/00, T-132/00, T-137/00 y T-141/00, EU:T:2002:283, apartado 197).

- 50 A este respecto, según la jurisprudencia, debe distinguirse, en principio, el control que el juez de la Unión puede tener que efectuar, por una parte, sobre la legalidad externa del dictamen científico del CHMP y, por otra, sobre el ejercicio por la Comisión de su facultad de apreciación (véanse, en este sentido, las sentencias de 7 de marzo de 2013, Acino/Comisión, T-539/10, no publicada, EU:T:2013:110, apartado 92, y de 11 de diciembre de 2014, PP Nature-Balance Lizenz/Comisión, T-189/13, no publicada, EU:T:2014:1056, apartado 33; véase asimismo, en este sentido y por analogía, la sentencia de 26 de noviembre de 2002, Artegodan y otros/Comisión, T-74/00, T-76/00, T-83/00 a T-85/00, T-132/00, T-137/00 y T-141/00, EU:T:2002:283, apartado 199).
- 51 Por lo que respecta al ejercicio, por la Comisión, de su facultad de apreciación, procede recordar que, según reiterada jurisprudencia, desde el momento en que las autoridades de la Unión disponen de una amplia facultad de apreciación para determinar la naturaleza y alcance de las medidas que adopten, en particular en cuanto a la valoración de hechos de carácter científico y técnico de gran complejidad, el control del juez de la Unión debe limitarse a examinar si, al ejercer tal facultad de apreciación, dichas autoridades incurrieron en error manifiesto o en desviación de poder o, también, si rebasaron manifiestamente los límites de su facultad de apreciación. En tal contexto, en efecto, el juez de la Unión no puede sustituir por la suya propia la apreciación de los hechos de carácter científico y técnico efectuada por las autoridades de la Unión, las únicas a quienes el Tratado FUE encomendó dicha tarea (véanse, en este sentido, las sentencias de 21 de julio de 2011, Etimine, C-15/10, EU:C:2011:504, apartado 60; de 30 de abril de 2015, Polynt y Sitre/ECHA, T-134/13, no publicada, EU:T:2015:254, apartado 52, y de 11 de mayo de 2017, Deza/ECHA, T-115/15, EU:T:2017:329, apartado 163).
- 52 Es necesario precisar que la facultad de apreciación de las autoridades de la Unión, que implica un control judicial limitado del modo en que se ejerce, no se refiere exclusivamente a la naturaleza y alcance de las disposiciones que han de adoptarse, sino también, en cierta medida, a la comprobación de los datos de base. No obstante, dicho control judicial, a pesar de su alcance limitado, requiere que las autoridades de la Unión de las que emane el acto controvertido puedan demostrar ante el juez de la Unión que el acto fue adoptado mediante un ejercicio efectivo de su facultad de apreciación, el cual supone la toma en consideración de todos los datos y circunstancias pertinentes de la situación que se haya pretendido regular mediante el acto en cuestión (véase la sentencia de 8 de julio de 2010, Afton Chemical, C-343/09, EU:C:2010:419, apartados 33 y 34 y jurisprudencia citada; sentencias de 30 de abril de 2015, Polynt y Sitre/ECHA, T-134/13, no publicada, EU:T:2015:254, apartado 53, y de 11 de mayo de 2017, Deza/ECHA, T-115/15, EU:T:2017:329, apartado 164).
- 53 Por lo que respecta al control jurisdiccional del dictamen del CHMP, y por extensión del informe de evaluación de este, el Tribunal no puede sustituir la apreciación del CHMP por la suya propia. En efecto, el control jurisdiccional únicamente se ejerce sobre la regularidad del funcionamiento del Comité, así como sobre la coherencia interna y la motivación de su dictamen. En cuanto a este último aspecto, consiste en comprobar si estos actos contienen una motivación que permita apreciar las consideraciones en las que se basan y si establecen un vínculo comprensible entre las comprobaciones médicas o científicas y las conclusiones que incluyen (véanse, en este sentido, las sentencias de 7 de marzo de 2013, Acino/Comisión, T-539/10, no publicada, EU:T:2013:110, apartado 93, y de 5 de diciembre de 2018, Bristol-Myers Squibb Pharma/Comisión y EMA, T-329/16, no publicada, EU:T:2018:878, apartado 99; véase asimismo, en este sentido y por analogía, la sentencia de 26 de noviembre de 2002, Artegodan y otros/Comisión, T-74/00, T-76/00, T-83/00 a T-85/00, T-132/00, T-137/00 y T-141/00, EU:T:2002:283, apartado 200).

54 Sin embargo, debe señalarse que, en el presente asunto, la Comisión no se apartó del dictamen del CHMP, ya que el contenido de dicho dictamen, al igual que el del informe de evaluación en que se basa, forma parte de la motivación de dicha Decisión, en particular en lo que respecta a la evaluación científica del medicamento en cuestión (véanse los apartados 16 y 35 *supra*). Así, la Comisión hizo suyas las apreciaciones expresadas en dicho dictamen. Por lo tanto, procede considerar que el control jurisdiccional que incumbe al Tribunal, en particular el del error manifiesto de apreciación, debe ejercerse sobre la totalidad de las consideraciones contenidas en dicho dictamen y en el informe de evaluación antes mencionado (véase, en este sentido, la sentencia de 5 de diciembre de 2018, Bristol-Myers Squibb Pharma/Comisión y EMA, T-329/16, no publicada, EU:T:2018:878, apartado 98).

*Sobre el primer motivo, basado en que la evaluación de los riesgos de arritmia que podría provocar la iloperidona adolece de falta de motivación, de un error manifiesto de apreciación y de una vulneración del principio de igualdad de trato*

55 Mediante su primer motivo, la demandante sostiene, en esencia, que la Decisión impugnada adolece de falta de motivación, de errores manifiestos de apreciación y de una vulneración del principio de igualdad de trato en lo que respecta a la evaluación de los riesgos relacionados con el potencial arritmogénico de la iloperidona procedente de la prolongación del intervalo QT, una alteración de la actividad eléctrica del corazón (en lo sucesivo, «intervalo QT»), que puede provocar un ritmo cardíaco anormal, capaz de provocar la muerte en determinadas circunstancias.

56 En primer lugar, la demandante aduce que la evaluación de los riesgos de arritmia efectuada en el caso de autos se aparta de las directrices vigentes, concretamente de las orientaciones facilitadas en la evaluación clínica del riesgo de prolongación del intervalo QT/QTc y de efecto proarrítmico asociado a los medicamentos no antiarrítmicos (CHMP/ICH/2/04, *note for guidance on the clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs*; en lo sucesivo, «orientaciones QT»), que definen los parámetros pertinentes para evaluar los riesgos asociados a los medicamentos que pueden provocar una prolongación del intervalo QT. La demandante añade que, en particular, apartándose de las conclusiones del informe de evaluación conjunto de 11 de octubre de 2017, el CHMP, por una parte, no explicó por qué no se habían considerado pertinentes los datos y cálculos presentados por la demandante y, por otra, no tuvo en cuenta la experiencia adquirida después de la comercialización de la iloperidona.

57 En segundo lugar, la demandante estima que esta evaluación de los riesgos no se ajusta a la práctica actual de la EMA, por lo que vulnera el principio de igualdad de trato. La demandante alega, en particular, que, a diferencia del planteamiento adoptado al evaluar otros productos también destinados al tratamiento de la esquizofrenia (a saber, la lurasidona y el cisapride), el CHMP se negó a tomar en consideración los numerosos datos posteriores a la comercialización que la demandante había aportado y en especial las experiencias positivas adquiridas en relación con la iloperidona en otros mercados, aun teniendo en cuenta un importante porcentaje de efectos adversos no notificados.

58 En tercer lugar, la demandante alega que, dado que el CHMP no indicó las razones por las que se había apartado de los datos presentados por la demandante sobre los dos aspectos mencionados en el apartado 56 de la presente sentencia, las conclusiones del CHMP deberían considerarse insuficientemente motivadas y, en cualquier caso, manifiestamente erróneas. En este contexto, la demandante señala que, a falta de una motivación convincente, solo puede presumir que la decisión denegatoria de que se trata en el caso de autos fue consecuencia, por un lado, de la alegación no fundamentada del grupo científico consultivo de octubre de 2017, basada en la opinión personal de uno de sus miembros de que la iloperidona ha provocado un número «muy elevado» de muertes repentinas e inesperadas y, por otro lado, de la participación en ese grupo de un experto que ejercía las funciones de consultor para un producto competidor de la iloperidona.

59 La Comisión solicita que se desestime el primer motivo, que, a su juicio, se refiere más bien a un desacuerdo con las conclusiones científicas que sustentan la Decisión impugnada y no a una falta de motivación.

– *Sobre el cumplimiento del deber de motivación*

60 Según jurisprudencia consolidada, la motivación que exige el artículo 296 TFUE, párrafo segundo, debe adaptarse a la naturaleza del acto de que se trate y mostrar de manera clara e inequívoca el razonamiento de la institución de la que emane el acto, de manera que los interesados puedan conocer las razones de la medida adoptada y el órgano jurisdiccional competente pueda ejercer su control. La exigencia de motivación debe apreciarse en función de las circunstancias de cada caso, en particular del contenido del acto, la naturaleza de los motivos invocados y el interés que los destinatarios u otras personas afectadas directa e individualmente por dicho acto puedan tener en recibir explicaciones. No se exige que la motivación especifique todos los elementos de hecho y de Derecho pertinentes, en la medida en que la cuestión de si la motivación de un acto cumple las exigencias del artículo 296 TFUE debe apreciarse en relación no solo con su tenor literal, sino también con su contexto, así como con el conjunto de normas jurídicas que regulan la materia de que se trate (véanse las sentencias de 2 de abril de 1998, Comisión/Sytraval y Brink's France, C-367/95 P, EU:C:1998:154, apartado 63 y jurisprudencia citada, y de 28 de marzo de 2017, Rosneft, C-72/15, EU:C:2017:236, apartado 122 y jurisprudencia citada).

61 Por lo que respecta, en particular, a las decisiones que se pronuncian sobre una autorización de comercialización, el artículo 81, apartado 1, del Reglamento n.º 726/2004, según el cual toda decisión de concesión, denegación, modificación, suspensión, retirada o revocación de una autorización de comercialización indicará de manera precisa los motivos en los que se base, no hace sino recordar expresamente el deber general de motivación establecido en el artículo 296 TFUE, párrafo segundo (véase, en este sentido, la sentencia de 10 de abril de 2014, Acino/Comisión, C-269/13 P, EU:C:2014:255, apartados 121 y 122).

62 En el caso de autos, la negativa a conceder la autorización de comercialización controvertida se decidió sobre la base del informe de evaluación del CHMP y del dictamen del CHMP (este último figura en el anexo I de la Decisión impugnada con el título «Conclusiones científicas y motivos de denegación presentados por la EMA»), que, como se ha recordado en las consideraciones preliminares anteriores (véase, en particular, el apartado 32 anterior), forman parte integrante de dicha Decisión.

