



Kohtulahendite kogumik

ÜLDKOHTU OTSUS (kuues koda)

19. detsember 2019*

Inimtervishoius kasutatavad ravimid – Ravimi Fanaptum müügiloa taotlus – iloperidoon – Komisjoni keeldumisotsus – Määrus (EÜ) nr 726/2004 – Ravimi riskide ja kasulikkuse teaduslik hinnang – Põhjendamiskohustus – Ilmne hindamisviga – Proportsionaalsus – Võrdne kohtlemine

Kohtuasjas T-211/18,

Vanda Pharmaceuticals Ltd, asukoht London (Ühendkuningriik), esindajad: advokaadid M. Meulenbelt, B. Natens, A.-S. Melin ja C. Muttin,

hageja,

versus

Euroopa Komisjon, esindajad: L. Haasbeek ja A. Sipos,

kostja,

mille ese on ELTL artikli 263 alusel esitatud nõue tühistada esiteks komisjoni 15. jaanuari 2018. aasta rakendusotsus C(2018) 252 final, millega keelduti andmast Euroopa Parlamendi ja nõukogu 31. märtsi 2004. aasta määruse (EÜ) nr 726/2004, milles sätestatakse ühenduse kord inim- ja veterinaarravimite lubade andmise ja järelevalve kohta ning millega asutatakse Euroopa ravimiamet (ELT 2004, L 136, lk 1; ELT eriväljaanne 13/34, lk 229), alusel müügiluba inimtervishoius kasutatavale ravimile „Fanaptum – iloperidoon“, ja teiseks Euroopa Ravimiameti (EMA) inimravimikomitee 9. novembri 2017. aasta arvamus ja hindamisaruanne,

ÜLDKOHUS (kuues koda),

koosseisus: kohtunikud D. Spielmann (ettekandja) koja presidendi ülesannetes, Z. Csehi ja O. Spineanu-Matei,

kohtusekretär: ametnik P. Cullen,

arvestades menetluse kirjalikku osa ja 8. juuli 2019. aasta kohtuistungil esitatut,

on teinud järgmise

* Kohtumenetluse keel: inglise.

otsuse

Vaidluse taust

- 1 Hageja, Vanda Pharmaceuticals Ltd, on toimeainet iloperidoon sisaldava ravimi Fanaptum (edaspidi „iloperidoon“) müügiloa omanik USAs.
- 2 Täiskasvanutel skisofreenia sümptomite raviks näidustatud ravim Fanaptum on nn „teise põlvkonna“ antipsühhootikum. USAs turustatakse seda alates 2010. aastast ning Iisraelis ja Mehhikos alates 2012. aastast.
- 3 Hageja esitas 4. detsembril 2015 Euroopa Parlamendi ja nõukogu 31. märtsi 2004. aasta määruse (EÜ) nr 726/2004, milles sätestatakse ühenduse kord inim- ja veterinaarravimite lubade andmise ja järelevalve kohta ning millega asutatakse Euroopa Ravimiamet (ELT 2004, L 136, lk 1; ELT eriväljaanne 13/34, lk 229), mida on muudetud, artikli 4 alusel Euroopa Ravimiametile (EMA) müügiloa taotluse ravimile Fanaptum.
- 4 See määruse nr 726/2004 artikli 3 lõike 2 punkti a alusel esitatud taotlus tugines toimikule, mis sisaldas haldusteavet, täielikke kvalitatiivseid andmeid, hageja enda läbi viidud katsetel ja uuringutel põhinevat kliinilist ja mittekliinilist teavet ning teatavaid katseid ja uuringuid asendavaid ja toetavaid bibliograafilisi viiteid.
- 5 EMA moodustas 5. mail 2017 teadusnõuanderühma, mille ülesandeks oli käsitleda inimravimikomitee tõstatatud probleeme. Sellega seoses esitas hageja kirjaliku teabe ning tegi ettekande.
- 6 Hageja andis 17. mail 2017 inimravimikomiteele suulisi selgitusi. Lahendamata küsimusi käsitles ta oma ettekandes.
- 7 Inimravimikomitee esitas 20. juulil 2017 negatiivse arvamuse ja võttis vastu hindamisaruande, milles soovitati ravimile Fanaptum müügiloa andmisest keelduda.
- 8 Hageja palus 27. juulil 2017 EMA-l inimravimikomitee 20. juuli 2017. aasta negatiivne arvamus uuesti läbi vaadata. Hageja esitas 26. septembril 2017 selle taasläbivaatamise taotluse üksikasjalikud põhjendused.
- 9 iloperidooni puudutavas taasläbivaatamismenetluses inimravimikomitee tõstatatud küsimuste käsitlemiseks moodustati 30. oktoobril 2017 üks teine teadusnõuanderühm. Sellega seoses tegi hageja ettekande.
- 10 Kõigile inimravimikomitee liikmetele edastati 5. novembril 2017 viimane ühine hindamisaruanne. Hagejale edastati 6. novembril 2017 „kaasraportöörade ühine ajakohastatud hindamisaruanne taasläbivaatamismenetluse põhjenduste kohta“, mis oli antud 11. oktoobril 2017.
- 11 Hageja sai 6. novembril 2017 teadusnõuanderühma 2017. aasta oktoobri koosoleku protokoll. Samal päeval esitas hageja selle dokumendi kohta oma seisukoha.
- 12 Hageja andis 7. novembril 2017 inimravimikomiteele suulisi selgitusi.
- 13 Ärakuulamise käigus analüüsisid inimravimikomitee ja hageja taasläbivaatamise üksikasjalikke põhjendusi. Hageja selgitas oma taasläbivaatamise taotlust ettekandega.

- 14 Hagejale edastati 9. novembril 2017 dokument „Teaduslikud järeldused ja keeldumise alused“, mis sisaldas inimravimikomitee poolt koostatud EMA arvamust (edaspidi „EMA arvamus“), ning inimravimikomitee teadusliku hindamise aruanne (edaspidi „inimravimikomitee hindamisaruanne“).
- 15 Euroopa Komisjon võttis 15. jaanuaril 2018 vastu rakendusotsuse C(2018) 252 final, millega keelduti andmast määruse nr 726/2004 alusel müügiluba inimtervishoius kasutatavale ravimile „Fanaptum – iloperidoon“ (edaspidi „rakendusotsus“), mis tehti hagejale teatavaks 16. jaanuaril 2018.
- 16 Rakendusotsuse I lisas „Euroopa Ravimiameti esitatud teaduslikud järeldused ja keeldumise alused“, mis vastab inimravimikomitee arvamusele, on täpsemalt märgitud järgmist:

„Võttes arvesse kogu kättesaadavat kliinilist ja mittekliinilist teavet (sealhulgas põhjalik QT-intervalli uuring, üldine kliiniline programm ja ka kardiaalsed/äkilised seletamatud surmajuhtumid kliinilistes uuringutes ja turustamisjärgsel ajal), on iloperidoonil oluline ekspositsioonist sõltuv arütmogeenne potentsiaal. EMA leiab, et välja pakutud riskivähendusmeetmed ei lahendaks tuvastatud riski sellisel erijuhul adekvaatselt. Järelikult ei ole iloperidooni ohutus piisavalt tõendatud.

Pealegi on iloperidooni tõhusus mõõdukas. Lisaks on see ravim näidanud hilistoimet, mis on skisofreenia ägeda halvenemise ravis suur mure. Sellest tulenevalt ning võttes arvesse iloperidooni üldist ohutust ja efektiivsust, on võimatu tuvastada patsiendirühma, kelle puhul saaks ravist tulenevat kasu lugeda olulistest ohutusprobleemidest suuremaks.

Eeltoodut arvesse võttes loetakse iloperidooni riski-kasulikkuse suhe negatiivseks.“

Menetlus ja poolte nõuded

- 17 Üldkohtu kantseleisse 26. märtsil 2018 saabunud avaldusega esitas hageja käesoleva hagi.
- 18 Üldkohtu kantseleisse 4. mail 2018 saabunud aktiga esitas hageja Üldkohtu kodukorra artikli 66 kohaselt põhjendatud taotluse, et hagiavalduse lisas sisalduvaid teatavaid andmeid ei mainitaks käesoleva kohtuasjaga seotud dokumentides, millele üldsusel võib olla juurdepääs. Hageja esitatud täpsustusi arvesse võttes otsustati see taotlus rahuldada.
- 19 Üldkohtu kantseleisse 13. juulil 2018 saabunud aktiga esitas komisjon kostja vastuse.
- 20 Repliik esitati Üldkohtu kantseleisse 18. septembril 2018.
- 21 Komisjon esitas 30. oktoobril 2018 Üldkohtu kantseleisse vasturepliigi, pärast mida lõpetati menetluse kirjalik osa.
- 22 Kirjas, mis saabus Üldkohtu kantseleisse 27. novembril 2018, palus hageja kodukorra artikli 106 lõike 2 alusel korraldada kohtuistung suuliste seisukohtade ärakuulamiseks.
- 23 Ettekandja-kohtuniku ettepanekul otsustas Üldkohus (kuues koda) avada suulise menetluse ning esitas Üldkohtu kodukorra artiklis 89 ette nähtud menetlust korraldavate meetmete raames pooltele kirjalikult vastatava küsimuse. Pooled täitsid need nõuded ettenähtud tähtaja jooksul.
- 24 Poolte kohtukõned ja Üldkohtu küsimustele antud vastused kuulati ära 8. juuli 2019. aasta kohtuistungil.
- 25 Hageja palub Üldkohtul:
 - tunnistada hagi vastuvõetavaks;

- tühistada esiteks rakendusotsus ning teiseks inimravimikomitee 9. novembri 2017. aasta arvamus ja hindamisaruanne;
- teise võimalusena tühistada üksnes rakendusotsus;
- mõista kohtukulud välja komisjonilt.

26 Komisjon palub Üldkohtul:

- jätta hagi osaliselt vastuvõetamatuse ja igal juhul põhjendamatusse tõttu rahuldamata;
- mõista kohtukulud välja hagejalt.

Õiguslik käsitlus

Vastuvõetavus

- 27 Komisjon leiab, et käesolev tühistamishagi on vastuvõetamatu, kuna see on suunatud inimravimikomitee arvamuse ja hindamisaruande vastu. Ta väidab, et kuigi väljakujunenud kohtupraktika kohaselt moodustavad need kaks akti rakendusotsuse lahutamatu osa, ei muuda see tõsiasi, et tegemist on selle otsuse ettevalmistavate meetmetega. Vasturepliigis täpsustab komisjon, et kuigi hageja näib repliigis kinnitavat, et tal ei olnud kunagi kavatsust nõuda inimravimikomitee arvamuse ja hindamisaruande sõltumatut tühistamist, siis hagiavalduses esitatud nõuetest niisugust kavatsust selgelt ei ilmne.
- 28 Hageja märgib, et komisjon ei ole vaielnud vastu käesoleva hagi vastuvõetavusele rakendusotsuse vastu suunatud osas. Lisaks on ta seisukohal, et vastupidi sellele, mida komisjon mõista annab, ei väida ta, et inimravimikomitee arvamuse ja hindamisaruande peale „peab saama esitada eraldiseisva ja sõltumatu tühistamishagi“. Kuivõrd kohtupraktika kohaselt moodustavad inimravimikomitee arvamus ja hindamisaruanne rakendusotsuse lahutamatu osa, siis koosneb vaidlustatud akt nendest kolmest aktist.
- 29 Kindlalt välja kujunenud kohtupraktika kohaselt on vaidlustatavateks aktideks ELTL artikli 263 tähenduses ainult need meetmed, mis väljendavad asjaomase institutsiooni lõplikku seisukohta selle menetluse lõpus, ning nende hulka ei kuulu „vahemeetmed, mille eesmärk on valmistada ette lõplik otsus“ (11. novembri 1981. aasta kohtuotsus *IBM vs. komisjon*, 60/81, EU:C:1981:264, punkt 10; vt ka 26. jaanuari 2010. aasta kohtuotsus *Internationaler Hilfsfonds vs. komisjon*, C-362/08 P, EU:C:2010:40, punkt 52 ja seal viidatud kohtupraktika, ning 15. märtsi 2017. aasta kohtuotsus *Stichting Woonpunt jt vs. komisjon*, C-415/15 P, EU:C:2017:216, punkt 44 ja seal viidatud kohtupraktika).
- 30 Kohtupraktikast ilmneb veel, et müügiloataotluse läbivaatamisel kujutab lõplik teaduslik arvamus – käesoleval juhul inimravimikomitee arvamus – endast vahemeedet, mille eesmärk on valmistada ette selle taotluse kohta tehtav lõplik otsus. Tegemist on ettevalmistava aktiga, mis ei määra lõplikult kindlaks komisjoni seisukohta ning järelkult ei ole see vaidlustatav akt eespool punktis 29 viidatud kohtupraktika tähenduses (vt selle kohta 18. detsembri 2003. aasta kohtuotsus *Olivieri vs. komisjon ja EMA*, T-326/99, EU:T:2003:351, punkt 53).
- 31 Need järeldused on *mutatis mutandis* kohaldatavad inimravimikomitee hindamisaruandele, mis on ise osa inimravimikomitee arvamusest. Inimravimikomitee arvamusest ega hindamisaruannet ei saa pidada lõplikuks aktiks, kuna sellel ei ole muud eesmärki, kui valmistada ette komisjoni otsuse eespool viidatud vastavalt määruse nr 726/2004 artikli 10 lõikele 1, ja komisjoni lõplikku otsust, mis tuleb vastu võtta määruse nr 726/2004 artikli 10 lõike 2 alusel.

- 32 Lisaks tuleneb kohtupraktikast, et niivõrd, kui otsus kinnitab lihtsalt ja selgelt EMA arvamust, kuulub selle arvamuse, nagu ka selle aluseks oleva hindamisaruande sisu lahutamatuks selle otsuse põhjendava osa juurde eelkõige kõnealuse ravimi teadusliku hindamise osas (11. juuni 2015. aasta kohtuotsus *Laboratoires CTRS vs. komisjon*, T-452/14, ei avaldata, EU:T:2015:373, punkt 60; vt selle kohta ka 18. detsembri 2003. aasta kohtuotsus *Olivieri vs. komisjon ja EMA*, T-326/99, EU:T:2003:351, punkt 55).
- 33 Seega, inimravimikomitee arvamuse ega tema hindamisaruande peale, mis mõlemad on seotud rakendusotsusega, ei saa esitada eraldiseisvat ja sõltumatut tühistamishagi. Nimelt puudub inimravimikomitee arvamuse ja aruande tühistamise nõuetel iseseisev sisu ning tegelikkuses kattuvad need nõuetega, mis on suunatud rakendusotsuse vastu.
- 34 Sellest nähtuvalt, ja kuigi hageja on kohtuistungil märkinud, et käesolevas hagis ei soovi ta inimravimikomitee arvamust ja hindamisaruannet „eraldiseisvalt“ tühistada, tuleb tühistamishagi tunnistada vastuvõetamatuks osas, mis on suunatud inimravimikomitee arvamuse ja hindamisaruande vastu. Seevastu on käesolev hagi vastuvõetav rakendusotsuse (edaspidi „vaidlustatud otsus“) vastu suunatud osas.
- 35 Olles seda täpsustanud, tuleb vaidlustatud otsuse põhjenduste ja põhjendatuse hindamisel arvesse võtta inimravimikomitee arvamust ja hindamisaruannet. Nimelt niivõrd, kui see otsus kinnitab lihtsalt ja selgelt EMA arvamust, kuulub selle arvamuse, nagu ka selle aluseks oleva hindamisaruande sisu lahutamatuks selle otsuse põhjendava osa juurde eelkõige kõnealuse ravimi teadusliku hindamise osas.
- 36 Mis puudutab küsimust, millist hindamisaruande versiooni tuleb täpselt arvesse võtta – mille üle pooled vaidlevad –, siis on selleks tõesti inimravimikomitee 9. novembri 2017. aasta aruanne.
- 37 Nimelt, nagu ka määruse nr 726/2004 põhjenduses 23 on märgitud, kuna „[EMA] kõiki inimravimeid puudutavate küsimuste ainuvastutus peab olema antud inimravimikomiteele“ ja mitte selle komitee erinevatele liikmetele, ei saa põhimõtteliselt võtta arvesse 11. oktoobri 2017. aasta „kaasraportöörade ühist ajakohastatud hindamisaruannet taasläbivaatamismenetluse põhjenduste kohta“, mis hageja väitel jagati 5. novembril 2017 kõigile inimravimikomitee liikmetele kui „viimane hindamisaruanne“.
- 38 Nagu komisjon on põhjendatult märkinud, on see aruanne dokument, milles tuuakse välja kaasraportöörade seisukohad ning mis koostati selleks, et hõlbustada hagejaga inimravimikomitee kollegiaalse organi juures peetavat teaduslikku arutelu. See dokument ei kajasta mingil juhul inimravimikomitee lõplikke arvamusi, kuivõrd see väljendab ennast läbi teadusliku arvamuse või soovitude, mis on tehtud tema liikmete konsensuse või absoluutse hääaltenamuse alusel.
- 39 Kuigi hindamismenetluse käigus koostatud vahearandeid, mille hulgas on ka niisugused kaasraportöörade koostatud dokumendid, nagu käesoleval juhul taasläbivaatamismenetluses koostatud 11. oktoobri 2017. aasta „kaasraportöörade ühine ajakohastatud hindamisaruanne“, tuleb eristada inimravimikomitee lõplikust hindamisaruandest, ei saa siiski kohe välistada, et need vahedokumendid võiksid Üldkohtule teatavaid aspekte selgitada. Neid dokumente saab eelkõige arvesse võtta selleks, et teha kindlaks, kas käesoleva menetluse esemeks oleva müügiloataotluse läbivaatamismenetluse käigus inimravimikomitee tehtud lõplikud teaduslikud järeldused ei ole puudulikult põhjendatud ega sisalda ilmseid hindamisvigu.

Sisulised küsimused

- 40 Hageja esitab oma hagi põhjenduseks viis väidet. Esimene väide põhineb sellel, et iloperidooni võimaliku rütmihäirete ohu hindamine on puudulikult põhjendatud, sisaldab ilmset hindamisviga ning rikub võrdse kohtlemise põhimõtet. Teine väide põhineb sellel, et iloperidooni puhul välja pakutud riskivähendamismeetmete hindamine on puudulikult põhjendatud, sisaldab ilmset hindamisviga ja

rikub ELi lepingu artikli 5 lõigetes 1 ja 4 sätestatud proportsionaalsuse põhimõtet ning võrdse kohtlemise põhimõtet. Kolmas väide lähtub sellest, et iloperidooni hilistoime tagajärgede hindamine on puudulikult põhjendatud ja rikub proportsionaalsuse põhimõtet. Neljas väide tugineb sellele, et nõue määratleda populatsioon, kelle puhul iloperidooni toime on tõhusam kui teistel toodetel, rikub pädevuse andmise ja proportsionaalsuse põhimõtteid (mis on sätestatud ELi lepingu artikli 5 lõigetes 1–3), määruse nr 726/2004 artiklit 12 ja artikli 81 lõiget 2 ning võrdse kohtlemise põhimõtet. Viies väide põhineb sellel, et iloperidooni riski-kasulikkuse suhte üldine hinnang on ebapiisavalt põhjendatud ja igal juhul on see ilmselgelt ekslik.

Sissejuhatavad märkused kohtuliku kontrolli olemuse ja ulatuse kohta

- 41 Käesoleval juhul tundub asjakohane sõnastada kõigepealt teatavad üldised kaalutlused, mis puudutavad esiteks inimravimite müügiloa andmist tsentraliseeritud korras (eelkõige nagu see on reguleeritud määruses nr 726/2004), ja teiseks Üldkohtu kontrolli olemust ja ulatust juhul, kui müügiloa taotleja vaidleb vastu teaduslikele järeldustele, mille alusel pädevad organid tegid ettepaneku müügiloa andmisest keelduda.

– Ülevaade ravimite müügiloa andmise tsentraliseeritud korra peamistest tunnustest, nii nagu seda reguleeritakse määruses nr 726/2004

- 42 Määruse nr 726/2004 põhjendustest (vt eelkõige põhjendus 19) ilmneb, et seal ette nähtud ravimite müügiloa andmise tsentraliseeritud kord põhineb EMA poolt kõrgeimal võimalikul tasemel läbi viidud ravimite kvaliteedi, ohutuse ja tõhususe teaduslikul hindamisel. Nimelt on selles õigusnormis ette nähtud lubade andmise korra üks põhieesmärk tagada, et patsiendid ei manustaks ravimeid, mille riski-kasulikkuse suhe on negatiivne. Sellega seoses, vastavalt Euroopa Parlamendi ja nõukogu 6. novembri 2001. aasta direktiivi 2001/83/EÜ inimtervishoiu kasutatavaid ravimeid käsitlevate ühenduse eeskirjade kohta (EÜT 2001, L 311, lk 67; ELT eriväljaanne 13/27, lk 69), muudetud Euroopa Parlamendi ja nõukogu 25. oktoobri 2012. aasta direktiiviga 2012/26/EL, millega muudetakse seoses ravimiohutuse järelevalvega direktiivi 2001/83/EÜ (ELT 2012, L 299, lk 1), artikli 6 lõikele 1 „ei tohi [liikmesriigi turul] turustada ühtegi ravimit, millele kõnealuse liikmesriigi pädev asutus ei ole väljastanud müügiluba vastavalt käesolevale direktiivile või millele ei ole antud müügiluba vastavalt määrusele [...] nr 726/2004, loetuna koostoimes [Euroopa Parlamendi ja nõukogu 12. detsembri 2006. aasta] määrusega (EÜ) nr 1901/2006 [pediaatrias kasutatavate ravimite ning määruse (EMÜ) nr 1768/92, direktiivi 2001/20/EÜ, direktiivi 2001/83/EÜ ja määruse (EÜ) nr 726/2004 muutmise kohta (ELT 2006, L 378, lk 1)]“.
- 43 Tõlgendades koosmõjus direktiivi 2001/83 artikli 1 punkti 28a ja artiklit 26 ning määruse nr 726/2004 artiklit 12 koostoimes nimetatud määruse põhjendusega 14, ilmneb, et müügiloa andmisest keeldutakse juhul, kui pärast asjakohaste üksikasjade ja dokumentide kontrollimist selgub eelkõige, et kõnealuse ravimi riski-kasulikkuse suhet ei loeta soodsaks. Sellega seoses tuleb hinnata asjaomase ravimi positiivset ravitoimet, võttes arvesse selle kasutamise seotud riske ehk kõiki ravimi kvaliteedi, ohutuse või efektiivsusega seotud riske, mis puudutavad patsiendi tervist või rahvatervist (vt direktiivi 2001/83 artikli 1 punkt 28).
- 44 Selles kontekstis on just taotleja ülesanne tõendada, et ravimile müügiloa andmise tingimused on täidetud, esitades eelkõige teaduslikud andmed ravimi ohutuse ja tõhususe tuvastamiseks (vt selle kohta 26. novembri 2002. aasta kohtuotsus *Artegodan jt vs. komisjon*, T-74/00, T-76/00, T-83/00–T-85/00, T-132/00, T-137/00 ja T-141/00, EU:T:2002:283, punktid 187 ja 188). Sellega seoses on määruse nr 726/2004 artikli 12 lõikes 1 sõnaselgelt sätestatud, et müügiloa andmisest keeldutakse, kui pärast artikli 6 kohaselt esitatud üksikasjade ja dokumentide kontrollimist selgub, et taotleja ei ole inimravimi kvaliteeti, ohutust või tõhusust nõuetekohaselt või piisavalt tõendanud. Teisisõnu ei pea mitte müügiloa läbivaatamise eest vastutav asutus tõendama, et toode ei ole ohutu, vaid hoopis müügiloa taotleja ülesanne on näidata, et kõnealuse ravimi riski-kasulikkuse suhe on soodne.

- 45 Lisaks tuleb müügiloa andmise või andmisest keeldumise otsust – mis peab põhinema rahvatervise kaitse kõrgel tasemel – võtta vastu ainult kohaldatavatest Euroopa Liidu õiguse sätetest tulenevatest ohutuse ja tõhususe kriteeriumidest lähtudes. Kuigi ei saa välistada, et müügiloa taotleja võib tugineda kolmandaid riike puututavatele turustamiselsetele ja -järgsetele andmetele, ei saa üldjuhul teha järeldust asjaolust, et müügiluba on antud nendes riikides (vt analoogia alusel seoses harvikravimi staatuse saamisega 9. septembri 2010. aasta kohtuotsus *Now Pharm vs. komisjon*, T-74/08, EU:T:2010:376, punkt 57).
- 46 Selles osas on oluline rõhutada, et müügiloa peatamise või kehtetuks tunnistamise sisulisi tingimusi tuleb tõlgendada kooskõlas kohtupraktikas välja arendatud üldpõhimõttega, et rahvatervise kaitset peab vaieldamatult pidama majanduslikest kaalutlustest tunduvalt olulisemaks (vt 19. aprilli 2012. aasta kohtuotsus *Artegodan vs. komisjon*, C-221/10 P, EU:C:2012:216, punkt 99 ja seal viidatud kohtupraktika). Lisaks lubab ettevaatuspõhimõte, mis on liidu õiguse üldpõhimõte, eelkõige komisjonil piirduda sellega, et ta esitab kindlad ja veenvad tõendid, mis võimaldavad mõistlikult kahelda asjaomase ravimi ohutuses või selles, et riski kasu suhe on soodne (vt analoogia alusel, seoses müügiloa peatamise, tühistamise või muutmise otsustega, 3. detsembri 2015. aasta kohtuotsus *PP Nature-Balance Lizenz vs. komisjon*, C-82/15 P, ei avaldata, EU:C:2015:796, punkt 23 ja seal viidatud kohtupraktika).
- 47 Konkreetsemalt, ja nagu ka pooled üksmeelselt kinnitavad, põhineb iga müügiloa hindamise protsess mitmel hindamisetapil ning müügiloa taotlejaga peetavatel teaduslikel aruteludel. Nimelt, alguses hindavad taotluses esitatud andmeid paralleelselt kaks sõltumatut meeskonda (kaasraportöörde meeskonnad), kes teevad oma esialgsed järeldused ja ettepanekud. Viimaste suhtes viib inimravimikomitee läbi esimese teadusliku hindamise. Pärast seda esimest hindamist algatab inimravimikomitee teiseks taotlejaga arutelu üldise hindamise üle, tuues esile võimalikud lüngad esitatud andmetes ja analüüsis ning tehes enne lõpliku järelduse sõnastamist vajaduse korral ühe või mitu teabenõuet. Müügiloataotlust puudutav lõplik järeldus võetakse seega vastu alles pärast mitut läbirääkimiste vooru, mille käigus koostatakse palju vahedokumente, mille hulgas on ka teatavate raportöörde tehtud aruanded. Need vahedokumendid kajastavad vaid hindamise edenemist konkreetses staadiumis. Kui inimravimikomitee on kord hindamisega rahul, vaadatakse need aruanded komitee tasandil vastastikuste hindajate poolt kriitiliselt läbi ning neid muudetakse vastavalt komitee arutelude tulemustele.
- 48 Selle hindamismenetluses on EMA arvamuse ettevalmistamisel kõiki inimravimeid puudutavate küsimuste „ainuvastutus“ antud inimravimikomiteele (vt määruse nr 726/2004 põhjendus 23 ja artikli 5 lõige 2). Sellest järeldub, et vajaduse korral kaasraportöörde koostatud dokumente – käesoleval juhul eelkõige 11. oktoobri 2017. aasta ühist hindamisaruannet (mis jagati kõigile inimravimikomitee liikmetele sama aasta 5. novembril), millele hageja osaliselt viitab – tuleb eristada inimravimikomitee lõplikust hindamisaruandest, millel vaidlustatud otsus põhineb.

– *Kohtuliku kontrolli ulatus*

- 49 Täpsustusi nõutakse ka kohtuliku kontrolli ulatuse osas, mille üle pooled käesoleval juhul vaidlevad. Nimelt väidab hageja oma repliigis, et kohtuliku kontrolli ulatuse liiga kitsast tõlgendamist välja pakkudes püüab komisjon viia ellu „hämamisstrateegiat“, eesmärgiga veenda Üldkohut esitatud väidete põhjendatust mitte kontrollima ja takistada tal esitamast mitut põhimõttelist küsimust vaidlustatud otsuse kooskõla kohta liidu õigusega. Kohtupraktikast aga ilmneb, et liidu kohtul on õigus inimravimikomitee teadusliku hindamise õigusparasust hinnata (vt selle kohta 7. märtsi 2013. aasta kohtuotsus *Acino vs. komisjon*, T-539/10, ei avaldata, EU:T:2013:110, punkt 92 ja seal viidatud kohtupraktika) ning vajaduse korral kontrollida, kas selle hindamise õigusvastasus kujutab endast olulist menetlusnormide rikkumist, mis muudab komisjoni otsuse õigusvastaseks (vt selle kohta 26. novembri 2002. aasta kohtuotsus *Artegodan jt vs. komisjon*, T-74/00, T-76/00, T-83/00–T-85/00, T-132/00, T-137/00 ja T-141/00, EU:T:2002:283, punkt 197).