63 Pues bien, de esos actos se desprende que se expusieron con claridad las razones científicas, examinadas en varias decenas de páginas, por las que se consideró que la iloperidona presentaba riesgos para la seguridad de los pacientes, especialmente debido a su potencial arritmogénico. El CHMP concluyó, en particular, en su informe de evaluación que de los datos que se le habían presentado se desprendía que, a pesar de las medidas de minimización de los riesgos propuestas, dicho medicamento daba lugar a una prolongación del intervalo QT, que, en determinadas situaciones, podía resultar fatal para el paciente.

64 El dictamen del CHMP indica, por su parte, entre los motivos de denegación de la autorización de comercialización, lo siguiente:

«Habida cuenta de todos los datos clínicos y no clínicos disponibles (incluido el estudio completo dedicado al intervalo QTc, el programa clínico global y los casos de fallecimientos cardíacos/repentinos inexplicados en los ensayos clínicos y tras la comercialización), la iloperidona posee un potencial arritmogénico considerable en función de la exposición. Se considera que las medidas de minimización de los riesgos propuestas no permiten hacer frente al riesgo identificado en este caso específico de manera adecuada. Por consiguiente, no se ha demostrado suficientemente la seguridad de la iloperidona.»

- 65 Con carácter más global, el dictamen y el informe de evaluación del CHMP indican de manera precisa los motivos en los que se basa la Decisión impugnada. En particular, ponen de manifiesto de manera clara e inequívoca el razonamiento de la institución de la que emana el acto, para que la demandante pueda conocer las razones de la medida adoptada y el Tribunal pueda ejercer su control. Por otra parte, resulta obligado hacer constar que, en el presente asunto, la cuestión del potencial arritmogénico de la iloperidona fue el centro de las preocupaciones expresadas por el CHMP en cuanto a la seguridad de dicha sustancia, tanto en su primer dictamen de 20 de julio de 2017 como en su informe de evaluación final del 9 de noviembre siguiente (elaborado en el marco del procedimiento de reexamen que siguió a la solicitud de la demandante). El CHMP consideró, en particular, que, a pesar de las medidas de minimización de los riesgos propuestas, incluidas las presentadas en la fase de reexamen de la solicitud de autorización de comercialización, el riesgo de prolongación del intervalo QT seguía siendo significativo. Concretamente, el CHMP había considerado preocupante el hecho de que dicha sustancia se degradara en el organismo mediante enzimas hepáticas cuya actividad podía ser baja en algunos pacientes o reducirse mediante la toma de otros medicamentos. Dado que la importancia de este riesgo se consideró superior al beneficio previsto, el CHMP confirmó su dictamen negativo para la autorización de comercialización de la iloperidona.
- 66 Por tanto, debe considerarse que el dictamen y el informe de evaluación del CHMP en los que se basa la Decisión impugnada no adolecen de falta de motivación, ya que permitieron a los interesados conocer las razones de la medida adoptada y al Tribunal ejercer su control.
- 67 En consecuencia, ha de entenderse que, con su argumentación, la demandante pretende en realidad denunciar que las conclusiones científicas adoptadas por el CHMP son manifiestamente erróneas y vulneran el principio de igualdad de trato.
- 68 Las diferentes alegaciones de la demandante deben examinarse a la luz de estas consideraciones preliminares.
- *Sobre la alegación de que la evaluación de los riesgos que presenta la iloperidona no se ajusta a las directrices relativas a la prolongación del intervalo QT/QTc*
- 69 La demandante alega que, al evaluar la seguridad de la iloperidona, el CHMP no respetó las directrices aplicables, y más concretamente las orientaciones QT.
- 70 Con carácter previo, es preciso señalar que los órganos responsables, en particular, de la tramitación de las solicitudes de autorización de comercialización, entre los que figura la EMA, pueden verse obligados a elaborar orientaciones destinadas no solo a guiar dicha tramitación, sino también a informar a los solicitantes, en aras de la transparencia y de la previsibilidad, de los parámetros que se tendrán en cuenta para la evaluación de los datos científicos y técnicos que han de facilitar en apoyo de su solicitud.
- 71 Aunque estas «orientaciones» o «directrices» no son jurídicamente vinculantes, pueden tenerse en cuenta en cierta medida en la apreciación de la relación beneficio-riesgo de un medicamento, a título de elementos complementarios (véase, por analogía, la sentencia de 16 de octubre de 2003, AstraZeneca, C-223/01, EU:C:2003:546, apartado 28). Así sucede, en particular, cuando, como en el presente asunto, se dilucidan cuestiones técnica o científicamente complejas.
- 72 Por lo que respecta a las orientaciones QT, de las que se trata precisamente en el caso de autos, su razón de ser reside en la constatación, recordada en su introducción, de que determinados medicamentos tienen por efecto indeseable retrasar la repolarización cardíaca —fenómeno que puede



observarse mediante una prolongación de lo que se designa comúnmente como el intervalo QT en el electrocardiograma de superficie (en lo sucesivo, «ECG»)— y, en definitiva, crear condiciones propicias a fenómenos de muerte súbita.

- 73 En el presente asunto no se discute que el potencial arritmogénico de una sustancia, que puede detectarse debido a una prolongación importante del intervalo QT/QTc, constituye un riesgo de una gravedad evidente, al que se debe atribuir una importancia especial en la evaluación de los medicamentos antes de su comercialización. El punto 5.1 de las orientaciones QT precisa, en este sentido, que «una prolongación importante del intervalo QT/QTc, con o sin arritmias documentadas, podría justificar que no se apruebe un medicamento o que se suspenda su desarrollo clínico, en particular cuando el medicamento no aporta ninguna ventaja clara con respecto a otro tratamiento disponible y cuando dicho tratamiento parece adecuado para la mayoría de los pacientes».
- 74 En el presente asunto, mediante su alegación la demandante pretende, en esencia, criticar que no se tuvieron en cuenta las orientaciones QT en lo que atañe a tres aspectos: la definición del supuesto más desfavorable, la toma en consideración de los datos pertinentes y los umbrales que deben tenerse en cuenta al evaluar la seguridad de los medicamentos.
- 75 En primer lugar, por lo que respecta a la toma en consideración en el caso de autos del «supuesto más desfavorable» (*worst case scenario*), las orientaciones QT precisan que «es importante definir el “supuesto más desfavorable” para los medicamentos que hayan manifestado efectos sobre el intervalo QT/QTc en el marco de una evaluación de los riesgos (es decir, el intervalo QT/QTc medido en el grupo de pacientes objetivo en el momento del efecto máximo del medicamento y en las condiciones de los niveles en sangre más elevados que puedan alcanzarse durante la terapia)».
- 76 Pues bien, el CHMP no incurrió en error manifiesto de apreciación al considerar que, al evaluar los riesgos que presenta la iloperidona, el supuesto más desfavorable afectaba a los pacientes a los que también se habían prescrito medicamentos que inhiben ligeramente las principales vías metabólicas de la iloperidona. Como ha explicado la Comisión en sus escritos, es sabido que el potencial arritmogénico de la iloperidona aumenta en función de la tasa de concentración en la sangre de esta sustancia. En otras palabras, cuanto más lenta sea la tasa de metabolización de la iloperidona, más elevada será la exposición del paciente a esta sustancia y, por lo tanto, mayor será el riesgo que este corre.
- 77 Contrariamente a lo que afirma la demandante, para llegar a esta conclusión el CHMP no se limitó a realizar un razonamiento teórico, sino que tuvo en cuenta todos los datos que se le habían comunicado y, en especial, los datos científicos clínicos y no clínicos que se le habían presentado (véanse los apartados 81 a 88 *infra*).
- 78 Además, y en cualquier caso, aunque, con arreglo a las orientaciones QT, la definición del supuesto más desfavorable reviste cierta importancia en la evaluación de los riesgos que presentan los medicamentos que conllevan una prolongación del intervalo QT, en el caso de autos el CHMP llegó a la conclusión de que la relación beneficio-riesgo de la iloperidona era negativa con independencia de la población considerada, ya que, desde el punto de vista científico, era delicado identificar *a priori* una población para la que la metabolización de la iloperidona fuera reducida.
- 79 Instada en la vista a dar explicaciones sobre la importancia y el alcance de la definición del «supuesto más desfavorable», la Comisión explicó, sin que se la contradijese en este punto, que era particularmente difícil, si no imposible, definir *a priori* los factores inhibidores de la metabolización de la iloperidona, al ser numerosos e imprevisibles. En concreto, señaló que la toma simultánea de productos de consumo corriente o extendido (como la camomila, el regaliz o la vitamina D) podía ralentizar la metabolización de la iloperidona —y exponer así a las personas afectadas a los riesgos que presenta esta sustancia en el plano cardíaco— incluso para pacientes que, en principio, debido a su perfil genético, eran capaces de metabolizar rápidamente esta sustancia.



80 De ello resulta que no solo la definición de la subpoblación para la que el riesgo que presenta la iloperidona es mayor no adolece de error manifiesto de apreciación, sino que, además, y en cualquier caso, el CHMP consideró que dicho riesgo existía con independencia de la población o del supuesto considerado.

81 En segundo lugar, por lo que respecta a los factores que el CHMP tuvo en cuenta para concluir que la iloperidona posee un potencial arritmogénico, estos consisten, como indica el dictamen del CHMP, en cuatro fuentes de datos. En efecto, el CHMP se refirió a «todos los datos clínicos y no clínicos disponibles (incluido el estudio completo dedicado al intervalo QTc, [al] programa clínico global y [a los] casos de muerte cardíaca/repentina inexplicados en los ensayos clínicos y tras la comercialización)».

82 Para empezar, por lo que respecta a los datos preclínicos, el CHMP señaló lo siguiente:

«La iloperidona y el metabolito P88 presentaron una afinidad más elevada para el canal hERG que los demás agentes antipsicóticos, así como una duración potencial de acción prolongada, en función de la concentración, en las fibras de Purkinje de perro. Aunque en los estudios realizados en el perro no se haya observado ningún efecto en el ECG, se considera que la iloperidona presenta riesgos elevados de provocar *torsades de pointes*, lo que representa un riesgo de seguridad considerable para los pacientes.»