- 50 Sellega seoses tuleb kohtupraktika kohaselt teha põhimõtteliselt vahet kontrollil, mida liidu kohtul võidakse paluda läbi viia esiteks inimravimikomitee teadusliku arvamuse formaalse õiguspärasuse suhtes, ja teiseks komisjoni kaalutusõiguse teostamise suhtes (vt selle kohta 7. märtsi 2013. aasta kohtuotsus *Acino vs. komisjon*, T-539/10, ei avaldata, EU:T:2013:110, punkt 92, ja 11. detsembri 2014. aasta kohtuotsus *PP Nature-Balance Lizenz vs. komisjon*, T-189/13, ei avaldata, EU:T:2014:1056, punkt 33; vt selle kohta analoogia alusel ka 26. novembri 2002. aasta kohtuotsus *Artegodan jt vs. komisjon*, T-74/00, T-76/00, T-83/00–T-85/00, T-132/00, T-137/00 ja T-141/00, EU:T:2002:283, punkt 199).
- 51 Seoses komisjoni teostatava kaalutusõigusega tuleb märkida, et kindlalt väljakujunenud kohtupraktikast nähtub, et kuna liidu ametivõimudel on nende võetavate meetmete olemuse ja ulatuse kindlaksmääramisel lai kaalutusõigus, eeskätt äärmiselt keeruliste teaduslike ja tehniliste faktiliste asjaolude hindamisel, peab liidu kohtu kontroll piirduma hinnanguga sellele, kas sellise õiguse teostamisel esineb ilmne kaalutusviga või võimu kuritarvitamine või kas ametivõimud on oma kaalutusõiguse piire ilmselgelt ületanud. Niisuguses kontekstis ei saa liidu kohus nimelt asendada oma hinnanguga hinnangut, mille on teaduslike ja tehniliste asjaolude kohta andnud liidu ametivõimud, kellele ainsana on EL toimimise lepinguga see ülesanne pandud (vt selle kohta 21. juuli 2011. aasta kohtuotsus *Etimine*, C-15/10, EU:C:2011:504, punkt 60; 30. aprilli 2015. aasta kohtuotsus *Polynt ja Sitre vs. ECHA*, T-134/13, ei avaldata, EU:T:2015:254, punkt 52, ja 11. mai 2017. aasta kohtuotsus *Deza vs. ECHA*, T-115/15, EU:T:2017:329, punkt 163).
- 52 Olgu täpsustatud, et liidu ametivõimude kaalutusõigus, mille kasutamise üle teostatav kohtulik kontroll on piiratud, ei puuduta ainult vastuvõetavate sätete olemust ja ulatust, vaid seda kohaldatakse teataval määral ka alusandmete tuvastamise suhtes. Siiski nõuab niisugune kohtulik kontroll vaatamata selle piiratusele, et liidu ametivõimud kui asjaomase akti koostajad suudaksid liidu kohtus tõendada, et akt on vastu võetud nende kaalutusõiguse tegeliku teostamise teel, mis eeldab kõigi nende elementide ja asjaolude arvessevõtmist, mis on akti reguleerimiseseme valdkonnas asjakohased (vt 8. juuli 2010. aasta kohtuotsus *Afton Chemical*, C-343/09, EU:C:2010:419, punktid 33 ja 34 ning seal viidatud kohtupraktika; 30. aprilli 2015. aasta kohtuotsus *Polynt ja Sitre vs. ECHA*, T-134/13, ei avaldata, EU:T:2015:254, punkt 53, ja 11. mai 2017. aasta kohtuotsus, *Deza vs. ECHA*, T-115/15, EU:T:2017:329, punkt 164).
- 53 Mis puudutab inimravimikomitee arvamuse – ja sellest tulenevalt ka tema hindamisaruande – kohtulikku kontrolli, siis ei saa Üldkohus asendada oma hinnanguga inimravimikomitee hinnangut. Nimelt teostatakse kohtulikku kontrolli üksnes komitee tegevuse seaduslikkuse ning tema arvamuse sisemise kooskõla ja põhjenduste suhtes. Selle viimase aspekti puhul kontrollitakse, kas need aktid sisaldavad põhjendusi, mis võimaldavad hinnata nende aluseks olevaid kaalutlusi, ning kas meditsiiniliste või teaduslike andmete ja nende alusel tehtud järelduste vahel on arusaadav seos (vt selle kohta 7. märtsi 2013. aasta kohtuotsus *Acino vs. komisjon*, T-539/10, ei avaldata, EU:T:2013:110, punkt 93, ja 5. detsembri 2018. aasta kohtuotsus *Bristol-Myers Squibb Pharma vs. komisjon ja EMA*, T-329/16, ei avaldata, EU:T:2018:878, punkt 99; vt selle kohta analoogia alusel ka 26. novembri 2002. aasta kohtuotsus *Artegodan jt vs. komisjon*, T-74/00, T-76/00, T-83/00–T-85/00, T-132/00, T-137/00 ja T-141/00, EU:T:2002:283, punkt 200).
- 54 Siiski tuleb märkida, et käesoleval juhul ei ole komisjon inimravimikomitee arvamusest kõrvale kaldunud, kuulub selle arvamuse, nagu ka selle aluseks oleva hindamisaruande sisu lahutamatu selle otsuse põhjendava osa juurde eelkõige kõnealuse ravimi teadusliku hindamise osas (vt eespool punktid 16 ja 35). Komisjon kinnitas seega selles arvamuses esitatud järeldusi. Seega tuleb järeldada, et eelkõige ilmse hindamisvea puhul tuleb Üldkohtul lasuvat kohtulikku kontrolli teostada kõigi kaalutluste suhtes, mis sisalduvad selles arvamuses ja eespool nimetatud hindamisaruandes (vt selle kohta 5. detsembri 2018. aasta kohtuotsus *Bristol-Myers Squibb Pharma vs. komisjon ja EMA*, T-329/16, ei avaldata, EU:T:2018:878, punkt 98).

Esimene väide, et iloperidooni võimaliku arütmogeensuse hinnangus ei ole esitatud põhjendusi, see hinnang on ilmselgelt ekslik ning rikub võrdse kohtlemise põhimõtet

- 55 Oma esimeses väites väidab hageja sisuliselt, et osas, mis puudutab riskide hindamist seoses iloperidooni arütmogeense potentsiaaliga, mis tuleneb sellest, et iloperidoon pikendab QT-intervalli (muudab südame elektrilist talitlust) (edaspidi „QT-intervall“), mis teatavatel asjaoludel võib kutsuda esile eluohtlikke südame rütmihäireid, on vaidlustatud otsus puudulikult põhjendatud, see sisaldab ilmseid hindamisvigu ja rikub võrdse kohtlemise põhimõtet.
- 56 Esiteks väidab hageja, et käesoleval juhul läbi viidud rütmihäirete tekkeohu hindamine kaldub kõrvale kehtivatest suunistest, eelkõige QT/QTc-intervalli pikenemise riski ja muudest kui proarütmilise toimega ravimite indutseeritud rütmihäirete tekkeohu kliinilise hindamise juhustest (*CHMP/ICH/2/04, note for guidance on the clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs*; edaspidi „QT juhised“), milles määratletakse asjakohased parameetrid QT-intervalli pikenemist esile kutsuda võivate ravimitega kaasnevate riskide hindamiseks. Nimelt jättis inimravimikomitee 11. oktoobri 2017. aasta ühise hindamisaruande järeldustest kõrvale kaldudes esiteks selgitamata, mille alusel hinnati hageja esitatud andmed ja arvutused asjakohatuks, ja teiseks ei võtnud ta arvesse pärast iloperidooni turulelaskmist saadud kogemusi.
- 57 Teiseks leiab hageja, et see riskihindamine ei ole EMA kehtiva tavaga kooskõlas ja sellest tulenevalt rikub võrdse kohtlemise põhimõtet. Hageja märgib eelkõige, et vastupidi seisukohale, mis võeti samuti skisofreenia raviks mõeldud muude ravimite, nimelt lurasidooni ja tsisapriidi hindamisel, keeldus inimravimikomitee arvesse võtmast mitmeid turulelaskmisele järgnenud andmeid, mille ta oli esitanud, ja eriti positiivseid kogemusi iloperidooniga muudel turgudel, isegi kui võtta arvesse märkimisväärses ulatuses „vahejuhtumitest teatamata jätmist“.
- 58 Kolmandaks väidab hageja, et kuna inimravimikomitee jättis märkimata põhjused, miks ta kaldus kõrvale andmetest, mille hageja esitas kahe aspekti kohta, mida on mainitud eespool punktis 56, siis tuleb inimravimikomitee järeldusi käsitleda nii, et need on ebapiisavalt põhjendatud ja igal juhul ilmselgelt ekslikud. Selles kontekstis täpsustab hageja, et veenvate põhjenduste puudumisel saab ta vaid oletada, et käesolevas asjas arutusel olev keeldumisotsus oli põhjendatud esiteks väitega, mida 2017. aasta oktoobris moodustatud teadusnõuanderühm ei ole kinnitanud, võttes aluseks oma ühe liikme isikliku arvamuse, mille kohaselt iloperidoon kutsus esile „väga suure“ arvu äkksurmasid, ja teiseks sellega, et selles rühmas osales ekspert, kes töötas iloperidooni konkureeriva toote konsultandina.
- 59 Komisjon palub esimese väite tagasi lükata, kuna tema arvates tekitab see erimeelsusi vaidlustatud otsuse aluseks olevate teaduslike järelduste suhtes ning seab kahtluse alla ka põhjenduste puudumise.

– Põhjendamiskohutuse täitmine

- 60 Kindlalt välja kujunenud kohtupraktika kohaselt peavad ELTL artikli 296 teises lõigus nõutud põhjendused vastama asjaomase akti laadile ning neist peab selgelt ja üheselt selguma akti vastu võtnud institutsiooni arutluskäik, mis võimaldab huvitatud isikutel võetud meetme põhjusi mõista ja pädeval kohtul kontrolli teostada. Põhjendamise nõuet tuleb hinnata juhtumi asjaolusid, eelkõige akti sisu, põhjenduste olemust ning seda huvi arvestades, mis võib olla selgituste saamiseks akti adressaatidel või teistel isikutel, keda akt otseselt ja isiklikult puudutab. Ei ole nõutud, et põhjenduses oleks toodud kõik asjasse puutuvad faktilised ja õiguslikud asjaolud, kuna kontrollides akti põhjenduse vastavust ELTL artikli 296 nõuetele tuleb lisaks akti sõnastusele arvestada akti konteksti ja kõiki asjasse puutuvaid õigusnorme (vt 2. aprilli 1998. aasta kohtuotsus komisjon vs. Sytraval ja Brink's France, C-367/95 P, EU:C:1998:154, punkt 63 ja seal viidatud kohtupraktika, ning 28. märtsi 2017. aasta kohtuotsus Rosneft, C-72/15, EU:C:2017:236, punkt 122 ja seal viidatud kohtupraktika).

- 61 Mis täpsemalt puudutab müügiloa kohta tehtud otsuseid, siis määruse nr 726/2004 artikli 81 lõige 1, mille kohaselt kõik otsused müügiloa andmise, andmisest keeldumise, muutmise, peatamise või tagasivõtmise koha peavad sisaldama detailseid põhjendusi, viitab vaid sõnaselgelt ELTL artikli 296 teises lõigus ette nähtud üldisele põhjendamiskohustusele (vt selle kohta 10. aprilli 2014. aasta kohtuotsus *Acino vs. komisjon*, C-269/13 P, EU:C:2014:255, punktid 121 ja 122).
- 62 Käesoleval juhul tehti vaidlusaluse müügiloa andmisest keeldumise otsus inimravimikomitee hindamisaruande ja inimravimikomitee arvamuse alusel (viimast korrati vaidlusaluse otsuse lisas I „Euroopa Raviameti esitatud teaduslikud järeldused ja keeldumise alused“), mis on selle otsuse lahutamatu osa, nagu eespool sissejuhatavates selgitustes on märgitud (vt eelkõige eespool punkt 32).
- 63 Nendest aktidest ilmneb aga, et teaduslikud põhjused – nagu need, mida kümnetel lehekülgedel analüüsiti – olid esitatud selgelt, mille alusel ta järeldas, et eelkõige tema arütmogeenset potentsiaali silmas pidades on iloperidoon patsientidele ohtlik. Oma hindamisaruandes tegi inimravimikomitee eelkõige järelduse, et talle esitatud andmetest ilmneb, et välja pakutud riskivähendamismeetmete vaatamata põhjustas see ravim QT-intervalli pikenemist, mis võib teatavatel juhtudel tuua kaasa patsiendi surma.
- 64 Inimravimikomitee arvamuses on müügiloa andmisest keeldumise põhjuste hulgas märgitud omakorda järgmist:
- „Võttes arvesse kogu kättesaadavat kliinilist ja mittekliinilist teavet (sealhulgas põhjalik QT-intervalli uuring, üldine kliiniline programm ja ka kardiaalsed/äkilised seletamatud surmajuhtumid kliinilistes uuringutes ja turustamisjärgsel ajal), on iloperidoonil oluline ekspositsioonist sõltuv arütmogeenne potentsiaal. EMA leiab, et välja pakutud riskivähendusmeetmed ei võimalda sellisel erijuhul tuvastatud riski asjakohaselt käsitleda. Järelikult ei ole iloperidooni ohutus piisavalt tõendatud.“
- 65 Üldisemalt on inimravimikomitee arvamuses ja hindamisaruandes täpselt märgitud põhjused, mille vaidlustatud arvamus põhineb. Neist selgub selgelt ja üheselt akti andnud institutsiooni arutluskäik, mis võimaldab hagejal mõista võetud meetme põhjusi ja Üldkohtul teostada kontrolli. Lisaks olgu märgitud, et küsimus iloperidooni arütmogeenset potentsiaalidest on olnud käesoleval juhul inimravimikomitee poolt selle aine ohutuse kohta tõstatatud probleemides kesksel kohal nii tema esimeses, 20. juuli 2017. aasta arvamuses kui ka tema sama aasta 9. novembri hindamisaruandes (mis on koostatud hageja taotlusel läbi viidud taasläbivaatamismenetluses). Inimravimikomitee leidis eelkõige, et vaatamata välja pakutud riskivähendamismeetmete, sealhulgas neile, mis esitati müügiloa taotluse taasläbivaatamise etapis, oli QT-intervalli pikenemise risk märkimisväärne. Inimravimikomitee väljendas eriti muret asjaolu üle, et nimetatud ainet lagundavad organismis maksaensüümid, mille talitlus võib olla teatud patsientidel või teatud muude ravimite võtmisel vähenenud. Kuna see risk on juba hinnatud loodetavast kasumlikkusest tähtsamaks, kinnitas inimravimikomitee oma negatiivset arvamust iloperidooni müügiloa suhtes.
- 66 Seetõttu tuleb järeldada, et inimravimikomitee arvamus ja hindamisaruanne, millel vaidlustatud otsus tugineb, ei ole puudulikult põhjendatud, kuna need võimaldasid huvitatud isikutel võetud meetme põhjusi mõista ja Üldkohtul oma kontrolli teostada.
- 67 Seega näib, et hageja soovib oma argumentatsiooniga tegelikult mõista hukka asjaolu, et inimravimikomitee tehtud teaduslikud järeldused on ilmselgelt ekslikud ja rikuvad võrdse kohtlemise põhimõtet.
- 68 Nendest kaalutlustest lähtuvalt tulebki analüüsida hageja erinevaid väiteosi.

– Väide, et iloperidooni riskide hindamine ei ole kooskõlas QT/QTc-intervalli pikenemist puudutavate suunistega

- 69 Hageja väidab, et iloperidooni ohutuse hindamisel ei järginud inimravimikomitee kohaldatavaid suuniseid ja täpsemalt QT juhiseid.
- 70 Kõigepealt olgu märgitud, et eelkõige müügiloa taotluste menetlemise eest vastutavatel asutustel, mille hulka kuulub ka EMA, võidakse paluda koostada juhised, mille eesmärk ei ole üksnes selle menetlemise juhtimine, vaid ka läbipaistvuse ja prognoositavuse huvides taotluse esitajate teavitamine parameetritest, mida võetakse arvesse teaduslike ja tehniliste andmete hindamisel, mille nad oma taotluse põhjendamiseks peavad esitama.
- 71 Kuigi „juhised“ ja „suunised“ ei ole õiguslikult siduvad, võib neid ravimi riski-kasulikkuse suhte hindamisel täiendavate tõendite hulgas teataval määral arvesse võtta (vt analoogia alusel 16. oktoobri 2003. aasta kohtuotsus AstraZeneca, C-223/01, EU:C:2003:546, punkt 28). Eriti on see nii juhul, kui nagu käesolevas asjas on kaalul tehniliselt ja teaduslikult keerulised küsimused.
- 72 Mis puudutab QT juhiseid, mis on just käesoleval juhul küsimuse all, siis on nende mõte nende juhiste sissejuhatavas osas välja toodud tõdemuses, mille kohaselt on teatavate ravimite kõrvaltoimeks südame repolariseerimise aeglustamine – nähtus, mida võib täheldada selle, mida üldiselt tähistatakse QT-intervallina, pikenemisena elektrokardiogrammil (edaspidi „EKG“) – ja lõppkokkuvõttes selliste tingimuste esilekutsumine, mis võib viia äkksumani.
- 73 Käesoleval juhul ei ole vaidlust selles, et aine arütmogeenne potentsiaal, mida saab tuvastada QT/QTc-intervalli olulise pikenemise tõttu, kujutab endast suurt riski, millele tuleb omistada erilist tähtsust ravimite hindamisel enne nende turulelaskmist. QT juhiste punktis 5.1 on sellega seoses täpsustatud, et „QT/QTc-intervalli oluline pikenemine, kas koos või ilma dokumenteeritud arütmia, võib õigustada ravimi heakskiitmata jätmist või tema kliinilise arendamise peatamist, eriti kui ravimil ei ole mõne muu kättesaadava ravimeetodiga võrreldes ühtegi ilmset eelist ja kui see ravimeetod näib sobivat enamikule patsientidest“.
- 74 Käesoleval juhul soovib hageja oma argumentatsiooniga sisuliselt kritiseerida QT juhiste arvesse võtmata jätmist kolmes aspektis: nimelt halvima võimaliku stsenaariumi määratlemine, asjakohaste andmete arvessevõtmine ja piirmäärad, mida ravimite ohutuse hindamisel tuleb järgida.
- 75 Esiteks, mis puudutab käesoleval juhul „halvima võimaliku stsenaariumi“ (*worst case scenario*) arvessevõtmist, siis on QT juhistes eelkõige täpsustatud, et „oluline on määratleda „halvim võimalik stsenaarium“ ravimite puhul, millel on riskihindamise käigus olnud mõju QT/QTc-intervallile (st QT/QTc-intervall, mida on mõõdetud patsientide populatsioonil hetkel, kui ravimi toime on maksimaalne ja tingimustes, kus sisaldus veres on kõige suurem, mida ravi jooksul on võimalik saavutada)“.
- 76 Inimravimikomitee ei teinud aga ilmset hindamisviga, kui ta järeldas, et iloperidooni riskihindamisel puudutas halvim võimalik stsenaarium patsiente, kellele oli ühtlasi välja kirjutatud ravimid, mis iloperidooni peamist metaboolset rada kergelt inhibeerivad. Nagu ka komisjon on oma menetlusdokumentides selgitanud, on teada, et iloperidooni arütmogeenne potentsiaal suureneb vastavalt selle aine kontsentratsioonile veres. Teisisõnu, mida aeglasem on iloperidooni metaboliseerimine, seda suurem on patsiendi kokkupuude selle ainega ning seda kõrgem on seetõttu risk.
- 77 Vastupidi sellele, mida hageja selle järelduseni jõudmisel väidab, ei piirdunud inimravimikomitee teoreetiliste põhjendustega, vaid võttis arvesse kõiki talle teatavaks tehtud andmeid ning eelkõige talle esitatud kliinilisi ja mittekliinilisi teaduslikke andmeid (vt edaspidi punktid 81–88).

- 78 Lisaks, ja igal juhul, kuigi halvima võimaliku stsenaariumi määratlus omab QT juhiste kohaselt teatavat tähtsust QT-intervalli pikenedamist põhjustavate ravimitega kaasneva riski hindamisel, näib käesoleval juhul, et inimravimikomitee järeldas, et iloperidooni riski-kasulikkuse suhe oli populatsioonist olenemata negatiivne, kuivõrd teaduslikult oli keeruline tuvastada *a priori* populatsioon, kelle puhul iloperidooni ensümaatiline aktiivsus on väike.
- 79 Komisjon, kellel paluti kohtuistungil selgitada mõiste „halvim võimalik stsenaarium“ tähtsust ja ulatust, selgitas seega, ilma et talle oleks selles küsimuses vastu vaieldud, et eriti keeruline – kui mitte võimatu – oli määratleda *a priori* iloperidooni metabolismi inhibeerivaid tegureid, kuna need on nii arvukad ja prognoosimatud. Eelkõige märkis ta, et tavaliste või laialdaselt tuntud tarbekaupade (näiteks kummel, lagrits või isegi vitamiin D) samaaegne kasutamine võis iloperidooni metabolismi aeglustada – ja seega luua asjaomastele isikutele selle ainega kaasneva riski südamele – isegi nende patsientide puhul, kes põhimõtteliselt oma geneetilist profiili arvestades olid suutelised seda ainet kiiresti metaboliseerima.
- 80 Siit tuleneb, et peale selle, et selle alarühma määratlemisel, kelle jaoks iloperidooniga kaasnev risk oleks kõrgem, tehti ilmselge hindamisviga, tegi inimravimikomitee lisaks igal juhul järelduse, et nimetatud risk eksisteeris, olenemata populatsioonist või kavandatud stsenaariumist.
- 81 Teiseks, mis puudutab tõendeid, mida inimravimikomitee iloperidooni arütmogeense potentsiaali kohta järelduse tegemisel arvesse võttis, siis – nagu ka inimravimikomitee arvamusel on märgitud – hõlmavad need nelja andmeallikat. Inimravimikomitee mainib nimelt „kogu kättesaadavat kliinilist ja mittekliinilist teavet (sealhulgas põhjalik QT-intervalli uuring, üldine kliiniline programm ja ka kardiaalsed/äkilised seletamatud surmajuhumid kliinilistes uuringutes ja turustamisjärgsel ajal)“.
- 82 Kõigepealt on inimravimikomitee märkinud prekliiniliste andmete osas järgmist:
- „iloperidoon ja selle metaboliit P88 on teiste antipsühhootikumidega võrreldes suhteliselt suure afiinsusega hERG-kanali suhtes, ning koera vatsakese Purkinje kiududel täheldati aktsioonipotentsiaali kestuse pikenedamist sõltuvalt kontsentratsioonist. Kuigi koerte uuringus ei täheldatud mingit mõju EKG-le, loeti, et iloperidoonil on kõrgendatud risk *torsades de pointes* tekitamiseks, mis kujutab endast suurt ohutusprobleemi patsientidele.“
- 83 Järgmiseks, mis puudutab QTc-intervalli põhjalikku uuringut, siis on inimravimikomitee hindamisaruandes täpsustatud järgmist:
- „Põhjaliku QTc-intervalli uuringu 2328 tulemustest selgus, et QT-intervall pikenes märkimisväärselt. Juhuslikult valitud patsientidele manustati iloperidooni (ILO) 8 mg kaks korda päevas, ILO 12 mg kaks korda päevas (soovitav maksimaalne ravidoos), ILO 24 mg üks kord päevas, tsiprasidooni 80 mg kaks korda päevas (positiivne kontroll) või kvetiapiini 375 mg kaks korda päevas (negatiivne kontroll) metaboolselt inhibeerimata (periood 1) ja metaboolselt inhibeeritult ühekordselt (periood 2) ja kahekordselt (2D 6 & 3A 4 – periood 3). Asjaolu, et ükski selle uuringu subjekt ei näidanud QT- või QTc-intervalli väärtust üle 500 ms, ei ole tingimata rahustav, kuna tegemist on subjektide rühmaga, kellel puudus igasugune riskifaktor ja kelle QT-intervalli väärtus lähtetasemel oli normaalne, ning uuringus osalenud subjektide arv (umbes 30 isikut ühes rühmas) oli väike. Asjaolu, et täheldati QTc-intervalli väärtuse muutumist üle 60 ms Tmaxi saavutamise ajal iloperidooni-ravi saajate ravirühma seitsme liikme puhul, tõendab ohutusele suure potentsiaalse riski olemasolu. Sama uuringu osas tuleb märkida ka seda, et sekundaarses QTc-intervalli populatsioonis pikenes QTcF-intervall iloperidooni eri annustele eksponeeritud ja metaboolselt inhibeerimata 94 patsiendist (raviperiood 1) 43 patsiendil üle 30 ms ja 2 patsiendil üle 60 ms.“

- 84 Lisaks on inimravimikomitee hindamisaruandes märgitud üldise kliinilise programmi kohta järgmist:
- „Mis puudutab ohutust käsitlevaid kliinilisi andmeid, siis „ohutuse“ 1. rühmas oli 4,5% patsiente, kellel pikenes QTc-intervall mingil hetkel üle 60 ms, sõltumata iloperidooni annusest (4–24 mg/p). Nn tsiprasidooni rühmas (160 mg/p) oli see näitaja 1,6%.
- 3 patsiendil pikenes QTcF-intervall mingil hetkel üle 500 ms (rühm, kellele oli annustatud iloperidooni 10–16 mg/p). Seda tulemust ei täheldatud nn tsiprasidooni rühmas, kuigi selle ravimiga puutus kokku vähem patsiente.
- [...]
- Nn iloperidooni rühmas esines rohkem surmajuhtumeid kui üheski teises rühmas; lisaks võis neist 6 surmajuhtumit seostada QT-intervalli pikenedamisega (rütmihäired, südame seiskumine ja äkksurm). Arvestades, et kliinilise uuringu programmi käigus oli iloperidoonile eksponeeritud 4423 patsienti, esines äkksurma või kardialse kõrvaltoime tagajärjel tekkinud surmajuhtumeid 0,14% kõigist patsientidest, mis teeb surmajuhtumite suhteks 714. Teisisõnu tabas 714-st iloperidooniga ravitud patsiendist ühte äkksurm või kardiaalset päritolu surm.“
- 85 Kõigist nendest andmetest tuleneb, et vastupidi hageja kinnitustele oli tõendatud, et iloperidoon võib tuua kaasa QT-intervalli pikenedamise riski üle 30 ms – ja mitte keskmise taseme vahemikus 5 ja 30 ms –, mis tekitab patsientidele *torsades de pointes* ja äkksurma riski.
- 86 Lõpetuseks, mis puudutab turustamisjärgseid andmeid ja eelkõige USAs registreeritud kardialseid/äkilisi seletamatuid surmajuhtumeid, siis olgu märgitud, et inimravimikomitee hindamisaruandes on sedastatud järgmist:
- „Ülemaailmsesse USA turustamisjärgse järelevalve andmebaasi Vanda oli 24. augustil 2016 kantud kokku 33 surmajuhtumit. 3 patsienti suri une ajal, 6 olid äkksurmad ja 6 kardiaalset päritolu surmajuhtumid. Ülejäänud surmajuhtumid põhjustas enesetapp (6), teadmata asjaolud (7), muud põhjused (2) ja kopsuemboolia (3).“
- 87 Isegi kui eeldada, *quod non*, nagu hageja oma repliigis väidab, et USAs registreeritud kardialsete surmajuhtumite arvu ei saa pidada „murettekitavaks“, võis inimravimikomitee, ületamata talle esitatud teaduslike andmete hindamisel antud hindamisruumi, võtta seisukoha, et see arv on tõend iloperidooni proarütmilise potentsiaali kohta ning seega riski kohta, mida see aine ohutuse valdkonnas endast kujutab.
- 88 Asjaolu, et tuvastatud risk on „potentsiaalne“, õigustab seda, miks inimravimikomitee koostas negatiivse arvamus. Vastupidi hageja väidetule ei saanud nõuda, et inimravimikomitee tõendaks „tegeliku suure riski“ nagu kardialsete surmajuhtumite märkimisväärse suurenemise olemasolu.
- 89 Võttes arvesse kõiki neid andmeid ja kaalutlusi, mida hinnatakse kogumis, näib, et inimravimikomitee tegi ilma ilmse hindamisveata ning kooskõlas meditsiiniliste ja teaduslike andmetega järelduse, et eksisteeris patsiendirühm, kelle jaoks iloperidooni-ravi tõi kaasa tegeliku ja lubamatu ohutusprobleemi.
- 90 Kolmandaks, mis puudutab seda, kas hageja kinnitus, mille kohaselt iloperidooniga seostatud QT-intervalli pikenedamise risk ei küüni QT juhistes määratletud „murettekitava tasemeni“, oli põhjendatud, siis tuleb märkida, et nendes juhistes on sätestatud, et „[k]uigi QT/QTc-intervalli pikenedamist üle 500 ms või üle 60 ms võrreldes lähtetasemega kasutatakse sageli ravimi kasutamise võimaliku lõpetamise piirmäärana, siis konkreetse uuringu jaoks valitud täpsed kriteeriumid sõltuvad riskitaluvuspiirist, mis on kõnesoleva näidustuse ja patsiendirühma jaoks hinnatud asjakohaseks“.