83 A continuación, en lo que respecta al estudio completo dedicado al intervalo QTc, el informe de evaluación del CHMP precisa lo siguiente:

«Se presume que el estudio completo 2328 dedicado al intervalo QTc demuestra la existencia de una prolongación considerable del intervalo QT. Se seleccionó de forma aleatoria a los pacientes para recibir la iloperidona (ILO) 8 mg dos veces al día, la ILO 12 mg dos veces al día (la dosis terapéutica máxima recomendada), la ILO 24 mg una vez al día, la ziprasidona 80 mg dos veces al día (testigo positivo) o la quetiapina 375 mg dos veces al día (testigo negativo) en ausencia (período 1) y en presencia de una inhibición metabólica simple (período 2) y doble (2D 6 y 3A 4, período 3). El hecho de que ningún sujeto de este estudio presentara valor alguno del intervalo QT o QTc superior a 500 ms no es necesariamente tranquilizador, dado que se trata de un grupo de sujetos que no tienen ningún factor de riesgo y que registraban un intervalo QT normal en la base y que el número de personas que participaron en el ensayo (alrededor de 30 personas por grupo) era escaso. La observación de una modificación del valor del intervalo QTc de más de 60 ms en Tmax en siete sujetos de los grupos de tratamiento con iloperidona prueba la existencia de un riesgo potencial considerable para la seguridad. Asimismo, es preciso señalar, por lo que respecta al mismo estudio, que en 94 pacientes expuestos a la iloperidona en diferentes dosis sin inhibición metabólica (período 1 del tratamiento) en la población del intervalo QTc secundario, 43 y 2 pacientes, respectivamente, prolongaron el intervalo QTcF en más de 30 y 60 ms.»

84 Además, por lo que respecta al programa clínico global, el informe de evaluación del CHMP recoge las siguientes constataciones:

«Por lo que se refiere a los datos clínicos sobre la seguridad, grupo “seguridad” 1, el 4,5 % de los pacientes tratados con iloperidona, independientemente de la dosis (4-24 mg/día), presentaron una prolongación de más de 60 ms en un momento dado de los ensayos clínicos. En el grupo “ziprasidona” (160 mg/día), dicha tasa era del 1,6 %.

En un momento determinado 3 pacientes presentaron un intervalo QTcF de más de 500 ms (grupo que recibió 10-16 mg/día de iloperidona). Este resultado no se observó en el grupo “ziprasidona”, aun que menos pacientes estuvieran expuestos a este medicamento.

[...]

Se produjeron más fallecimientos en el grupo “iloperidona” que en todos los demás grupos; además, 6 de dichos fallecimientos podrían estar relacionados con una prolongación del intervalo QT (arritmia, parada cardíaca repentina y muerte súbita). Dado que en el curso del programa de ensayos clínicos se expuso a 4 423 pacientes a la iloperidona, el 0,14% de todos los pacientes fueron víctimas de muerte súbita o de fallecimiento vinculado a un acontecimiento cardíaco, es decir, un número que expresa los daños respecto a 714. En otras palabras, de 714 pacientes tratados con iloperidona, uno será víctima de muerte súbita o de fallecimiento de origen cardíaco.»

85 De todos estos datos resulta que, contrariamente a lo que afirma la demandante, se había demostrado que la iloperidona podía provocar un riesgo de prolongación del intervalo QT de más de 30 ms —y no de un nivel medio comprendido entre 5 y 30 ms—, lo que podía exponer a los pacientes a riesgos de *torsades de pointes* y de fallecimiento repentino.

86 Por último, en lo que atañe a los datos posteriores a la comercialización y, en particular, a los casos de muertes cardíacas o repentinamente inexplicadas registrados en Estados Unidos, es preciso recordar que el informe de evaluación del CHMP indica lo siguiente:

«A 24 de agosto de 2016, se habían registrado en total 33 fallecimientos en la base de datos global estadounidense de Vanda de supervisión posterior a la comercialización. 3 pacientes murieron mientras dormían, 6 fueron víctimas de muerte súbita y 6 fallecieron por problemas cardíacos. Los demás fallecimientos se debieron a un suicidio (6), a razones desconocidas (7), a otros motivos (2) y a una embolia pulmonar (3).»

87 Aun suponiendo (lo que no es el caso), como sostiene la demandante en su escrito de réplica, que no pueda considerarse «alarmante» el número de muertes cardíacas registradas en Estados Unidos, el CHMP podía, sin sobrepasar los límites del margen de apreciación de que dispone en la evaluación de los datos científicos que se le habían sometido, considerar que este constituía un indicio del potencial proarrítmico de la iloperidona y por ello del riesgo que presentaba esta sustancia en materia de seguridad.

88 El hecho de que el riesgo identificado sea «potencial» justifica que el CHMP deba emitir un dictamen negativo. Contrariamente a lo que sostiene la demandante, no puede exigirse al CHMP que demuestre la existencia de un «riesgo real significativo», como un aumento considerable de la mortalidad cardíaca.

89 Habida cuenta de todos estos datos y valoraciones, considerados en su conjunto, resulta que el CHMP no incurrió en error manifiesto de apreciación y actuó en consonancia con las comprobaciones médicas y científicas que había realizado al llegar a la conclusión de que existía una población de pacientes a los que un tratamiento con iloperidona expondría a riesgos de seguridad reales e inaceptables.

90 En tercer lugar, por lo que respecta al fundamento de la afirmación de la demandante de que los riesgos de prolongación del intervalo QT asociada a la iloperidona no alcanzaban «los umbrales de preocupación» definidos en las orientaciones QT, procede señalar que estas orientaciones disponen que, «si bien es cierto que se utilizan frecuentemente como umbrales para la interrupción potencial de un medicamento prolongaciones del intervalo QT/QTc de más de 500 ms o de más de 60 ms en relación con el valor de referencia, los criterios exactos elegidos para un ensayo determinado dependen del nivel de tolerancia de los riesgos considerado adecuado para la indicación y el grupo de pacientes en cuestión».

91 De ello se desprende que las orientaciones QT no definen un umbral que, en términos absolutos, sea representativo de un riesgo que lleve a la conclusión de que el medicamento no es seguro y menos aún un umbral cuya mera superación justifique la denegación de la autorización de comercialización. Por consiguiente, si bien, como ha señalado por lo demás el CHMP, «una prolongación de más de

60 ms con respecto al valor de referencia durante un tratamiento médico es preocupante y supondría con carácter general la suspensión del medicamento», nada permite excluir que un medicamento que dé lugar a una prolongación del intervalo QT inferior a dicha cifra pueda, en determinadas circunstancias, presentar un riesgo en materia de seguridad.

92 Además, y en cualquier caso, en su dictamen el CHMP mencionó, en particular, la siguiente conclusión:

«Al examinar los resultados del estudio completo dedicado al intervalo QTc, de los 94 pacientes expuestos a la iloperidona en dosis diferentes sin inhibición metabólica en la población secundaria del intervalo QTc, 43 y 2 pacientes desarrollaron, respectivamente, una prolongación del intervalo QTcF de más de 30 y de 60 ms.»

93 Esta conclusión se apoya en una serie de datos clínicos, mencionados en el informe de evaluación del CHMP, del siguiente modo:

«Por lo que respecta a los datos clínicos sobre la seguridad, grupo de seguridad 1, durante los ensayos clínicos, se observó un aumento superior a 60 ms en un momento dado en el 4,5 % de los pacientes tratados con iloperidona, con independencia de la dosis recibida (de 4 a 24 mg/día). En el grupo ziprasidona (160 mg/día), ese porcentaje era del 1,6 %.

3 pacientes presentaron en un momento determinado un intervalo QTcF de más de 500 ms (grupo tratado con iloperidona 10-16 mg/día). Este resultado no se observó en el grupo “ziprasidona”, aunque menos pacientes estuvieran expuestos a este medicamento.»

94 De estas consideraciones se desprende que tanto el dictamen como el informe del CHMP mencionan claramente y de conformidad con las orientaciones QT por qué motivos determinados resultados de los estudios clínicos presentados, que incluían diferentes métodos de cálculo y de presentación, indicaban que el consumo de iloperidona seguía asociado a un riesgo real de arritmia cardíaca (*torsades de pointes*) que podía provocar una muerte súbita.

– *Sobre la alegación de que el informe de evaluación del CHMP no se ajusta a la práctica actual de la EMA, al no haberse tenido en cuenta la experiencia positiva después de la comercialización de la iloperidona*

95 La demandante alega que el CHMP se negó a tener en cuenta los datos posteriores a la comercialización relativos a la iloperidona y, en particular, los datos recabados en Estados Unidos después de la comercialización de esta sustancia. En su opinión, esta negativa no solo es contraria a la práctica actual de la EMA, sino que, además, vulnera el principio de igualdad de trato, dado que, en el pasado, el CHMP tuvo en cuenta tales datos para la autorización de otros medicamentos.

96 No cabe acoger esta alegación.

97 En primer lugar, no puede admitirse la afirmación de la demandante de que, en el caso de autos, la EMA no tuvo en cuenta los datos posteriores a la comercialización. En efecto, de los autos se desprende que el CHMP sí tuvo en cuenta la experiencia adquirida después de la comercialización de la iloperidona, concretamente en el mercado estadounidense, pero la consideró no concluyente.

98 Así, el punto 2.6 del informe de evaluación del CHMP menciona, bajo el subtítulo «Experiencia posterior a la comercialización» (*Post marketing experience*), lo siguiente:

«A 24 de agosto de 2016, se habían registrado en total 33 fallecimientos en la base de datos global estadounidense de Vanda de supervisión posterior a la comercialización. 3 pacientes murieron mientras dormían, 6 fueron víctimas de muerte súbita y 6 fallecieron por problemas cardíacos. Los demás fallecimientos se debieron a un suicidio (6), a razones desconocidas (7), a otros motivos (2) y a una embolia pulmonar (3).»

99 Este informe precisa, sin embargo, que no se consideraron fiables los datos posteriores a la comercialización aportados por la demandante en los siguientes términos:

«Por lo que se refiere a la experiencia posterior a la comercialización, resulta difícil extraer conclusiones del cálculo efectuado por la demandante sobre el aumento de la mortalidad, debido a las dificultades para valorar la tasa de concordancia y la tasa asumida de casos no notificados. Desde un punto de vista cualitativo, en opinión del evaluador, y habida cuenta de la edad del paciente, del plazo transcurrido desde el inicio del tratamiento y de las circunstancias del fallecimiento, puede considerarse que 15 casos están muy probablemente relacionados con la iloperidona. Al menos un caso mortal podría haberse visto precedido de una arritmia ventricular y de *torsades de pointes*.»

100 Como la Comisión explicó en sus escritos y aclaró en la vista, antes del examen cuantitativo de los datos relativos al período posterior a la comercialización de la iloperidona, el CHMP evaluó el análisis cuantitativo de esos mismos datos que la demandante había presentado.

101 No obstante, se consideró que este análisis cuantitativo era poco fiable, debido a dos lagunas metodológicas.

102 La primera laguna identificada estaba relacionada con la circunstancia de que la comparación presentada por la demandante con el fin de demostrar que no se había producido un aumento de mortalidad se refería a poblaciones no comparables. El informe de evaluación del CHMP precisa en este sentido:

«Los datos disponibles y la falta de intercambiabilidad (y en cierta medida de comparabilidad) entre las poblaciones comparadas no permiten excluir, confirmar o cuantificar un aumento de la mortalidad cardíaca en el programa de desarrollo clínico.»

103 La segunda laguna que, según el CHMP, afectaba al análisis cuantitativo presentado por la demandante consistía en la circunstancia de que la fijación del nivel de casos no notificados realizada por la demandante era arbitraria y no podía tomarse en consideración. El informe de evaluación del CHMP indica a este respecto lo siguiente:

«Asimismo, parece imposible estimar el alcance de los casos de muerte asociados a la iloperidona que no han sido notificados. No se considera que los datos comunicados espontáneamente después de la comercialización ofrezcan garantías considerables en lo que respecta a la inocuidad cardíaca. Existen varias razones por las que puede suponerse que el número de casos de muerte asociados a la iloperidona no notificados es muy significativo. Resulta generalmente imposible demostrar con certeza que un fallecimiento cardíaco repentino sea el resultado de una prolongación iatrogénica del intervalo QT y de una arritmia ventricular, dada la inexistencia de marcador *post mortem*. Incluso cuando se sospecha que se trata de una causa probable del fallecimiento, no puede declararse un posible vínculo causal con el tratamiento, dado que la prolongación del intervalo QT es un efecto muy conocido de la iloperidona.»

104 Es preciso subrayar que, habida cuenta del margen de apreciación de que disponen los órganos encargados de examinar los datos científicos proporcionados en apoyo de una solicitud de autorización de comercialización, las conclusiones y apreciaciones del CHMP solo podrían criticarse si se demostrara que, a la vista del expediente, no guardan relación alguna con las comprobaciones médicas y científicas. Pues bien, la demandante no ha demostrado por qué razones debería concluirse que así sucedió en el caso de autos. De este modo, no pudo explicar por qué los datos cuantitativos que había facilitado en apoyo de su solicitud de autorización de comercialización podían poner en tela de juicio la apreciación de que la iloperidona tenía un potencial arritmogénico y, por lo tanto, la existencia del riesgo identificado por el CHMP.

105 En este contexto, es preciso recordar que el imperativo de seguridad que se impone en materia de salud pública (véase, en este sentido, la sentencia de 19 de abril de 2012, *Artegodan/Comisión*, C-221/10 P, EU:C:2012:216, apartado 99 y jurisprudencia citada) implica lógicamente que los órganos puedan, en caso de dudas sobre la fiabilidad de la información facilitada en apoyo de una solicitud de autorización de comercialización, inclinarse a favor de una denegación de esta.

106 Pues bien, en el caso de autos, la demandante no ha podido demostrar que las conclusiones a las que llegó el CHMP en lo que respecta a los datos posteriores a la comercialización registrados en países terceros, en concreto en Estados Unidos, eran incoherentes o adolecían de un error de análisis. Sobre este punto, el informe de evaluación del CHMP contiene una motivación que permite apreciar las consideraciones en las que se basa el dictamen del CHMP y establece una relación comprensible entre las apreciaciones científicas pertinentes y las conclusiones adoptadas.

107 En segundo lugar, la demandante no ha podido demostrar que la Comisión se apartó de la práctica seguida hasta entonces en la toma en consideración de los datos posteriores a la comercialización facilitados en apoyo de las solicitudes de autorización de comercialización de determinados medicamentos, en particular la lurasidona y el cisapride. Al considerar poco convincentes los datos posteriores a la comercialización aportados por la demandante, el CHMP no se negó a tener en cuenta por principio tales datos para la evaluación de la inocuidad de la iloperidona, sino que se limitó a comprobar su fiabilidad desde el punto de vista científico.

*– Sobre la alegación de que el CHMP fue indebidamente influenciado por las observaciones del grupo de expertos ad hoc de 30 de octubre de 2017*

108 La demandante sostiene, en esencia, que, dado que el CHMP no motivó su decisión de denegar la autorización de comercialización, solo puede «presumir» que la Decisión impugnada se explica por dos razones, a saber, en primer lugar, la alegación no fundamentada del grupo científico consultivo de octubre de 2017, que se basa en la opinión personal de uno de sus miembros, según la cual la iloperidona ha ocasionado un número «muy elevado» de fallecimientos repentinos e inesperados y, en segundo lugar, la participación en este grupo de un experto que era consultor para una empresa que producía un medicamento competidor del que contiene la iloperidona.

109 Esta argumentación no puede prosperar.

110 En primer lugar, por lo que se refiere a la alegación de que el CHMP fue indebidamente influenciado por el grupo científico consultivo de octubre de 2017, esta carece de fundamento.

111 A este respecto, procede recordar que se convocó a dicho grupo a raíz de una petición formulada en este sentido por la demandante, con arreglo al artículo 62, apartado 1, del Reglamento n.º 726/2004, en el marco del procedimiento de reexamen.



- 112 Como ha recordado la Comisión, no se había demostrado que este grupo de expertos científicos, que tenía una función puramente consultiva y cuyos informes no vinculaban, por tanto, al CHMP, hubiera tenido una influencia indebida en la elaboración del informe de evaluación del CHMP.
- 113 En segundo lugar, es preciso pronunciarse sobre la alegación según la cual uno de los miembros del grupo científico consultivo de octubre de 2017 había ejercido las funciones de consultor para un producto competidor, aun cuando la iloperidona estaba en proceso de evaluación. Como ha subrayado la Comisión, según la política de la EMA en materia de gestión de intereses contrapuestos, los expertos que declaran prestar actualmente servicios de asesoramiento para un producto específico están autorizados a participar en las reuniones de un grupo científico consultivo o de un grupo de expertos *ad hoc*, con la restricción de que no pueden participar en el grupo cuando este sea consultado sobre el producto específico declarado. Pues bien, en el caso de autos, los dos grupos de expertos *ad hoc* se referían a la iloperidona y no al producto incluido en la declaración de intereses del experto (a saber, la caripracina). Por lo tanto, tras la evaluación de los documentos de declaración de intereses conforme a los procedimientos establecidos, se llegó a la conclusión de que no existía conflicto de intereses en relación con el experto en cuestión y este fue autorizado a participar plenamente en los dos grupos de expertos *ad hoc*.
- 114 Sin embargo, la demandante indicó en su escrito de réplica que no pretendía formular una alegación positiva relativa a un «conflicto de intereses», sino únicamente un intento de explicación para comprender el razonamiento seguido por el CHMP a falta, según ella, de motivación convincente en la Decisión impugnada.
- 115 Instada en la vista a precisar el alcance exacto de sus afirmaciones, la demandante confirmó que no pretendía alegar una violación del principio de imparcialidad o un conflicto de intereses, lo que se hizo constar en el acta de la vista, sino que situaba su argumentación desde el punto de vista de la falta de motivación.
- 116 Por tanto, procede desestimar por infundadas tanto la alegación relativa a la influencia indebida del grupo consultivo científico de octubre de 2017 sobre el CHMP como la alegación relativa a la influencia en su caso indebida que habría podido tener un experto que participó en dicho grupo.
- 117 Habida cuenta de todas estas consideraciones, debe desestimarse por infundado el primer motivo.

*Sobre el segundo motivo, basado en que la evaluación de las medidas de minimización de los riesgos propuestas para la iloperidona adolece de falta de motivación y de un error manifiesto de apreciación, y vulnera el principio de proporcionalidad, enunciado en el artículo 5 TUE, apartados 1 y 4, y el principio de igualdad de trato*

- 118 Mediante su segundo motivo, la demandante critica, en esencia, la afirmación de que los «medidas de minimización de los riesgos propuestas no permitían hacer frente al riesgo identificado [...] de manera adecuada» y que, en definitiva, llevó a la EMA a concluir en el caso de autos que existía una relación beneficio-riesgo negativa. La demandante impugna así la evaluación de las medidas de minimización de los riesgos propuestas para la iloperidona, entre las que figuraba la posibilidad de limitar la autorización de comercialización para ese medicamento al tratamiento de segunda línea. Sostiene que esta evaluación no solo adolece de falta de motivación y de errores manifiestos de apreciación (primera alegación), sino que, además, vulnera los principios de proporcionalidad y de igualdad de trato (segunda alegación).
- 119 La Comisión rebate los argumentos de la demandante y solicita que se desestime este motivo.

120 Antes de examinar las diferentes alegaciones formuladas por la demandante en el presente motivo, debe precisarse que las medidas de minimización de los riesgos pretenden, con carácter general, prevenir o reducir las reacciones adversas, en cualquier caso inevitables, asociadas a la exposición a un medicamento, o reducir su gravedad o su impacto en el paciente en caso de reacciones adversas. Estas medidas tienen por objeto optimizar la utilización segura y eficaz de un producto farmacéutico a lo largo de su ciclo de vida. En el ámbito de la farmacovigilancia se admite comúnmente que tanto la planificación y la aplicación de medidas de minimización de los riesgos como la evaluación de su eficacia constituyen elementos clave de la gestión de los riesgos. El carácter suficiente de las medidas presentadas puede, por tanto, resultar crucial en cualquier decisión relativa a la autorización de comercialización de un medicamento.

121 En el caso de autos, las medidas de minimización de los riesgos propuestas consistían no solo en medidas «rutinarias», es decir, indicaciones y avisos clásicos en las instrucciones de uso y el resumen de las características del producto, sino también en medidas médicas de acompañamiento de mayor alcance, como el recurso al genotipado y al seguimiento mediante ECG. Como complemento de todas las medidas propuestas, la demandante alegó también que debía contemplarse la utilización de la iloperidona en tratamientos de segunda línea.

*– Sobre la alegación de que la evaluación de las medidas de minimización de los riesgos vulnera la obligación de motivación y adolece de errores manifiestos de apreciación*

122 La demandante sostiene que la evaluación de las medidas de minimización de los riesgos que presentó en apoyo de su solicitud de autorización de comercialización adolece de falta de motivación y que, en todo caso, es manifiestamente errónea. En su opinión, el CHMP no proporcionó, en su informe de evaluación, razones admisibles por las que las medidas de minimización de los riesgos propuestas, entre las que figura la posibilidad de limitar la autorización de comercialización a un tratamiento de segunda línea (es decir, para los casos en que otros productos no son eficaces o no son tolerados por los pacientes), no se consideraron suficientes para gestionar los riesgos de seguridad que presenta la iloperidona.