91 Sellest tuleneb, et QT juhistes ei määratleta piirmäära, mis üldjoontes kajastaks niisuguse riski piirmäära, mis lubaks järeldada, et ravim ei ole ohutu, ning veel vähem määratletakse piirmäära, mille pelk ületamine õigustaks müügiloa andmisest keeldumist. Seega, kuigi – nagu ka inimravimikomitee märkis – „pikenemine üle 60 ms medikamentoosse ravi käigus võrreldes lähtetasemega on murettekitav ja toob üldjuhul kaasa ravimi kasutamise lõpetamise“, ei saa miski välistada, et ravim, mis põhjustab sellest arvust väiksemat QT-intervalli pikendamist, võib teatavatel tingimustel olla riskiks ohutuse valdkonnas.

92 Lisaks, ja igal juhul, tõi inimravimikomitee oma arvamuses välja eelkõige järgmise järelduse:

„Põhjaliku QTc-intervalli uuringu tulemuste läbivaatamisel selgus, et sekundaarses QTc-intervalli populatsioonis pikenes QTcF-intervall iloperidooni eri annustele eksponeeritud ja metaboolset inhibeerimata 94 patsiendist 43 patsiendil üle 30 ms ja 2 patsiendil üle 60 ms.“

93 See järeldus põhineb teataval arvul kliinilistel andmetel, mida mainitakse inimravimikomitee hindamisaruandes järgmiselt:

„Ohutuse tööühm 1, ohutust käsitlevast kliinilisest teabest selgub, et kliinilise uuringu programmis oli 4,5% iloperidooni manustanud patsiente, kellel pikenes QTc-intervall mingil hetkel üle 60 ms, sõltumata iloperidooni annusest (4–24 mg/p). Nn tsiprasidooni rühmas (160 mg/p) oli see näitaja 1,6%.

3 patsiendil pikenes QTcF-intervall mingil hetkel üle 500 ms (rühm, kellel oli 10–16 mg/p). Seda tulemust ei täheldatud nn tsiprasidooni rühmas, kuigi selle ravimiga puutus kokku vähem patsiente.“

94 Nendest kaalutlustest ilmneb, et nii inimravimikomitee arvamuses kui ka hindamisaruandes on selgelt ja QT juhistega kooskõlas mainitud, miks esitatud kliinilise uuringu tulemused, mis sisaldasid erinevaid arvutus- ja esitusmeetodeid, tähendasid, et iloperidooni kasutamisega jäi seotuks tegelik südame rütmihäirete risk (*torsades de pointes*), mis võib põhjustada äkksurma.

– Väide, et inimravimikomitee hindamisaruanne ei ole kooskõlas EMA kehtiva tavaga, kuna iloperidooni turustamisjärgsel ajal saadud positiivseid kogemusi ei ole arvesse võetud

95 Hageja väidab, et inimravimikomitee keeldus arvesse võtmast iloperidooni puudutavaid turustamisjärgseid andmeid ja täpsemalt andmeid, mis olid kogutud USAs pärast selle aine turulelaskmist. Lisaks sellele, et see keeldumine oli vastuolus EMA kehtiva tavaga, rikkus see ka võrdse kohtlemise põhimõtet, kuna varem võttis inimravimikomitee teistele ravimitele müügiloa andmisel niisuguseid andmeid arvesse.

96 Selle argumentatsiooniga ei saa nõustuda.

97 Esiteks ei saa nõustuda hageja kinnitusega, mille kohaselt EMA oli käesoleval juhul jätnud turustamisjärgsed andmed arvesse võtmata. Nimelt ilmneb toimikust, et inimravimikomitee võttis küll arvesse pärast iloperidooni turulelaskmist saadud positiivseid kogemusi eelkõige Ameerika turul, kuid leidis, et need ei ole usaldusväärsed.

98 Seega, inimravimikomitee hindamisaruande punktis 2.6 alapealkirjaga „Turustamisjärgsed kogemused“ (*Post marketing experience*) on märgitud järgmist:

„Ülemaailmsesse USA turustamisjärgse järelevalve andmebaasi Vanda oli 24. augustil 2016 kantud kokku 33 surmajuhtumit. 3 patsienti suri une ajal, 6 olid äkksurmad ja 6 kardiaalset päritolu surmajuhtumid. Ülejäänud surmajuhtumid põhjustas enesetapp (6), teadmata asjaolud (7), muud põhjused (2) ja kopsuemboolia (3).“

- 99 Selles aruandes on siiski täpsustatud, et hageja esitatud turustamisjärgsed andmed loeti ebausaldusväärseks, ja seda järgmises sõnastuses:

„Mis puudutab pärast turustamist saadud kogemusi, siis suuremuse suurenemise kohta hageja tehtud arvutustest on keeruline teha järeldusi ning see on tingitud raskustest võrdväarsuse ja väidetava aladeklareerimise määrade hindamisel. Kvalitatiivsest seisukohast võib hindaja arvates, ja võttes arvesse patsiendi vanust, ravi algusest kulgenud aega ja surma asjaolusid, lugeda 15 juhtumit väga tõenäoliselt iloperidooniga seotuks. Vähemalt ühe surmajuhtumi korral võis surmale eelneda ventrikulaarne arütmia ja *torsades de pointes*.“

- 100 Nagu komisjon selgitas oma menetlusdokumentides ja täpsustas kohtuistungil, oli inimravimikomitee enne iloperidooni turustamisele järgnenud ajaga seotud andmete kvalitatiivset kontrollimist hinnanud nende samade hageja esitatud andmete kvantitatiivset analüüsi.

- 101 Ikkagi jõudis ta järeldusele, et see kahe meetodilise puuduse tõttu ei olnud see kvantitatiivne analüüs usaldusväärne.

- 102 Esimene tuvastatud puudus oli seotud asjaoluga, et surmajuhtumite suurenemise puudumise tõendamiseks hageja esitatud võrdlus põhines võrreldamatutel ravirühmadel. Inimravimikomitee hindamisaruandes on sellega seoses täpsustatud:

„Kättesaadavad andmed ning asendatavuse (ja teataval määral võrreldavuse) puudumine võrreldud ravirühmade vahel ei võimalda surmajuhtumite suurenemist kliinilises arendusprogrammis välistada, kinnitada ega kvantifitseerida.“

- 103 Hageja esitatud kvantitatiivse analüüsi teine puudus oli inimravimikomitee sõnul tingitud sellest, et hageja valitud aladeklareerimise tase oli omavoliline ning seda ei saanud arvesse võtta. Inimravimikomitee hindamisaruandes on sellega seoses märgitud:

„Samuti näib võimatu hinnata iloperidooniga seotud surmajuhtumite aladeklareerimise ulatust. Turustamisjärgsel ajal spontaanselt edastatud andmeid ei loeta kardialse ohutuse osas olulist kinnitust andvaks. On erinevaid põhjusi, miks võib eeldada iloperidooniga seotud surmade väga suurt aladeklareerimist. Üldiselt on võimatu kindlalt tõendada, et kardialne äkksurm on ravimitekkelise QT-intervalli pikenemise ja ventrikulaarse arütmia tagajärg, kuna surmajärgsed markerid puuduvad. Isegi kui on kahtlus, et tegemist on surma võimaliku põhjusega, ei saa deklareerida võimalikku põhjuslikku seost raviga, kuna iloperidooni puhul teatakse selle QT-intervalli pikendavat mõju.“

- 104 Olgu rõhutatud, et võttes arvesse müügiloa taotluse põhjenduseks esitatud teaduslikke andmeid uurivate ametiasutuste hindamisruumi, saab inimravimikomitee järeldusi ja hinnanguid kritiseerida üksnes juhul, kui on tõendatud, et toimikust lähtudes ei ole need meditsiiniliste ja teaduslike järeldustega kuidagi seotud. Hageja ei ole tõendanud, miks käesoleval juhul tuleb nii järeldada. Ta ei ole suutnud ka selgitada, kuidas said kvantitatiivsed andmed, mille ta oma müügiloa põhjenduseks esitas, seada kahtluse alla seisukoha, et iloperidoonil on arütmogeenne potentsiaal ja seega risk, mille inimravimikomitee oli tuvastanud.

- 105 Selles kontekstis tuleb märkida, et rahvatervise kaitsega seotud ohutusenõue (vt selle kohta 19. aprilli 2012. aasta kohtuotsus *Artegodan vs. komisjon*, C-221/10 P, EU:C:2012:216, punkt 99 ja seal viidatud kohtupraktika) tähendab loogiliselt seda, et ametiasutused võivad müügiloa põhjenduseks esitatud teabe usaldusväarsuses kahtlemise korral kalduda müügiloa andmisest keeldumise poole.

- 106 Käesoleval juhul ei ole hageja tõendanud, et järeldused, millele inimravimikomitee jõudis seoses turustamisjärgsel ajal kolmandatest riikidest, eelkõige USAst kogutud andmetega, olid vastuolulised või sisaldasid analüüsiviga. Selles küsimuses sisaldab inimravimikomitee hindamisaruanne põhjendusi, mis võimaldavad hinnata inimravimikomitee arvamuse aluseks olevaid kaalutlusi ning loob mõistetava seose meditsiiniliste leidude ja nende põhjal tehtud järelduste vahele.
- 107 Teiseks ei ole hageja suutnud tõendada, et komisjon oli teatavate ravimite – nimelt lurasidooni ja tsisapriidi – müügiloa põhjenduseks esitatud turustamisjärgsete andmete arvessevõtmisel lähtunud senisest praktikast. Leides, et hageja esitatud turustamisjärgsed andmed ei ole eriti veenvad, ei keeldunud inimravimikomitee iloperidooni ohutuse hindamisel põhimõtteliselt niisuguste andmete arvessevõtmisest, vaid keskendus pigem teadusliku usaldusväarsuse kontrollimisele.
- Väide, et 30. oktoobril 2017 moodustatud *ad hoc* eksperdirühma tähelepanekud on inimravimikomiteed lubamatult mõjutanud
- 108 Hageja väidab sisuliselt, et kuivõrd inimravimikomitee ei ole põhjendanud oma otsust müügiloa andmisest keeldumise kohta, saab ta vaid „oletada“, et vaidlustatud otsust selgitavad kaks tegurit, nimelt esiteks 2017. aastal moodustatud teadusnõuanderühma alusetu väide, mis ise tugines ühe selle rühma liikme isiklikule arvamusele, mille kohaselt iloperidoon kutsus esile „väga suure“ arvu äkksurmasid, ja teiseks see, et selles rühmas osales ekspert, kes töötas konsultandina ettevõttes, mis tootis iloperidooni sisaldava ravimiga konkureerivat toodet.
- 109 Selle argumentatsiooniga ei saa nõustuda.
- 110 Esiteks ei ole väide, et oktoobris 2017 moodustatud *ad hoc* eksperdirühma tähelepanekud on inimravimikomiteed põhjendamatult mõjutanud, põhjendatud.
- 111 Sellega seoses olgu märgitud, et see rühm moodustati pärast seda, kui hageja oli taasläbivaatamismenetluses seda taotlenud vastavalt määruse nr 726/2004 artikli 62 lõikele 1.
- 112 Nagu komisjon on märkinud, ei olnud tõendatud, et see teadusnõuanderühm, millel oli pelgalt nõuandev roll ja mille arvamused ei olnud seega inimravimikomitee jaoks siduvad, oleks inimravimikomitee hindamisaruande koostamist lubamatult mõjutanud.
- 113 Teiseks tuleb anda hinnang väitele, et 2017. aasta oktoobris moodustatud teadusnõuanderühma üks liige oli töötanud konkureeriva toote konsultandina ajal, kui iloperidooni hinnati. Nagu komisjon toonitas, on EMA poliitika huvide konflikti haldamisel selline, et ekspertidel, kes deklareerivad, et nad praegu osutavad nõustamisteenuseid konkreetsele tootele, lubatakse teadusnõuanderühma või *ad hoc* eksperdirühma koosolekul osaleda selle piiranguga, et nad ei tohi rühmas osaleda, kui küsitakse nõu konkreetse deklareeritud toote kohta. Käesoleval juhul käsitlesid kaks *ad hoc* eksperdirühma iloperidooni ja mitte eksperdi huvide deklaratsioonis nimetatud toodet (st kariprasiini). Seega tehti kehtiva korra kohaselt pärast huvide deklaratsiooni dokumentide hindamist järeldus, et kõnealuse eksperdi puhul huvide konflikt puudub ning tal lubati kahes *ad hoc* eksperdirühmas täielikult osaleda.
- 114 Siiski märkis hageja oma repliigis, et ta ei kavatsenud „huvide konflikti“ positiivselt väita, vaid soovis üksnes selgitust, mõistmaks, millistest kaalutlustest lähtus inimravimikomitee, kui tema arvates ei olnud vaidlustatud otsus veenvalt põhjendatud.
- 115 Kui hagejal paluti kohtuistungil täpsustada oma väidete täpset ulatust, kinnitas ta, et ei soovinud esitada väidet erapooletuse põhimõtte rikkumise või mingite huvide konflikti kohta, mis kanti kohtuistungil protokollis, vaid et tema argumente tuleks mõista põhjendamata jätmise vaatenurgast.