123 La demandante subraya que, con el fin de gestionar los riesgos de prolongación del intervalo QT, presentó cuatro tipos de medidas de minimización de los riesgos frecuentemente utilizadas en el mercado de la Unión, en especial para los productos destinados al tratamiento de la esquizofrenia. En primer lugar, alega que, como es habitual, incluyó en el resumen de las características del producto y en las instrucciones de uso destinadas a los pacientes advertencias estrictas y precauciones de empleo específicas que indicaban que el producto podía provocar una prolongación del intervalo QT y tener efectos adversos, mencionando que se habían notificado casos de muertes repentinas. En segundo lugar, señala que, conforme a una práctica corriente y siguiendo a este respecto las recomendaciones del CHMP, mencionó precauciones de empleo, e incluso contraindicaciones, para impedir la administración de iloperidona a pacientes que presentan un riesgo relativamente elevado, es decir, pacientes que estaban intrínsecamente expuestos al riesgo de sufrir los efectos adversos teóricamente asociados a una prolongación del intervalo QT. En tercer lugar, propuso, siempre de acuerdo con las recomendaciones del CHMP, que se indicase en el resumen de las características del producto que debía efectuarse el genotipado para todos los pacientes antes del comienzo del tratamiento, con el fin de identificar a los pacientes que presentarían cierto genotipado para los que la iloperidona debía contraindicarse. En cuarto lugar, aceptó y propuso limitar el lanzamiento del tratamiento con iloperidona a los lugares en los que esté disponible un cardiólogo y exigir que la vigilancia mediante ECG se efectúe antes y durante el tratamiento con iloperidona.

124 La demandante sostiene que la combinación de estas cuatro medidas de minimización de los riesgos, así como la propuesta de limitar la iloperidona al tratamiento de «segunda línea», que, como sugirió el grupo científico consultivo constituido en mayo de 2017, presentó en el marco de su solicitud de reexamen mediante un algoritmo de tratamiento complejo, debería haber llevado al CHMP a concluir

que los riesgos presentados se gestionaban adecuadamente, lo que no hizo. Añade que las conclusiones del CHMP, que no establecen ningún vínculo comprensible entre las comprobaciones científicas, adolecen, por tanto, de falta de motivación y de errores manifiestos de apreciación, en particular en lo que respecta al examen de las medidas de genotipado y al recurso al ECG, así como en relación con la propuesta de utilización en tratamientos de segunda línea.

125 En el caso de autos, procede recordar que el CHMP consideró que las medidas de minimización de los riesgos propuestas no eran suficientes para gestionar de manera adecuada el riesgo detectado, esto es, el potencial arritmogénico considerable de la iloperidona.

126 El dictamen del CHMP, recogido en el anexo I de la Decisión impugnada, enuncia de manera sintética lo siguiente:

«Habida cuenta de la compleja relación de causalidad entre la exposición a la iloperidona y acontecimientos como *torsades de pointes*, incluidos elementos desconocidos y aleatorios y elementos que pueden variar de manera imprevisible, consideramos que las medidas de minimización de los riesgos propuestas no permitirían hacer frente al riesgo identificado en la práctica clínica. Por ejemplo, la propuesta consistente en efectuar ECGs en el Tmax estimado podría no permitir determinar el Tmax real en razón de factores intrínsecos o extrínsecos, lo que daría lugar a una subestimación de la prolongación del intervalo QTcF.

Además, como señalaron los expertos en la reunión *ad hoc*, es discutible, por razones prácticas (por ejemplo, la disponibilidad de cardiólogos suficientemente cualificados), que resulte factible la correcta aplicación de todas las medidas en todos los entornos clínicos.»

127 El informe de evaluación del CHMP indica por su parte los motivos por los que se consideró que las medidas de minimización de los riesgos propuestas eran insuficientes.

128 En particular, resulta que, en la fase del primer examen de la solicitud de autorización de comercialización de que se trata en el caso de autos, el CHMP indicó lo siguiente:

«Habida cuenta de todos los datos clínicos y no clínicos disponibles (incluido el estudio completo dedicado al intervalo QTc, el programa clínico global y los casos de muerte cardíaca/repentina inexplicados en los ensayos clínicos y después de la comercialización), la iloperidona posee un potencial arritmogénico considerable en función de la exposición. El hecho de que el metabolismo de la iloperidona dependa en gran medida del CYP3A 4 y del CYP2D 6 aumenta el riesgo de interacción entre medicamentos y hace que el metabolismo del medicamento sea extremadamente sensible a los polimorfismos genéticos. Las medidas de minimización de los riesgos como el genotipado del CYP2D 6 o una vigilancia mediante ECG de mayor alcance no se consideran suficientes para minimizar ese riesgo.»

129 Asimismo, del informe de evaluación del CHMP se desprende que, en la fase del reexamen de la solicitud de autorización de comercialización, este mantuvo su conclusión de que las medidas de minimización de los riesgos propuestas no eran suficientes por los siguientes motivos:

«Se admite que, para un producto de nicho destinado a ser utilizado en un número limitado de pacientes, las medidas de minimización de los riesgos propuestas parecen factibles en determinados entornos clínicos de la Unión, pero probablemente no en todos. Sin embargo, se cuestiona la capacidad de las medidas propuestas para dar una respuesta adecuada a los riesgos ante fuentes de variabilidad conocidas y desconocidas. Pueden indicarse algunos ejemplos de estas, pero es imposible, por definición, establecer una lista exhaustiva:

- la recomendación consistente en realizar ECGs a Tmax podría resultar imposible por factores intrínsecos o extrínsecos;

- el aumento de la exposición con inhibidores no contraindicados del metabolismo de la iloperidona podría variar considerablemente en presencia de un escaso margen de seguridad.

Del mismo modo, no puede aceptarse la propuesta dirigida a reducir el umbral de contraindicación de [la iloperidona] tomando como referencia el intervalo QT en la base, debido a la variabilidad de esta medida en un mismo sujeto dentro de la población afectada.»

- 130 En la parte titulada «Conclusión y evaluación actualizada de la relación beneficio/riesgo», recogida en el punto 4 del informe de evaluación del CHMP, este concluyó lo siguiente:

«Habida cuenta de todos los datos clínicos y no clínicos disponibles (incluido el estudio completo dedicado al intervalo QTc, el programa clínico global y los casos de muerte cardíaca/repentina inexplicados en los ensayos clínicos y después de la comercialización), la iloperidona posee un potencial arritmogénico considerable en función de la exposición. Se considera que las medidas de minimización de los riesgos propuestas no permiten hacer frente al riesgo identificado en este caso específico de manera adecuada. Por consiguiente, no se ha demostrado suficientemente la seguridad de la iloperidona.»

- 131 Ha de señalarse que, por un lado, el dictamen y el informe de evaluación del CHMP en los que se basa la Decisión impugnada no adolecen de insuficiencia de motivación en lo que respecta a las medidas de minimización de los riesgos y que, por otro lado, el CHMP, en su informe de evaluación, formuló, como exige la jurisprudencia, una serie de motivos admisibles en apoyo de su conclusión de que las medidas de minimización de los riesgos propuestas no podían subsanar los efectos potencialmente adversos de la iloperidona.

- 132 En primer lugar, por lo que respecta a las dos primeras categorías de medidas de minimización de los riesgos propuestas, denominadas «rutinarias», que son las indicaciones y advertencias que figuran en el resumen de las características del producto y el prospecto, como precisó la Comisión en el escrito de contestación a la demanda, de todas estas indicaciones se desprende que, dada la gravedad del riesgo identificado, se excluyó la pertinencia de medidas de minimización de los riesgos «simples», como las advertencias en el resumen de las características del producto y las instrucciones de utilización.

- 133 En segundo lugar, por lo que se refiere a la medida de minimización de los riesgos consistente en recurrir al genotipado, resulta que, en esencia, el CHMP la consideró insuficiente por dos razones principales.

- 134 En primer término, el CHMP llegó a la conclusión de que el genotipado solo podía controlar en parte los riesgos generados por la exposición a la iloperidona. Como la Comisión ha explicado en sus escritos, en la medida en que se ha acreditado que esta sustancia posee un potencial arritmogénico creciente en función de la exposición, se puso de manifiesto que, cuanto mayor era el porcentaje de presencia en la sangre de dicha sustancia, más expuesto estaba el paciente a un riesgo de arritmia cardíaca que podía resultar mortal. Por el contrario, cuanto más rápido se metaboliza la iloperidona, menor es el riesgo. Pues bien, de los datos puestos en conocimiento del CHMP se desprende que la iloperidona es metabolizada esencialmente por dos enzimas, a saber, el citocromo P450 3A 4 (CYP3A 4) y el citocromo P450 2D 6 (CYP2D 6), que pueden inhibirse en el caso de la toma de medicamentos. Sin embargo, en ese caso, el genotipado no permite detectar de manera suficientemente fiable los pacientes para los que el consumo de iloperidona genera riesgos importantes.

- 135 Este análisis está expuesto claramente por el CHMP, en su informe de evaluación, en los siguientes términos:

«Las multiplicaciones de la C<sub>max</sub> por un factor que puede llegar hasta 2,3 observadas con la inhibición metabólica no son insignificantes y, sobre todo, constituyen un valor medio; no describen la medida en la que algunos individuos podrían presentar un aumento mucho mayor de la C<sub>max</sub> de iloperidona en

presencia de potentes inhibidores del CYP3A 4 y del CYP2D 6. Ello depende de la actividad de las vías metabólicas menores de la iloperidona, que podría muy bien ser extremadamente variable. En el marco de la evaluación de los riesgos de [torsades de pointes] debidos a un medicamento, el efecto medio sobre la población es menos pertinente que el supuesto más desfavorable. No existe ningún dato que permita determinar el efecto probable sobre las concentraciones de medicamentos en los pacientes con una escasa actividad de las vías metabólicas menores para la iloperidona en presencia de ligeros inhibidores del CYP3A 4 y del CYP2D 6.»

136 En segundo término, y aun suponiendo que la exposición a la iloperidona pudiera controlarse de manera satisfactoria mediante el recurso al genotipado, del informe de evaluación del CHMP se desprende que se consideró que, a pesar de existir, *a priori*, una conexión evidente entre la prolongación del intervalo QT (y, por lo tanto, el potencial arritmogénico) y esta exposición, esta última no era el único factor vinculado a la utilización de la iloperidona capaz de provocar efectos como *torsades de pointes* que pudieran causar el fallecimiento del paciente. En otras palabras, se consideró que el hecho de controlar, en particular a través del genotipado, la exposición a la iloperidona no podía mitigar adecuadamente los riesgos asociados a la toma de ese medicamento.

137 El CHMP explicó así, en el informe de evaluación, lo siguiente:

«Los expertos observaron que la relación de causalidad entre la exposición a la iloperidona y acontecimientos como *torsades de pointes* era compleja y suponía la concurrencia de elementos desconocidos o aleatorios que, por definición, serían muy difíciles de controlar en el marco de cualquier plan de minimización de los riesgos que se aplicara en el medio clínico.»

138 En tercer término, por lo que respecta a la evaluación de la medida de minimización de los riesgos que consiste en recurrir al ECG, se aplican *mutatis mutandis* las conclusiones alcanzadas respecto del recurso al genotipado.