116 Sellest tulenevalt tuleb põhjendamatusesse tõttu jätta rahuldamata nii väide selle kohta, et 2017. aasta oktoobris moodustatud teadusnõuanderühm mõjutas lubamatult inimravimikomiteed, kui ka väide, et selles rühmas osalenud ekspert võis omada võimalikku lubamatut mõju.

117 Arvestades kõiki eespool toodud kaalutlusi, tuleb esimene väide põhjendamatusesse tõttu tagasi lükata.

Teine väide, et iloperidooni jaoks välja pakutud riskivähendamismeetmete hindamine oli puudulikult põhjendatud, see sisaldas ilmset hindamisviga ja rikkus ELi lepingu artikli 5 lõigetes 1 ja 4 sätestatud proportsionaalsuse põhimõtet ning võrdse kohtlemise põhimõtet

118 Oma teises väites kritiseerib hageja sisuliselt kinnitust, mille kohaselt „kavandatud riskivähendusmeetmed ei lahendaks [...] tuvastatud riski asjakohaselt“ ning mis lõpuks viis EMA käesolevas asjas järeldusele, et riski-kasulikkuse suhe on negatiivne. Hageja vaidlustab seega hinnangu iloperidooni jaoks välja pakutud riskivähendamismeetmele, mille hulka kuulub võimalus piirata selle ravimi müügiluba teise valiku ravimeetodiga. Ta väidab, et lisaks sellele, et see hinnang oli puudulikult põhjendatud ja sisaldas ilmset hindamisviga (esimene väiteosa), rikkus see ka proportsionaalsuse ja võrdse kohtlemise põhimõtteid (teine väiteosa).

119 Komisjon vaidleb hageja argumentidele vastu ja palub käesoleva väite tagasi lükata.

120 Enne käesoleva väite raames hageja esitatud erinevate väiteosade analüüsimist tuleb täpsustada, et riskivähendamismeetmetega soovitakse üldiselt ennetada või vähendada ravimi ekspositsiooniga seotud vältimatute kõrvaltoimete tekkimist või nende tekkimisel vähendada nende raskust või mõju patsiendile. Nende riskivähendamismeetmetega soovitakse optimeerida ravimi ohutut ja tõhusat kasutamist kogu tema olelusringi vältel. Üldiselt valitseb ravimiohutuse järelevalve valdkonnas tegutsejate hulgas seisukoht, et nii riskivähendamismeetmete kavandamine ja rakendamine kui ka nende tõhususe hindamine on riskijuhtimise põhielemendid. Kas välja pakutud riskivähendamismeetmed on piisavad või ei ole, võib saada seega otsustavaks kõikide ravimi müügilube puudutavate otsuste puhul.

121 Käesoleval juhul sisaldasid välja pakutud riskivähendamismeetmed mitte ainult „rutiinseid“ meetmeid, st klassikaline teave ja hoiatused ravimiinfos ja ravimi omaduste kokkuvõttes, vaid need hõlmasid ka kaasnevaid edasisi meditsiinilisi meetmeid, nagu genotüübi määramine ja EKG monitooringu kasutamine. Lisaks kõigile välja pakutud meetmetele väitis hageja veel, et kaaluda oleks tulnud iloperidooni kasutamist teise valiku ravimeetodina.

– Väiteosa, et riskivähendamismeetmetele antud hinnangus rikuti põhjendamiskohustust ja see sisaldas ilmset hindamisviga

122 Hageja väidab, et hinnang nendele riskivähendamismeetmetele, mille ta oma müügiloa taotluse põhjenduseks esitas, oli puudulikult põhjendatud ja igal juhul ilmselgelt väär. Tema sõnul ei olnud inimravimikomitee oma hinnangus esitanud usutavaid põhjendusi, miks välja pakutud riskivähendamismeetmed, mille hulgas oli võimalus piirata müügiluba teise valiku ravimeetodiga (teisisõnu juhaks, kui teised ravimid ei ole tõhusad või kui patsient neid ei talu) ei hinnatud iloperidooni põhjustatavate ohutusprobleemide haldamisel piisavaks.

123 Hageja toonitab, et QT-intervalli pikenemise riski juhtimiseks esitas ta neli tüüpi riskivähendamismeetmeid, mida liidu turul sagedasti kasutatakse eelkõige skisofreenia raviks mõeldud toodete puhul. Esiteks väidab ta, et nagu tavapäraselt kombeks, lisas ta ravimi omaduste kokkuvõttesse ja patsientidele mõeldud ravimiinfosse ranged hoiatused ja konkreetset ettevaatusabinõud, milles oli märgitud, et ravim võib põhjustada QT-intervalli pikenemist ja sellel võivad olla kõrvalnähud, mainides ka seda, et teatatud on surmajuhtumitest. Teiseks märgib ta, et vastavalt üldisele tavale ja järgides selles küsimuses inimravimikomitee soovitusi, on ta nimetanud ettevaatusabinõusid või isegi

vastunäidustusi, et takistada iloperidooni manustamist suhteliselt kõrge riskiga patsientidele ehk neile, kes olemuslikult on avatud nende kõrvaltoimete tekkimise riskile, mida tavaliselt seostatakse QT-intervalli pikenemisega. Kolmandaks tegi ta jätkuvalt kooskõlas inimravimikomitee soovitustega ettepaneku märkida ravimi omaduste kokkuvõttesse, et enne ravi algust tuleks kõigile patsientidele määrata genotüüp, selleks et tuvastada teatava genotüübiga patsiendid, kellele iloperidoon peaks olema vastunäidustatud. Neljandaks oli ta nõus ja pakkus välja iloperidooni ravi piiramise tingimustega, kus kardioloog on kättesaadav, ja nõude, et enne iloperidooni ravi algust ja selle ravi kestel viidaks läbi EKG monitooring.

124 Hageja väidab, et nende nelja riskivähendamismeetme koostoime koos ettepanekuga piirata iloperidooni kasutamist „teise valiku“ ravimeetodiga, mille ta esitas – nagu 2017. aasta mais moodustatud teadusnõuanderühm soovitas – oma taasläbivaatamismenetluse taotluses keeruka ravialgoritmi näol, oleks pidanud viima inimravimikomitee järeldusele, et kaasnevad riskid olid asjakohaselt hallatud, mille ta jättis tegemata. Inimravimikomitee järeldused, mis ei tuvastanud teaduslike järelduste vahel ühtegi arusaadavat seost, on seega puudulikult põhjendatud ja sisaldavad ilmseid hindamisvigu eelkõige genotüübi määramise analüüsimisel ja EKG kasutamisel ning selles osas, mis puudutab teise valiku ravimeetodina kasutamise ettepanekut.

125 Käesoleval juhul tuleb märkida, et inimravimikomitee võttis seisukoha, et välja pakutud riskivähendamismeetmed ei olnud tuvastatud riski, st iloperidooni olulise arütmogeense potentsiaali asjakohaseks haldamiseks piisavad.

126 Inimravimikomitee arvamus, mida korratakse vaidlustatud otsuse I lisas, on sõnastatud järgmiselt:

„Arvestades keerukat põhjuste jada, mis seostab iloperidooni ekspositsiooni selliste nähtudega nagu *torsades de pointes*, ning arvestades tundmatuid ja stohhastilisi elemente ja prognoosimatu varieeruvusega elemente, ollakse arvamusel, et kavandatavad riskivähendusmeetmed ei lahendaks tuvastatud riski kliinilises praktikas. Näiteks välja pakutud riskivähendusmeede, et arvataval T_{maxi} saavutamise ajal tehakse EKG, ei pruugi toimuda T_{maxi} saavutamise tegelikul ajal, sest see varieerub mitme sise- ja välisteguri tõttu, mistõttu võidakse QTcF-intervalli pikenemist alahinnata.

Lisaks on küsitav, kas kõigis kliinilistes tingimustes on kõigi meetmete nõuetekohane võtmine praktilistel põhjustel teostatav (nt sobiva väljaõppega kardioloogide olemasolu), nagu märkisid ka eksperdid järelkohtumisel.“

127 Inimravimikomitee hindamisaruandes on sõnaselgelt välja toodud põhjused, miks välja pakutud riskivähendamismeetmed loeti ebapiisavaks.

128 Sellest järeldub eelkõige, et käesolevas asjas käsitletava müügiloa taotluse esimesel läbivaatamisel märkis inimravimikomitee järgmist:

„Võttes arvesse kogu kättesaadavat kliinilist ja mittekliinilist teavet (sealhulgas põhjalik QT-intervalli uuring, üldine kliiniline programm ja ka kardiaalsed/äkilised seletamatud surmajuhtumid kliinilistes uuringutes ja turustamisjärgsel ajal), on iloperidoonil oluline ekspositsioonist sõltuv arütmogeenne potentsiaal. Peale selle tugineb iloperidooni metabolism tugevalt ka ensüümidele CYP3A 4 ja CYP2D 6, mis võib suurendada ravimitevaheliste koostoimete ja geneetiliste polümorfismide tõttu ravimi ekspositsiooni. Niisugused riskivähendamismeetmed nagu genotüübi määramine ja edasine EKG monitooring loeti selle riski minimeerimisel ebapiisavaks.“

129 Inimravimikomitee hindamisaruandest tuleneb veel, et see komitee jäi müügiloa taotluse taasläbivaatamise etapis kindlaks oma järeldusele, et välja pakutud riskivähendamismeetmed ei ole piisavad järgmistel põhjustel:

„Tunnistatakse, et piiratud arvule patsientidele mõeldud nišitootele näivad välja pakutud riskivähendamismeetmed liidu teatavates kliinilistes tingimustes teostatavad, kuid tõenäoliselt mitte kõigis. Siiski on seatud kahtluse alla välja pakutud riskivähendamismeetmete suutlikkus lahendada tuvastatud riski adekvaatselt olukorras, kus esineb tuntud ja tundmatuid varieeruvuse allikaid. Viimastest võib tuua mõned näited, kuid ammendava loetelu koostamine on iseenesest võimatu:

- kuigi soovitus seisneb hinnangulisel T_{maxi} saavutamise ajal EKG tegemises, ei pruugi see toimuda mitme sise- ja välisteguri tõttu;
- iloperidooni metabolismi mittevastunäidustatud inhibiitorite suhtes ekspositsiooni suurenemine võib nõrga ohutuspiiri korral märkimisväärselt varieeruda.

Sama moodi ei saa nõustuda ettepanekuga alandada [iloperidooni] vastunäidustuste piirmäära lähtuvalt QT-intervallist lähtetasemel, selle meetme varieeruvuse tõttu sama isiku puhul asjaomases populatsioonis.“

130 Inimravimikomitee hindamisaruande punktis 4 olevas osas „Riski-kasulikkuse suhte järeldused ja ajakohastatud hinnang“ sedastas inimravimikomitee järgmist:

„Võttes arvesse kogu kättesaadavat kliinilist ja mittekliinilist teavet (sealhulgas põhjalik QT-intervalli uuring, üldine kliiniline programm ja ka kardiaalsed/äkilised seletamatud surmajuhtumid kliinilistes uuringutes ja turustamisjärgsel ajal), on iloperidoonil oluline ekspositsioonist sõltuv arütmogeenne potentsiaal. EMA leiab, et välja pakutud riskivähendusmeetmed ei võimaldanud sellisel erijuhul tuvastatud riski asjakohaselt käsitleda. Järelikult ei ole iloperidooni ohutus piisavalt tõendatud.“

131 Tuleb märkida, et esiteks ei ole inimravimikomitee arvamus ega hindamisaruanne, millel vaidlustatud otsus põhineb, riskivähendamismeetmete osas puudulikult põhjendatud ning teiseks – nagu kohtupraktikas seda nõutakse – sõnastas inimravimikomitee oma hindamisaruandes terve rea usutavaid põhjendusi oma järeldusele, miks välja pakutud riskivähendamismeetmed ei olnud suutelised iloperidooni potentsiaalsetele kõrvaltoimetele vastu astuma.

132 Esiteks, mis puudutab kahte esimest välja pakutud riskivähendamismeetmete kategooriat ehk nn rutiinseid meetmeid, milleks on teave ja hoiatused ravimi omaduste kokkuvõttes ja ravimiinfos, siis nagu ka komisjon on kostja vastuses täpsustanud, tuleneb kõigist neist märkustest, et tuvastatud riski raskust arvesse võttes oli nn lihtsate riskivähendamismeetmete, nagu hoiatused ravimi omaduste kokkuvõttes ja ravimiinfos, asjakohasus välistatud.

133 Teiseks, mis puudutab genotüübi määramises seisnevat riskivähendamismeedet, siis näib, et sisuliselt on inimravimikomitee lugenud selle ebapiisavaks kahel peamisel põhjusel.

134 Esiteks tegi inimravimikomitee järelduse, et genotüübi määramisega saab kontrollida üksnes osaliselt neid riske, mis iloperidooni ekspositsiooniga kaasnevad. Nagu komisjon on oma menetlusdokumentides selgitanud, kuna sellel ainel on vaieldamatult olemas arütmogeenne potentsiaal, mis ekspositsioonist tulenevalt suureneb, siis on selge, et mida kõrgem on nimetatud aine sisaldus veres, seda rohkem on patsient avatud potentsiaalselt eluohtlikule kardiaalse arütmia riskile. Vastupidi, mida kiirem on iloperidooni metabolism, seda väiksem see risk on. Inimravimikomiteele esitatud teabest ilmneb, et iloperidooni metaboliseerivad peamiselt kaks ensüümi – nimelt tsütokroom P450 3A 4 (CYP3A 4) ja tsütokroom P450 2D 6 (CYP2D 6), mis võivad ravimite tarvitamisel olla inhibeeritud. Niisugusel juhul ei võimalda genotüübi määramine piisava usaldusväärsusega tuvastada neid patsiente, kellele iloperidooni manustamine tekitab suurt riski.