139 En efecto, se consideró que el recurso a esta medida de minimización de los riesgos a «Tmax», que consiste en una estimación del tiempo transcurrido hasta la obtención de la concentración plásmica máxima, no era suficientemente eficaz, teniendo en cuenta una serie de factores intrínsecos (vinculados a cada paciente) y extrínsecos (vinculados a la disponibilidad en los entornos clínicos correspondientes de un facultativo cardiólogo para garantizar el seguimiento de los pacientes enfermos de esquizofrenia).

140 En cuanto al recurso al ECG en la fase inicial, es decir, en la fase en la que se pretende prescribir la iloperidona, el CHMP señaló que este no permitía necesariamente obtener información fiable sobre el intervalo QT del paciente. El informe de evaluación del CHMP menciona así que «la propuesta de reducción del umbral de contraindicación de [la iloperidona] tomando como referencia el intervalo QT en la fase inicial no puede aceptarse, debido a la variabilidad de esta medida en un mismo sujeto dentro de la población de afectada».

141 En otras palabras, según el CHMP, dado que los valores recogidos mediante un ECG son muy variables de una persona a otra y, por tanto, imprevisibles, el recurso al seguimiento mediante ECG no parece una medida plenamente satisfactoria para controlar los efectos del consumo de iloperidona. Por tanto, no es posible definir un valor que pueda servir de alerta a los profesionales correspondientes. En definitiva, según el CHMP, era necesario dudar de la fiabilidad del recurso a este instrumento como medio de control de los riesgos presentados por la iloperidona.

142 En cuarto término, por lo que respecta a la propuesta de utilización de la iloperidona en tratamientos de «segunda línea», esto es, para el caso de que el tratamiento del paciente con otro medicamento no haya sido satisfactorio, procede examinar, en consonancia con los razonamientos anteriores, si existe una relación comprensible entre las comprobaciones científicas puestas en conocimiento de la EMA y la recomendación negativa de que se trata en el caso de autos.



- 143 A este respecto, de los autos remitidos al Tribunal se desprende que, a raíz del dictamen negativo emitido por el CHMP el 20 de julio de 2017 y en apoyo de su solicitud de reexamen, la demandante propuso que la iloperidona se «indicara para el tratamiento de segunda línea de la esquizofrenia en adultos».
- 144 Desde esta perspectiva, la demandante había distinguido dos subcategorías de la población global para las que pretendía demostrar una relación beneficio-riesgo positiva de la iloperidona, a saber, primero, los pacientes afectados por esquizofrenia que se habían estabilizado y, segundo, los pacientes que se encontraban en un episodio de crisis aguda y que no podían ser totalmente estabilizados con otro medicamento debido a un problema de tolerancia.
- 145 Pues bien, la relación beneficio-riesgo fue considerada negativa, habida cuenta de los problemas de seguridad considerables que se planteaban para ambas subpoblaciones (de la misma manera que se planteaban para la población global). El informe de evaluación del CHMP establece, a este respecto, una relación comprensible entre las comprobaciones médicas o científicas y las conclusiones que conlleva en relación con la utilización de la iloperidona en tratamientos de segunda línea.
- 146 Si bien, como las partes reconocen, siguen existiendo actualmente necesidades médicas no satisfechas en los pacientes afectados por esquizofrenia, en particular para aquellos que padecen acatisia, ello concierne, según los datos aportados en el procedimiento de reexamen de que se trata en el caso de autos, a los pacientes que necesitan tener acceso a un medicamento con una propensión nula o casi nula a provocar tal trastorno. Ahora bien, no sucede así en el caso de la iloperidona, que, como el CHMP indicó en su informe de evaluación, presenta «una propensión débil, pero no extremadamente débil, a provocar síntomas extrapiramidales en sentido amplio».
- 147 En quinto y último término, por lo que se refiere a la alegación de que el CHMP no adujo razones que explicaran por qué las medidas de minimización de los riesgos propuestas, consideradas en su conjunto y no por separado, no bastan para gestionar los riesgos de seguridad que plantea la iloperidona, esta carece de fundamento.
- 148 A este respecto, es preciso recordar que el dictamen del CHMP indica que «habida cuenta de la compleja relación de causalidad entre la exposición a la iloperidona y acontecimientos como *torsades de pointes*, incluidos elementos desconocidos y aleatorios y elementos que pueden variar de manera imprevisible, consideramos que las medidas de minimización de los riesgos propuestas no permitirían hacer frente de manera adecuada al riesgo identificado en la práctica clínica».
- 149 Como se desprende igualmente de la posición del grupo *ad hoc* de 30 de octubre de 2017, se llegó a la conclusión de que, con independencia del modo en que se combinaran las medidas de minimización de los riesgos, un determinado número de pacientes estaría expuesto a un riesgo de seguridad importante asociado, en particular, al desarrollo de *torsades de pointes*. Dicho grupo señaló, entre otras consideraciones, lo siguiente:

«Los expertos observaron que la relación de causalidad entre la exposición a la iloperidona y acontecimientos como *torsades de pointes* era compleja y suponía la concurrencia de elementos desconocidos o aleatorios que, por definición, serían muy difíciles de controlar en el marco de cualquier plan de minimización de los riesgos que se aplicara en el medio clínico. Habida cuenta de estas reflexiones y de los datos disponibles, los expertos concluyeron por mayoría que era imposible concebir un conjunto de medidas de minimización de los riesgos que permitieran hacer frente de manera adecuada a los riesgos identificados y que las medidas propuestas acabarían produciendo una falsa impresión de seguridad.»

150 A la luz de todas estas consideraciones, procede declarar que la conclusión según la cual las medidas de minimización de los riesgos propuestas por la demandante para la concesión de una autorización de comercialización de la iloperidona son insuficientes no adolece de falta de motivación o de errores manifiestos de apreciación.

*– Sobre la alegación basada en la vulneración del principio de proporcionalidad*

151 La demandante alega que la evaluación de las medidas de minimización de los riesgos propuestas es contraria al principio de proporcionalidad. Sostiene que el rechazo en bloque de esas medidas —y, por tanto, la negativa a conceder una autorización de comercialización— va más allá de lo necesario para alcanzar el objetivo de equilibrio entre los riesgos y los beneficios. Dicho rechazo no constituye, a su juicio, la medida menos gravosa para minimizar suficientemente los riesgos asociados a la iloperidona. En opinión de la demandante, el CHMP podría haber impuesto las medidas de minimización de los riesgos realizables para que la iloperidona se prescribiera y administrara de manera que se gestionaran los riesgos y se garantizara un nivel aceptable de seguridad.

152 Según reiterada jurisprudencia, el principio de proporcionalidad, enunciado actualmente en el artículo 5 TUE, exige que los actos de las instituciones de la Unión sean idóneos para alcanzar los objetivos legítimos perseguidos por la normativa de que se trate y no vayan más allá de lo necesario para alcanzar tales objetivos, entendiéndose que, cuando se pueda elegir entre varias medidas adecuadas, debe recurrirse a la menos onerosa y que las desventajas ocasionadas no deben ser desproporcionadas con respecto a los objetivos perseguidos (véase la sentencia de 4 de mayo de 2016, Pillbox 38, C-477/14, EU:C:2016:324, apartado 48 y jurisprudencia citada).

153 En una materia como la controvertida en el litigio principal, en la que la autoridad pública en cuestión ha de realizar apreciaciones complejas, solo el carácter manifiestamente inadecuado de una medida adoptada en este ámbito, en relación con el objetivo que pretenden las instituciones competentes, puede afectar a la legalidad de tal medida (véanse, en este sentido, las sentencias de 4 de mayo de 2016, Pillbox 38, C-477/14, EU:C:2016:324, apartado 49 y jurisprudencia citada, y de 16 de marzo de 2016, Dextro Energy/Comisión, T-100/15, EU:T:2016:150, apartado 80 y jurisprudencia citada).

154 Para apreciar el respeto del principio de proporcionalidad en el ámbito de la salud pública, hay que tener presente que la salud y la vida de las personas ocupan el primer puesto entre los bienes e intereses protegidos por el Tratado FUE (véase, en este sentido, la sentencia de 19 de abril de 2012, Artogodan/Comisión, C-221/10 P, EU:C:2012:216, apartado 99 y jurisprudencia citada; véase también, por analogía, en relación con la observancia por parte de los Estados miembros de este principio en el ámbito de la salud pública, la sentencia de 8 de junio de 2017, Medisanus, C-296/15, EU:C:2017:431, apartado 82 y jurisprudencia citada).

155 El Tribunal ha considerado que, habida cuenta precisamente del carácter exclusivo de los criterios de seguridad, de eficacia y de calidad consagrados en el marco del sistema de la Unión de armonización de la concesión y de la gestión de las autorizaciones de comercialización de medicamentos, únicamente a la luz de estos criterios puede apreciarse el carácter proporcionado de una medida de suspensión o de retirada de una autorización de comercialización. De ello se deduce que los intereses pertinentes en el marco del control de proporcionalidad se identifican con los intereses ligados a la protección de la salud pública, tomada en consideración al aplicar la normativa pertinente (véase, en este sentido, la sentencia de 3 de marzo de 2010, Artogodan/Comisión, T-429/05, EU:T:2010:60, apartado 128).

- 156 En el caso de autos, la argumentación desarrollada por la demandante se confunde, en esencia, con la analizada en los apartados 125 a 150 de la presente sentencia en el marco de las consideraciones dedicadas al examen de la primera alegación del segundo motivo, según la cual el CHMP incurrió en errores manifiestos de apreciación al examinar las medidas de minimización de los riesgos propuestas para hacer frente a los problemas de seguridad asociados a la iloperidona.
- 157 Puesto que se ha declarado que esas medidas de minimización de los riesgos, consideradas aisladamente o combinadas entre sí, no bastaban para llegar a la conclusión de que existía una relación beneficio-riesgo positiva, el CHMP estaba inevitablemente obligado a emitir un dictamen desfavorable a la autorización de comercialización de dicho medicamento. En otras palabras, dado que, ante un medicamento que presenta una relación beneficio-riesgo negativa, no existe una alternativa menos gravosa que la de dar curso desfavorable a una solicitud de autorización de comercialización para ese medicamento, no puede sostenerse que la denegación de la autorización de comercialización, recogida en la Decisión impugnada, sea manifiestamente desproporcionada.

– *Sobre la alegación basada en la vulneración del principio de igualdad de trato*

- 158 La demandante estima que el CHMP vulneró el principio de igualdad de trato porque aplicó a las medidas de minimización de los riesgos propuestas para la iloperidona un trato diferente del dispensado al análisis de las medidas de minimización de los riesgos propuestas para otros medicamentos destinados al tratamiento de la esquizofrenia. Por lo que se refiere, en particular, al sertindol, se aceptaron la vigilancia mediante ECG y el tratamiento de segunda línea como medidas de minimización de los riesgos. Del mismo modo, en lugar de denegar la concesión de una autorización de comercialización para la caripracina, el CHMP aceptó que los problemas de seguridad identificados para dicho medicamento se tuvieran en cuenta en la información relativa al producto y en las especificaciones de este.
- 159 A este respecto, es jurisprudencia reiterada que el principio de igualdad de trato exige que no se traten de manera diferente situaciones que son comparables y que situaciones diferentes no sean tratadas de manera idéntica, salvo que la diferenciación esté objetivamente justificada (véanse las sentencias de 29 de abril de 2004, Novartis Pharmaceuticals, C-106/01, EU:C:2004:245, apartado 69 y jurisprudencia citada; de 4 de mayo de 2016, Pillbox 38, C-477/14, EU:C:2016:324, apartado 35 y jurisprudencia citada, y de 9 de septiembre de 2010, CSL Behring/Comisión y EMA, T-264/07, EU:T:2010:371, apartado 113 y jurisprudencia citada).
- 160 Pues bien, en el caso de autos, dado que los datos científicos relativos a la seguridad de los medicamentos son diferentes, no cabe hablar de situaciones comparables.
- 161 Por lo que respecta, más concretamente, a los datos relativos a la prolongación del intervalo QT y, por lo tanto, al potencial arritmogénico de la iloperidona, que revistieron carácter esencial en la evaluación de la relación beneficio-riesgo de que se trata el presente asunto, de los datos facilitados por la Comisión, que no han sido seriamente cuestionados por la demandante, se desprende que las conclusiones científicas discrepan de las alcanzadas respecto de la caripracina y el sertindol. Por lo que respecta, en particular, al sertindol, la Comisión precisó que los datos que se habían presentado habían permitido excluir la existencia de indicadores de *torsades de pointes*, lo que no había sucedido al evaluar la iloperidona. Por lo que se refiere a la comparabilidad de las evaluaciones científicas relativas a la caripracina y a la iloperidona, respectivamente, la Comisión indicó por qué razones existían diferencias objetivas en cuanto a los resultados de los análisis relativos a la prolongación del intervalo QT, teniendo en cuenta los umbrales de seguridad definidos en las orientaciones QT.

- 162 En efecto, como se desprende del informe de evaluación del CHMP, parece que los expertos consultados coinciden en reconocer la existencia de un potencial arritmogénico significativo para la iloperidona debido a la prolongación del intervalo QT, mientras que no sucede así respecto de la caripracina y el sertindol.
- 163 Además, en respuesta a la pregunta escrita formulada por el Tribunal en concepto de diligencias de ordenación del procedimiento, la Comisión señaló que el sertindol, cuya relación beneficio-riesgo no se ha vuelto a evaluar desde 2002, a raíz de la suspensión de su autorización de comercialización, no se encuentra en ninguno de los medicamentos autorizados con arreglo al procedimiento centralizado desde esa fecha. En respuesta a una pregunta formulada en la vista, se confirmó que los parámetros que se habían tenido en cuenta en el pasado en la evaluación del potencial arritmogénico de determinadas sustancias eran menos exigentes que los que se aplican actualmente y que el contexto normativo aplicable en este ámbito había evolucionado desde 1997.
- 164 Del conjunto de estas consideraciones se deduce que la alegación de la demandante relativa a la supuesta violación del principio de igualdad de trato carece de fundamento y debe desestimarse.
- 165 Por consiguiente, procede desestimar también el segundo motivo.

*Sobre el tercer motivo, basado en que la evaluación de las consecuencias del efecto retardado de la iloperidona adolece de falta de motivación y vulnera el principio de proporcionalidad enunciado en el artículo 5 TUE, apartados 1 y 4*

- 166 La demandante sostiene que la evaluación de las consecuencias del efecto retardado de la iloperidona, que es, en su opinión, intrínsecamente incoherente, adolece de falta de motivación y vulnera el principio de proporcionalidad. Alega que, al considerar que dicho efecto retardado constituía una «preocupación de primer orden» para el tratamiento de una exacerbación aguda de la esquizofrenia y, en consecuencia, un motivo adicional para denegar la autorización de comercialización de ese medicamento, el CHMP no tuvo en cuenta tres circunstancias esenciales. Primero, de las directrices relativas a la investigación clínica de medicamentos, incluidos los preparados depot en el tratamiento de la esquizofrenia (*guideline on clinical investigation of medicinal products, including depot preparations in the treatment of schizophrenia*), publicadas por la EMA el 20 de septiembre de 2012 (EMA/CHMP/40072/2010 Rev. 1), que indican que la eficacia a corto plazo de un medicamento puede acreditarse mediante un ensayo clínico de seis semanas, se desprende que no es necesario demostrar necesariamente una eficacia inmediata para acreditar la eficacia de los productos destinados al tratamiento de esta enfermedad. Segundo, por lo que se refiere al tratamiento de una enfermedad crónica, el tiempo en que hace efecto el medicamento destinado a tratarla no debe desempeñar un papel determinante, sobre todo cuando este se prescribe en tratamientos de segunda línea, es decir, cuando la utilización de otros productos ha resultado ineficaz o no se ha tolerado. Tercero, el propio CHMP reconoció en su informe de evaluación que el efecto retardado «no se considera, en sí mismo, un obstáculo» para la aprobación de la iloperidona. Así, según afirma la demandante, el CHMP estimó que dicho efecto limitaba únicamente las situaciones clínicas en las que podría contemplarse la utilización de dicho medicamento.
- 167 El Tribunal recuerda que, como se desprende del dictamen del CHMP (véase el apartado 16 de la presente sentencia), este concluyó que el efecto retardado de la iloperidona constituía «una preocupación de primer orden para el tratamiento de una exacerbación aguda de la esquizofrenia».
- 168 En primer lugar, por lo que respecta a la alegación de que dichas conclusiones son contradictorias y, por tanto, adolecen de falta de motivación, esta se basa en una interpretación sesgada del dictamen y del informe de evaluación del CHMP.

- 169 Es cierto que el CHMP señaló, en su informe de evaluación, que «el efecto retardado reconocido no constituye en sí mismo un obstáculo para la aprobación de la iloperidona».
- 170 Esto no significa, sin embargo, que dicho efecto retardado no tenga repercusiones en la relación beneficio-riesgo que presenta un medicamento determinado.
- 171 En el caso de autos, el CHMP consideró, en su informe de evaluación, que el efecto retardado de la iloperidona podría tener una importancia clínica en el tratamiento de exacerbaciones agudas de la esquizofrenia, es decir, en el tratamiento de los pacientes de la segunda subpoblación identificada. En las circunstancias del caso de autos, esta constatación podía confirmar la existencia de una relación beneficio-riesgo negativa.
- 172 De este modo, el CHMP, en su informe de evaluación, manifestó lo siguiente:
- «La eficacia de la iloperidona es moderada. Además, el medicamento ha puesto de manifiesto un efecto retardado, lo que constituye una preocupación de primer orden para el tratamiento de una exacerbación aguda de la esquizofrenia. Por consiguiente, y teniendo en cuenta la seguridad global y el perfil de eficacia de la iloperidona, es imposible identificar a la población de pacientes para la cual el beneficio del tratamiento se consideraría superior a los problemas de seguridad de primer orden».
- 173 En segundo lugar, tampoco resulta convincente la afirmación de que el CHMP vulneró el principio de proporcionalidad, en la medida en que no autorizó —ni se planteó siquiera autorizar— una indicación limitada para la iloperidona.
- 174 A este respecto, cabe recordar que el principio de proporcionalidad exige que los actos de las instituciones no rebasen los límites de lo que resulte apropiado y necesario para lograr los objetivos legítimos que persigue la normativa de que se trata, teniendo en cuenta que, cuando pueda optarse entre varias medidas adecuadas, procede recurrir a la menos gravosa y que los inconvenientes provocados no han de resultar desmesurados con respecto a los fines perseguidos (véase la jurisprudencia recordada en el apartado 152 *supra*).
- 175 Por lo que respecta, más concretamente, a la cuestión de si procede o no dar curso favorable a una solicitud de autorización de comercialización de un medicamento, el análisis beneficio-riesgo de dicho medicamento realizado por las autoridades encargadas del examen de la solicitud ocupa un lugar central. Dado que se ha llegado a la conclusión de que existe una relación beneficio-riesgo negativa, debe denegarse la autorización de comercialización. Como señaló la Comisión, la prescripción de ese medicamento debe impedirse y no puede dejarse, por tanto, a la discreción de los profesionales de la salud.
- 176 En consecuencia, puesto que el CHMP emitió un dictamen desfavorable acerca de la relación beneficio-riesgo de la iloperidona, no se le puede reprochar válidamente haber vulnerado el principio de proporcionalidad al denegar una autorización de comercialización «limitada» para ese medicamento, ya que esta no es una medida «menos gravosa» y «adecuada» para alcanzar los objetivos perseguidos.
- 177 De todas estas consideraciones se desprende que las conclusiones sobre las consecuencias del efecto retardado de la iloperidona no adolecen de falta de motivación ni son contrarias al principio de proporcionalidad.
- 178 Por consiguiente, procede desestimar el tercer motivo por infundado.



*Sobre el cuarto motivo, basado en que la obligación de identificar a una población para la que la iloperidona obtendría mejores resultados que otros productos vulnera los principios de atribución y de proporcionalidad (enunciados en el artículo 5 TUE, apartados 1 a 3), los artículos 12 y 81, apartado 2, del Reglamento n.º 726/2004 y el principio de igualdad de trato*