135 Inimravimikomitee on seda analüüsi oma hindamisaruandes selgelt väljendanud järgmises sõnastuses:

„C_{max}i kuni 2,3-kordne suurenemine, mida täheldati metabolismi inhibeerimisel, ei ole väheoluline ning eeskätt on see keskmine väärtus; see ei kirjelda, millises ulatuses võivad teatavad isikud näidata palju tugevamat iloperidooni C_{max}i suurenemist tugevate inhibiitorite CYP3A 4 ja CYP2D 6 juuresolekul. See sõltub iloperidooni väiksemate metaboolsete radade aktiivsusest, mis võivad väga vabalt olla erakordselt muutuvad. Ravimist tingitud [*torsades de pointes*] riski hindamisel on keskmine mõju populatsioonile vähemoluline kui halvim võimalik stsenaarium. Ei ole olemas andmeid, mis võimaldaksid määrata kindlaks võimalikku mõju ravimi kontsentratsioonile patsientide puhul, kellel on iloperidooni väiksemate metaboolsete radade aktiivsus kergete inhibiitorite CYP3A 4 ja CYP2D 6 juuresolekul madal.“

136 Teiseks, ja isegi kui oletada, et iloperidooniga kokkupuudet saaks genotüübi määramisega rahuldavalt kontrollida, ilmneb inimravimikomitee hindamisaruandest, et jõuti seisukohale, et kuigi *a priori* esines ilmne seos QT-intervalli pikenemise (ja seega arütmogeense potentsiaali) ja selle kokkupuute vahel, ei olnud viimane ainus iloperidooni kasutamisega seotud faktor, mis võib põhjustada niisuguse tagajärje nagu *torsades de pointes*, mis võib olla patsiendile eluohtlik. Teisisõnu jõuti järeldusele, et iloperidooniga kokkupuutumise kontrollimine genotüübi määramise teel ei nõrgenda selle ravimi manustamisega seotud riske adekvaatselt.

137 Inimravimikomitee selgitas hindamisaruandes järgmist:

„Eksperdid märkisid, et põhjuste jada, mis seostab iloperidooni ekspositsiooni selliste nähtudega nagu *torsades de pointes*, on keerukas ning hõlmab tundmatuid ja stohhastilisi elemente, mida määratluse kohaselt oleks kliinilistes tingimustes rakendatava mis tahes riskivähenduskava raames väga keeruline kontrollida.“

138 Kolmandaks, mis puudutab EKG kasutamises seisnevate riskivähendamismeetmete hindamist, siis on genotüübi määramisega seoses tehtud järeldused *mutatis mutandis* kohaldatavad.

139 Nimelt selle riskivähendamismeetme kasutamist „T_{max}i“ ajal, mis on eeldatav maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamiseni kuluv aeg, ei peetud piisavalt tõhusaks, võttes arvesse teatavat arvu sisetegureid (seotud üksikpatsiendiga) ja välistegureid (seotud kardioloogi olemasoluga asjaomastes kliinilistes tingimustes, et tagada skisofreeniaga patsientide jälgimine).

140 Mis puudutab EKG kasutamist lähtetasemel ehk selles etapis, kus nähakse ette iloperidooni määramine, siis märgib inimravimikomitee, et see ei võimalda tingimata saada usaldusväärseid andmeid patsiendi QT-intervalli kohta. Inimravimikomitee hindamisaruandes on samuti märgitud, et „ei saa nõustuda ettepanekuga alandada [iloperidooni] vastunäidustuste piirmäära lähtuvalt QT-intervallist lähtetasemel, selle meetme varieeruvuse tõttu sama isiku puhul asjaomases populatsioonis“.

141 Teisisõnu on inimravimikomitee seisukohal, et kuna EKG kaudu kogutud väärtused on inimeseti väga varieeruvad ning seega prognoosimatud, siis EKG monitooringu kasutamine ei tundu olevat täiesti rahuldav meede iloperidooni manustamisega kaasneva mõju kontrollimiseks. Seega ei tundu olevat võimalik määrata kindlaks väärtus, mis võiks toimida hoiatusena asjaomastele erialaspetsialistidele. Lõppkokkuvõttes on inimravimikomitee seisukohal, et järelikult oli põhjust kahelda iloperidooniga kaasnevate riskide kontrollivahendina selle instrumendi kasutamise usaldusväärsuses.

142 Neljandaks, mis puudutab ettepanekut kasutada iloperidooni nn teise valiku ravimeetodina ehk juhul, kui patsiendi ravimine teise ravimiga ei ole andnud tulemusi, siis tuleb eelnevatele kaalutlustele lisaks uurida, kas EMA-le teatavaks tehtud teaduslike järelduste ja käesolevas asjas arutlusel oleva negatiivse soovitusel vahel on arusaadav seos.

- 143 Sellega seoses tuleneb Üldkohtule esitatud toimikust, et hageja tegi pärast inimravimikomitee 20. juulil 2017 esitatud negatiivset arvamust ja oma taasläbivaatamise taotluse põhjenduseks ettepaneku, et iloperidoon oleks „näidustatud täiskasvanutel skisofreenia teise valiku ravimeetodina“.
- 144 Seda silmas pidades on hageja eristanud üldise populatsiooni kahte alamkategoriat, kelle peal ta kavatses näidata, et iloperidooni positiivset riski-kasulikkuse suhet, nimelt esiteks stabiliseeritud skisofreeniaga patsiendid ning teiseks patsiendid, kellel on äge skisofreenia episood ja keda ei saa taluvusega seotud probleemide tõttu mõne muu ravimiga täielikult stabiliseerida.
- 145 Riski-kasulikkuse suhe loeti negatiivseks, võttes arvesse olulisi ohutusprobleeme, mis esinesid seoses nende kahe alampopulatsiooniga (samal moel nagu üldise populatsiooniga). Sellega seoses tehti inimravimikomitee hindamisaruandes kindlaks arusaadav seos meditsiiniliste või teaduslike andmete ja nende alusel iloperidooni teise valiku ravimeetodina kasutamise kohta tehtud järelduste vahel.
- 146 Kui – nagu mõlemad pooled on tunnustanud – tänaseni esineb skisofreeniaga ja eelkõige akatiisiaga patsientidel rahuldamata ravivajadusi, siis käesolevas asjas käsitletava taasläbivaatamismenetluse käigus esitatud andmete kohaselt puudutab see patsiente, kes vajaksid sellise ravimi kättesaadavust, mille puhul niisuguse häire esilekutsumise tõenäosus on olematu või peaaegu olematu. Nii ei ole see aga iloperidooni puhul, millel – nagu inimravimikomitee oma hindamisaruandes märkis – on „väike, kuid mitte liiga väike tõenäosus kutsuda esile ekstrapüramidaalseid sümptomeid laiemas tähenduses“.
- 147 Viiendaks ja viimaseks, mis puudutab väidet, et inimravimikomitee ei ole põhjendanud, miks välja pakutud riskivähendamismeetmed tervikuna ja mitte eraldivõetuna ei ole iloperidooniga kaasnevate ohutusprobleemide haldamiseks piisavad, siis see väide on alusetu.
- 148 Sellega seoses tuleb märkida, et inimravimikomitee arvamuses on sedastatud, et „[a]rvestades keerukat põhjuste jada, mis seostab iloperidooni ekspositsiooni selliste nähtudega nagu *torsades de pointes*, ning arvestades tundmatuid ja stohhastilisi elemente ja prognoosimatu varieeruvusega elemente, ollakse arvamusel, et kavandatavad riskivähendusmeetmed ei lahendaks tuvastatud riski kliinilises praktikas adekvaatselt“.
- 149 Seega, nagu ilmneb ka 30. oktoobri 2017. aasta *ad hoc* teadusnõuanderühma seisukohast, tehti järeldus, et olenemata sellest, kuidas riskivähendamismeetmed olid kombineeritud, oleks teatav arv patsiente avatud olulisele ohutsusriskile eelkõige seoses *torsades de pointes* arenguga. See teadusnõuanderühm märkis muude kaalutluste hulgas järgmist:
- „Eksperdid märkisid, et põhjuste jada, mis seostab iloperidooni ekspositsiooni selliste nähtudega nagu *torsades de pointes*, on keerukas ning hõlmab tundmatuid ja stohhastilisi elemente, mida määratluse kohaselt oleks kliinilistes tingimustes rakendatava mis tahes riskivähenduskava raames väga keeruline kontrollida. Neid kaalutlusi ja olemasolevat teavet arvesse võttes jõudsid eksperdid enamuse nõusolekul järeldusele, et on võimatu välja töötada riskivähendamismeetmete paketti, mis võimaldaks tuvastatud riske adekvaatselt lahendada, ning välja pakutud meetmed looksid ohutusest väärettekujutuse.“
- 150 Kõikidest nendest kaalutlustest lähtudes tuleb tõdeda, et järeldus, mille kohaselt iloperidoonile müügiloo saamiseks hageja välja pakutud riskivähendamismeetmed on ebapiisavad, ei ole puudulikult põhjendatud ega sisalda ilmseid hindamisvigu.

– Väiteosa, mis tugineb proportsionaalsuse põhimõtte rikkumisele

- 151 Hageja väidab, et välja pakutud riskivähendamismeetmete hinnang on proportsionaalsuse põhimõttega vastuolus. Ta on seisukohal, et nende riskivähendamismeetmete tervikuna tagasilükkamine – ja sellest tulenevalt müügiloo andmisest keeldumine – läheb kaugemale, kui riski ja kasulikkuse tasakaalustamise eesmärgi saavutamiseks vajalik. See tagasilükkamine ei olnud iloperidooniga seotud

riskide piisavaks minimeerimiseks kõige vähem piirav meede. Hageja arvates oleks inimravimikomitee saanud kehtestada teostatavad riskivähendamismeetmed, tagamaks, et iloperidooni määrataks ja manustataks riske haldaval ja ohutust nõuetekohasel tasemel tagaval viisil.

- 152 Väljakujunenud kohtupraktika kohaselt nõuab proportsionaalsuse põhimõte, mis nüüd on sätestatud ELi lepingu artiklis 5, et liidu institutsioonide aktid oleksid vastava regulatsiooniga taotletavate õiguspäraste eesmärkide saavutamiseks sobivad ega läheks kaugemale sellest, mis on nende eesmärkide saavutamiseks vajalik, ning juhul, kui on võimalik valida mitme sobiva meetme vahel, tuleb rakendada kõige vähem piiravat meetet ning tekitatud piirangud peavad olema vastavuses seatud eesmärkidega (vt 4. mai 2016. aasta kohtuotsus Pillbox 38, C-477/14, EU:C:2016:324, punkt 48 ja seal viidatud kohtupraktika).
- 153 Käesolevas kohtuasjas käsitletavas valdkonnas, milles asjaomaselt ametiasutuselt nõutakse keeruka hindamise läbiviimist, saab ette nähtud meetme õiguspärasust mõjutada üksnes see, kui niisugune meede on pädevate institutsioonide taotletavat eesmärki arvestades ilmselgelt sobimatu (vt selle kohta 4. mai 2016. aasta kohtuotsus Pillbox 38, C-477/14, EU:C:2016:324, punkt 49 ja seal viidatud kohtupraktika, ning 16. märtsi 2016. aasta kohtuotsus Dextro Energy vs. komisjon, T-100/15, EU:T:2016:150, punkt 80 ja seal viidatud kohtupraktika).
- 154 Rahvatervise valdkonnas proportsionaalsuse põhimõtte järgimise hindamiseks tuleb arvesse võtta asjaolu, et inimeste elu ja tervis on ELi toimimise lepinguga kaitstud hüvede ja huvide hulgas esikohal (vt selle kohta 19. aprilli 2012. aasta kohtuotsus Artogodan vs. komisjon, C-221/10 P, EU:C:2012:216, punkt 99 ja seal viidatud kohtupraktika; vt analoogia alusel seoses selle põhimõtte järgimisega liikmesriikide poolt rahvatervise valdkonnas ka 8. juuni 2017. aasta kohtuotsus Medisanus, C-296/15, EU:C:2017:431, punkt 82 ja seal viidatud kohtupraktika).
- 155 Üldkohus on otsustanud, et nimelt ravimite müügilubade andmise ja haldamise ühtlustamise liidu süsteemi raames ette nähtud ohutus-, tõhusus- ja kvaliteedikriteeriumide ainulisust arvesse võttes tuleb müügiloa peatamise või kehtetuks tunnistamise proportsionaalsust hinnata üksnes neid kriteeriume silmas pidades. Sellest järeldub, et proportsionaalsuse kontrolli raames asjakohased huvid kattuvad rahvatervise kaitset puudutavate huvidega, mida võetakse arvesse asjakohaste õigusnormide kohaldamisel (vt selle kohta 3. märtsi 2010. aasta kohtuotsus Artogodan vs. komisjon, T-429/05, EU:T:2010:60, punkt 128).
- 156 Käesoleval juhul näib, et hageja argumentatsioon kattub sisuliselt selle argumentatsiooniga, mida eespool punktides 125–150 on analüüsitud teise väite esimese väiteosa uurimisega seotud kaalutluste kontekstis ja mille kohaselt tegi inimravimikomitee iloperidooniga seotud ohutusprobleemide haldamiseks välja pakutud riskivähendamismeetmete hindamisel ilmseid hindamisvigu.
- 157 Kuna võeti seisukoht, et nendest riskivähendamismeetmetest ei eraldivõetuna ega omavahel kombineeritult ei piisanud järelduseks, et riski-kasulikkuse suhe oli positiivne, viis see inimravimikomitee vältimatult arvamuseni, et selle ravimi müügiloa andmisest tuleb keelduda. Teisisõnu, kuna negatiivse riski-kasu suhtega ravimi puhul ei ole olemas vähem piiravaid alternatiive, kui jätta selle ravimi müügiloa taotlus rahuldamata, siis ei saa väita, et vaidlustatud otsuses sisalduv müügiloa andmisest keeldumine on ilmselgelt ebaproportsionaalne.

– Väiteosa, mis tugineb võrdse kohtlemise põhimõtte rikkumisele

- 158 Hageja leiab, et inimravimikomitee rikkus võrdse kohtlemise põhimõtet, kui võrd ta kohaldas iloperidooni jaoks välja pakutud riskivähendamismeetmete suhtes erinevat kohtlemist kui see, mida kasutati muude skisofreenia raviks mõeldud ravimite jaoks välja pakutud riskivähendamismeetmete analüüsimisel. Täpsemalt sertindooli puhul olid EKG monitooring ja teise valiku ravimeetod

riskivähendamismeetmetena aktsepteeritud. Sama moodi otsustas inimravimikomitee kariprasiini müügiloo andmisest keeldumise asemel nõustuda, et selle ravimi puhul tuvastatud ohutusprobleemid peaksid kajastuma ravimiinfos ja tootekirjelduses.