- 179 La demandante sostiene, en esencia, que, al exigirle que demuestre la «superioridad» de la iloperidona frente a otros medicamentos de segunda línea contra la esquizofrenia, la Decisión impugnada vulnera el principio de atribución, el principio de subsidiariedad, el principio de igualdad de trato y los artículos 12 y 81, apartado 2, del Reglamento n.º 726/2004, disposiciones que establecen las razones precisas por las que puede denegarse una solicitud de autorización de comercialización.
- 180 En primer lugar, la demandante alega que, al exigirle dicha demostración —en particular mediante la «identificación de una población» para la que la iloperidona presente ventajas únicas con respecto a otros productos destinados al tratamiento de la esquizofrenia e incluso con respecto a los productos actualmente disponibles considerados en su conjunto—, el CHMP formuló y aplicó un requisito adicional para su aprobación. La demandante alega que, aunque durante el procedimiento de reexamen señaló que dicho requisito era contrario al Derecho de la Unión, el CHMP lo mantuvo y lo aplicó en su informe de evaluación. De este modo, este vulneró los principios de atribución y de subsidiariedad, así como lo dispuesto en los artículos 12, apartado 1, y 81, apartado 2, del Reglamento n.º 726/2004, con arreglo a los cuales la autorización de comercialización solo puede denegarse si el solicitante no ha demostrado de forma adecuada o suficiente la calidad, la seguridad o la eficacia del medicamento.
- 181 En segundo lugar, la demandante considera que, al imponer, de manera inédita, en el ámbito de los productos de segunda generación destinados al tratamiento de la esquizofrenia exigencias adicionales a efectos de la concesión de la autorización de comercialización para la iloperidona, la Decisión impugnada vulnera el principio de igualdad de trato. En opinión de la demandante, hasta entonces el CHMP nunca había exigido, en la evaluación de dichos productos, que estos produjeran mejores resultados, en particular desde el punto de vista de la tolerancia y de la eficacia terapéutica.
- 182 La Comisión rebate las alegaciones de la demandante y solicita que se desestime este motivo.
- 183 En el caso de autos, ha de señalarse que la alegación formulada por la demandante en apoyo del presente motivo se basa en la premisa errónea de que el CHMP le impuso un requisito no previsto por el Derecho aplicable a efectos de la concesión de la autorización de comercialización, a saber, la demostración de la superioridad de la iloperidona respecto de los demás medicamentos destinados al tratamiento de los síntomas de la esquizofrenia.
- 184 En efecto, una lectura atenta de los motivos en que se basa la Decisión impugnada, en particular del informe de evaluación del CHMP, pone claramente de manifiesto que, como respuesta a la alegación de la demandante de que la iloperidona respondía a una «necesidad médica no satisfecha» —en la medida en que ese medicamento se dirige a personas que padecen una afección para la que no existe un método de tratamiento totalmente satisfactorio—, se dispuso que el CHMP realizara un examen comparativo de los beneficios que ese medicamento presentaba en el plano terapéutico con respecto a otros medicamentos destinados al tratamiento de los síntomas de la esquizofrenia de segunda generación actualmente en el mercado. En concreto, se solicitó al CHMP que precisara si, y en qué medida, la iloperidona presentaba un riesgo menos elevado que otros medicamentos actualmente disponibles de provocar efectos extrapiramidales, entre ellos la acatisia.
- 185 Por lo tanto, carecen de fundamento tanto las alegaciones basadas en la vulneración de los principios de atribución y de subsidiariedad como las basadas en la infracción de las disposiciones del Reglamento n.º 726/2004. Como señaló fundadamente la Comisión, la razón por la que el CHMP no recomendó la

autorización de comercialización de la iloperidona residía en su relación beneficio-riesgo negativa y no, como sugiere la demandante, en el resultado de una comparación realizada entre esta sustancia y medicamentos autorizados.

186 Por lo que se refiere a la alegación de que la evaluación de la iloperidona que llevó a cabo el CHMP fue mucho más exigente que las relativas a otros medicamentos destinados al tratamiento de la esquizofrenia, vulnerándose así el principio de igualdad de trato, esta tampoco resulta convincente.

187 A este respecto, procede subrayar, en línea con lo indicado en el examen del tercer motivo (véase el apartado 160 anterior), que, puesto que los datos científicos relativos a la seguridad de los medicamentos son diferentes, no cabe hablar de situaciones comparables.

188 Esto es así con mayor razón porque los medicamentos de que se trata pertenecen a clases terapéuticas diferentes, ya que las consideraciones científicas pertinentes para apreciar la seguridad y la eficacia varían por definición de un grupo de enfermedades a otro. En particular, como indicó la Comisión sin ser contradicha por la demandante, la iloperidona y el cisapride pertenecen a clases terapéuticas diferentes. La iloperidona es un antipsicótico que pertenece al ámbito terapéutico de las afecciones del sistema nervioso. Por el contrario, el cisapride es un medicamento destinado a afecciones del tubo digestivo y del metabolismo.

189 En cualquier caso, aun suponiendo que los órganos encargados de la evaluación de la relación beneficio-riesgo de un medicamento en el marco de una solicitud de autorización de comercialización presentada con arreglo al procedimiento centralizado se hayan mostrado menos rigurosos en la identificación de los riesgos presentados por otros medicamentos, ello no puede servir de argumento para justificar la concesión de una autorización de comercialización. En efecto, la evaluación de la eficacia, seguridad e inocuidad de un medicamento debe basarse en un examen objetivo de los análisis científicos presentados en apoyo de una solicitud de autorización de comercialización y no en un examen comparativo de las evaluaciones efectuadas por dichos órganos. Por otra parte, es preciso que se demuestre que el medicamento de que se trata presenta ventajas en términos de eficacia y de seguridad que justifiquen una relación beneficio-riesgo positiva.

190 Habida cuenta de las anteriores consideraciones, debe desestimarse el cuarto motivo por infundado.

*Sobre el quinto motivo, basado en que la evaluación global de la relación beneficio-riesgo de la iloperidona adolece de motivación insuficiente y, en cualquier caso, es manifiestamente errónea*

191 La demandante alega, en esencia, que la evaluación global de la relación beneficio-riesgo de la iloperidona realizada por el CHMP no está suficientemente motivada y, en cualquier caso, es manifiestamente errónea. Sostiene que, aun cuando los errores y las faltas de motivación que ha señalado en los cuatro primeros motivos del presente recurso no podían considerarse manifiestos por sí solos, en su conjunto provocaron que se sobreestimaran los riesgos y se subestimaran los beneficios innegables que presenta la iloperidona (a saber, escasa acatisia y una reducción del índice de recaída) y, por lo tanto, que se llegara a la conclusión de que la relación beneficio-riesgo era negativa. La demandante alega que, además de esos beneficios, el CHMP parece haber perdido de vista el hecho de que la esquizofrenia es una enfermedad grave y la importancia de las necesidades no satisfechas de los pacientes afectados.

192 La Comisión solicita que se desestime el motivo.

193 Procede señalar que, mediante el presente motivo, la demandante no añade, en esencia, nada nuevo a lo aducido en los cuatro primeros motivos. En efecto, se limita a alegar que el CHMP parece haber perdido de vista la gravedad de la esquizofrenia, la importancia de las necesidades no satisfechas y los beneficios que presenta la iloperidona para tratar los síntomas de esta enfermedad (escasa acatisia y

una reducción considerable del índice de recaída). Deduce de ello que lo razonable habría sido que, basándose en dichos factores, el CHMP hubiera formulado una recomendación positiva para la autorización de comercialización de este medicamento.

- <sup>194</sup> A este respecto, es preciso recordar que la decisión de autorizar o no la comercialización de un medicamento debe basarse en un examen exigente de la calidad, la seguridad y la eficacia de este, examen que, en principio, debe fundarse en una evaluación objetiva de sus efectos probables, habida cuenta de los datos científicos aportados por los solicitantes de la autorización de comercialización. En efecto, no se discute que debe reconocerse una importancia primordial a los imperativos de salud pública (véanse, en particular, los apartados 45 y 46 de la presente sentencia).
- <sup>195</sup> En el caso de autos, si bien es cierto que sigue existiendo una gran necesidad médica en los tratamientos farmacológicos actualmente disponibles para tratar los síntomas de la esquizofrenia, ello no puede llevar a los órganos encargados del examen de las solicitudes de autorización de comercialización que les son sometidas a mostrarse menos exigentes, en el examen de la relación beneficio-riesgo presentada por el medicamento de que se trate, por lo que respecta a los parámetros que deben tenerse en cuenta en la evaluación de la seguridad del medicamento.
- <sup>196</sup> En virtud de las consideraciones expuestas, procede desestimar el quinto motivo y, por tanto, el recurso en su totalidad.

### **Costas**

- <sup>197</sup> A tenor del artículo 134, apartado 1, del Reglamento de Procedimiento, la parte que haya visto desestimadas sus pretensiones será condenada en costas, si así lo hubiera solicitado la otra parte. Al haber sido desestimadas las pretensiones de la demandante, procede condenarla en costas, conforme a lo solicitado por la Comisión.

En virtud de todo lo expuesto,

EL TRIBUNAL GENERAL (Sala Sexta)

decide:

- 1) Desestimar el recurso.**
- 2) Condenar en costas a Vanda Pharmaceuticals Ltd.**

Spielmann

Csehi

Spineanu-Matei

Pronunciada en audiencia pública en Luxemburgo, a 19 diciembre 2019.

Firmas.

## Índice

Antecedentes del litigio .....	1
Procedimiento y pretensiones de las partes .....	3
Fundamentos de Derecho .....	4
Sobre la admisibilidad .....	4
Sobre el fondo .....	6
Consideraciones preliminares sobre la naturaleza y el alcance del control jurisdiccional .....	6
– Resumen de las características principales del procedimiento centralizado de autorización de comercialización de los medicamentos tal como se regula en el Reglamento n.º 726/2004 .....	7
– Sobre el ámbito y el alcance del control jurisdiccional .....	8
Sobre el primer motivo, basado en que la evaluación de los riesgos de arritmia que podría provocar la iloperidona adolece de falta de motivación, de un error manifiesto de apreciación y de una vulneración del principio de igualdad de trato .....	10
– Sobre el cumplimiento del deber de motivación .....	11
– Sobre la alegación de que la evaluación de los riesgos que presenta la iloperidona no se ajusta a las directrices relativas a la prolongación del intervalo QT/QTc .....	12
– Sobre la alegación de que el informe de evaluación del CHMP no se ajusta a la práctica actual de la EMA, al no haberse tenido en cuenta la experiencia positiva después de la comercialización de la iloperidona .....	16
– Sobre la alegación de que el CHMP fue indebidamente influenciado por las observaciones del grupo de expertos ad hoc de 30 de octubre de 2017 .....	18
Sobre el segundo motivo, basado en que la evaluación de las medidas de minimización de los riesgos propuestas para la iloperidona adolece de falta de motivación y de un error manifiesto de apreciación, y vulnera el principio de proporcionalidad, enunciado en el artículo 5 TUE, apartados 1 y 4, y el principio de igualdad de trato .....	19
– Sobre la alegación de que la evaluación de las medidas de minimización de los riesgos vulnera la obligación de motivación y adolece de errores manifiestos de apreciación .....	20
– Sobre la alegación basada en la vulneración del principio de proporcionalidad .....	25
– Sobre la alegación basada en la vulneración del principio de igualdad de trato .....	26
Sobre el tercer motivo, basado en que la evaluación de las consecuencias del efecto retardado de la iloperidona adolece de falta de motivación y vulnera el principio de proporcionalidad enunciado en el artículo 5 TUE, apartados 1 y 4 .....	27
Sobre el cuarto motivo, basado en que la obligación de identificar a una población para la que la iloperidona obtendría mejores resultados que otros productos vulnera los principios de atribución y de proporcionalidad (enunciados en el artículo 5 TUE, apartados 1 a 3), los artículos 12 y 81, apartado 2, del Reglamento n.º 726/2004 y el principio de igualdad de trato .....	29

Sobre el quinto motivo, basado en que la evaluación global de la relación beneficio-riesgo de la iloperidona adolece de motivación insuficiente y, en cualquier caso, es manifiestamente errónea . . . . .	30
Costas . . . . .	31