- 159 Sellega seoses tuleneb väljakujunenud kohtupraktikast, et võrdse kohtlemise põhimõtte nõuab, et sarnaseid olukordi ei käsitletaks erinevalt ja erinevaid olukordi ei käsitletaks ühtemoodi, välja arvatud juhul, kui selline kohtlemine on objektiivselt põhjendatud (vt 29. aprilli 2004. aasta kohtuotsus Novartis Pharmaceuticals, C-106/01, EU:C:2004:245, punkt 69 ja seal viidatud kohtupraktika; 4. mai 2016. aasta kohtuotsus Pillbox 38, C-477/14, EU:C:2016:324, punkt 35 ja seal viidatud kohtupraktika, ning 9. septembri 2010. aasta kohtuotsus CSL Behring vs. komisjon ja EMA, T-264/07, EU:T:2010:371, punkt 113 ja seal viidatud kohtupraktika).
- 160 Kuna aga käesoleval juhul on ravimite ohutust puudutavad teaduslikud andmed erinevad, ei ole tegemist võrdsete olukordadega.
- 161 Mis täpsemalt puudutab QT-intervalli pikenedamist ja sellest tulenevalt iloperidooni arütmogeenset potentsiaali puudutavaid andmeid, mis olid käesolevas asjas käsitletava riski-kasulikkuse suhte hindamisel keskse tähtsusega, siis tuleneb komisjoni edastatud andmetest – millele hageja ei ole tõsiselt vastu vaieldud –, et teaduslikud järeldused erinevad kariprasiini ja sertindooli kohta tehtud järeldustest. Täpsemalt sertindooli kohta on komisjon täpsustanud, et esitatud andmed võimaldasid välistada *torsades de pointes* näitajad, mis iloperidooni hindamisel nii ei olnud. Mis puudutab kariprasiini ja iloperidooni teaduslike hindamiste võrreldavust, siis on komisjon märkinud, miks QT-intervalli pikenedamist puudutavate analüüside tulemustes esines objektiivseid erinevusi, arvestades QT juhistes määratletud ohutuse piirmäärasid.
- 162 Nimelt, nagu ilmneb ka inimravimikomitee hindamisaruandest, tunduvad konsulteeritud eksperdid olevat nõustunud sellega, et QT-intervalli pikenedamisest tingitult on iloperidoonil märkimisväärne arütmogeenne potentsiaal, samas kui kariprasiini ja sertindooli puhul see nii ei olnud.
- 163 Lisaks, vastuseks menetlust korraldava meetmena Üldkohtu esitatud kirjalikule küsimusele, täpsustas komisjon, et sertindooli, mille riski-kasulikkuse suhet ei ole pärast selle ravimi müügiloo peatamist uuesti hinnatud alates aastast 2002, ei sisaldu üheski ravimis, mis on saanud müügiloo tsentraliseeritud menetluses sellest kuupäevast alates. Kohtuistungil esitatud küsimusele vastuseks kinnitati, et parameetrid, mida varem oli teatud ainete arütmogeense potentsiaali hindamisel arvesse võetud, olid leebemad kui need, mida tegelikult kohaldati, ning et selles valdkonnas kohaldatavate õigusnormide kontekst oli 1997. aastast alates edasi arenenud.
- 164 Kõigist nendest kaalutlustest tuleneb, et hageja väide võrdse kohtlemise põhimõtte väidetava rikkumise kohta on alusetu ning tuleb jätta rahuldamata.
- 165 Järelikult tuleb teine väide tagasi lükata.

Kolmas väide, et iloperidooni hilistoime tagajärgede hinnang on puudulikult põhjendatud ja see rikub Euroopa Liidu lepingu artikli 5 lõikeid 1 ja 4.

- 166 Hageja väidab, et iloperidooni hilistoime tagajärgede hindamine, mis oli sisuliselt vastuoluline, on puudulikult põhjendatud ja rikub proportsionaalsuse põhimõtet. Ta leiab, et järeldades, et see hilistoime on skisofreenia ägeda halvenemise raviks „suur mure“ ning järelikult kujutab see endast täiendavat põhjust selle ravimi müügiloo andmisest keelduda, jättis inimravimikomitee kolm peamist asjaolu arvesse võtmata. Esiteks tuleneb suunistest skisofreenia raviks mõeldud ravimite, sealhulgas toimeainet prolungeeritult eraldavate ühendite kliinilisteks uuringuteks (*guideline on clinical investigation of medicinal products, including depot preparations in the treatment of schizophrenia*), mille EMA avaldas 20. septembril 2012 (EMA/CHMP/40072/2010 Rev. 1), milles on märgitud, et

ravimi lühiajalist tõhusust saab tuvastada kuuenädalase kliinilise uuringuga, et selle haiguse raviks mõeldud ravimite tõhususe tõendamiseks ei pea ravimi vahetu tõhusus tingimata avalduma. Teiseks ei peaks kroonilise haiguse ravi puhul selle haiguse raviks mõeldud ravimi toime avaldumise aeg olema otsustava tähtsusega, eeskätt siis, kui see on määratud teise valiku ravimeetodina, st juhuks, kui teised ravimid ei ole tõhusad või kui patsient neid ei talu. Kolmandaks on inimravimikomitee ise oma hindamisaruandes tunnistanud, et hilistoimet „ei saa iseenesest pidada takistuseks“ iloperidooni heakskiitmisele. Inimravimikomitee leidis seega, et hilistoime piiraks üksnes kliinilisi olukordi, milles võidaks kaaluda selle ravimi kasutamist.

167 Üldkohus kordab, et nagu ilmneb ka inimravimikomitee arvamusest (vt eespool punkt 16), tegi viimane järelduse, et iloperidooni hilistoime on „skisofreenia ägeda halvenemise ravis suur mure“.

168 Esiteks, mis puudutab väidet, et need järeldused sisaldavad vastuolu ning on seega puudulikult põhjendatud, siis põhineb see inimravimikomitee arvamuse ja hindamisaruande moonutatud tõlgendusel.

169 On selge, et inimravimikomitee ise on oma hindamisaruandes tunnistanud, et „hilistoimet ei saa iseenesest pidada takistuseks iloperidooni heakskiitmisele“.

170 See ei tähenda aga, et see toimeaeg ei võiks mõjutada konkreetse ravimi riski-kasulikkuse suhet.

171 Käesoleval juhul leidis inimravimikomitee oma hindamisaruandes, et iloperidooni hilistoimel võib olla kliiniline tähtsus skisofreenia ägeda halvenemise ravis, st teise määratletud alampopulatsiooni patsientide ravis. See järeldus kinnitas käesoleva juhtumi asjaoludel seda, et riski-kasulikkuse suhe oli negatiivne.

172 Inimravimikomitee on seega oma hindamisaruandes märkinud järgmist:

„[i]loperidooni tõhusus [on] mõõdukas. Lisaks on see ravim näidanud hilistoimet, mis on skisofreenia ägeda halvenemise ravis suur mure. Sellest tulenevalt ning võttes arvesse iloperidooni üldist ohutust ja efektiivsust, on võimatu tuvastada patsiendirühma, kelle puhul saaks ravist tulenevat kasu lugeda olulistest ohutusprobleemidest suuremaks.“

173 Teiseks ei ole usutatavam ka kinnitus, et inimravimikomitee rikkus proportsionaalsuse põhimõtet, kuivõrd ta ei andnud iloperidoonile luba piiratud näidustusteks – ega isegi ei kaalunud seda.

174 Siinkohal olgu märgitud, et proportsionaalsuse põhimõtte nõuab, et liidu institutsioonide aktid ei läheks kaugemale sellest, mis on asjaomaste õigusnormidega seatud legitiimsete eesmärkide saavutamiseks sobiv ja vajalik, ning juhul, kui on võimalik valida mitme sobiva meetme vahel, tuleb rakendada kõige vähem piiravat meetet, ning tekitatud ebamugavused peavad olema seatud eesmärkidega vastavuses (vt eespool punkt 152).

175 Mis täpsemalt puudutab küsimust, kas ravimi müügiloo taotlus tuleks rahuldada või mitte, siis on kesksel kohal selle ravimi riski-kasulikkuse suhe, mille on koostanud taotluse hindamisega tegelev ametiasutus. Kui jõutakse järeldusele, et riski-kasulikkuse suhe on negatiivne, tuleb jätta müügiloo taotlus rahuldamata. Nagu komisjon märkis, tuleb niisuguse ravimi väljakirjutamist takistada ning seda ei saa jätta tervishoiutöötajate otsustada.

176 Järelikult, kuna inimravimikomitee andis iloperidooni riski-kasulikkuse suhtele negatiivse arvamuse, ei saa talle põhjendatult ette heita proportsionaalsuse põhimõtte rikkumist sellega, et ta keeldus andmast sellele ravimile „piiratud“ müügiluba, kuna see viimane ei ole „vähem piirav“ ja „asjakohane“ meede, mis on taotletud eesmärkide elluviimisel etteaimatav.

177 Kõigist eeltoodud kaalutlustest tuleneb, et iloperidooni hilistoime tagajärgede osas tehtud järeldused ei ole puudulikult põhjendatud ega ole vastuolus proportsionaalsuse põhimõttega.

178 Seega ei saa kolmanda väitega nõustuda ja see tuleb põhjendamatus tõttu tagasi lükata.

Neljas väide, et nõue määratleda populatsioon, kelle puhul iloperidoon annab paremaid tulemusi kui teised ravimid, rikub pädevuse andmise ja proportsionaalsuse põhimõtteid (mis on sätestatud ELi lepingu artikli 5 lõigetes 1–3), määruse nr 726/2004 artiklit 12 ja artikli 81 lõiget 2 ning võrdse kohtlemise põhimõtet

179 Hageja väidab sisuliselt, et kuna vaidlustatud otsuses on nõutud, et ta tõendaks iloperidooni „paremust“ võrreldes skisofreenia teise valiku ravimeetodi ravimitega, siis rikub see otsus pädevuse andmise, subsidiaarsuse ja võrdse kohtlemise põhimõtteid ning määruse nr 726/2004 artiklit 12 ja artikli 81 lõiget 2, kuna nendes viimastes sätetes on nähtud ette, millistel täpsetel põhjustel tohib müügiloo taotluse rahuldamata jätta.

180 Esiteks väidab hageja, et nõudes temalt niisugust tõendust – eelkõige „määratledes populatsiooni“, kelle puhul iloperidoon annab ainulaadseid tulemusi võrreldes skisofreenia raviks mõeldud teiste ravimitega ja isegi võrreldes kõigi praegu kättesaadavate ravimitega –, kehtestas ja kohaldas inimravimikomitee täiendavat heakskiitmise tingimust. Hageja väidab, et kuigi ta andis taasläbivaatamismenetluse käigus märku, et see tingimus on liidu õigusega vastuolus, jäi inimravimikomitee selle juurde kindlaks ja kohaldas seda oma hindamisaruandes. Sellest tulenevalt eiras inimravimikomitee pädevuse andmise ja subsidiaarsuse põhimõtteid ning määruse nr 726/2004 artikli 12 lõiget 1 ja artikli 81 lõiget 2, mille kohaselt tohib müügiloo andmisest keelduda üksnes juhul, kui taotleja ei ole ravimi kvaliteeti, ohutust või tõhusust nõuetekohaselt või piisavalt tõendanud.

181 Teiseks leiab hageja, et kehtestades skisofreenia raviks mõeldud teise põlvkonna ravimite valdkonnas pretsedenditult viisil täiendavaid nõudeid iloperidooni müügiloo saamisele, rikub vaidlustatud otsus võrdse kohtlemise põhimõtet. Hageja arvates ei ole inimravimikomitee niisuguste ravimite hindamisel seni mitte kunagi nõudnud, et need annaksid parimaid tulemusi just taluvuse ja ravitoime osas.

182 Komisjon vaidleb hageja argumentidele vastu ja palub käesoleva väite tagasi lükata.

183 Siinsel juhul tuleb tõdeda, et käesoleva väite põhjenduseks hageja esitatud argumendid põhinevad vääral eeldusel, et inimravimikomitee kehtestas talle tingimuse, mida kohaldatavas õiguses ei ole müügiloo saamiseks ette nähtud, nimelt nõude tõendada iloperidooni paremust võrreldes skisofreenia sümptomite raviks mõeldud teiste ravimitega.

184 Nimelt on vaidlustatud otsuse aluseks olevate põhjenduste, eeskätt inimravimikomitee hindamisaruande tähelepanelikul lugemisel selge, et vastuseks hageja argumentidele, et iloperidoon vastab „täitmata ravivajadusele“ – selles mõttes, et see ravim on suunatud isikutele, kes põevad haigust, millele ei ole olemas täiesti rahuldavat ravimeetodit –, pidi inimravimikomitee viima läbi nende eeliste võrdleva uurimise, mis sellel ravimil ravi seisukohalt on võrreldes praegu turul olemasolevate skisofreenia sümptomite raviks mõeldud teiste teise põlvkonna ravimitega. Eeskätt paluti inimravimikomiteel täpsustada, kas ja millises ulatuses on iloperidoonil teistest praegu kättesaadavatest ravimitest väiksem risk kutsuda esile ekstrapüramidaalseid sümptome, sealhulgas akatiisiat.

185 Sellest tulenevalt on nii pädevuse andmise ja subsidiaarsuse põhimõtete rikkumist puudutav väiteosa kui ka määruse nr 726/2004 sätete eiramist puudutav väiteosa alusetud. Nagu komisjon on põhjendatult märkinud, peitus põhjus, miks inimravimikomitee ei soovitanud iloperidoonile müügiluba anda, selle aine negatiivses riski-kasulikkuse suhtes ja mitte – nagu hageja mõista annab – selle aine ja müügiluba omavate ravimite vahelise võrdluse tulemustes.

- 186 Ka see väide ei näi veenev, et inimravimikomitee läbi viidud iloperidooni hindamine oli võrdse kohtlemise põhimõtet rikkudes palju nõudlikum kui teisi skisofreenia raviks mõeldud ravimeid puudutav hindamine.
- 187 Sellega seoses tuleb kolmanda väite analüüsi raames märgitule (vt eespool punkt 160) lisaks rõhutada, et kuna ravimite ohutust puudutavad teaduslikud andmed on erinevad, ei saa olla tegemist võrreldavate olukordadega.
- 188 Nii on see seda enam, et asjaomased ravimid kuuluvad erinevatesse ravimirühmadesse, kuna nende ohutuse ja tõhususe hindamisel asjakohased teaduslikud järeldused on määratluse kohaselt haiguste rühmiti varieeruvad. Eeskätt, nagu ka komisjon märkis, ilma et hageja oleks sellele vastu vaielnud, kuuluvad iloperidoon ja tsisapriid erinevatesse ravimirühmadesse. iloperidoon on antipsühhootikum, mis kuulub närvisüsteemi häirete ravivaldkonda. Seevastu on tsisapriid ravim, mis on mõeldud seedekulgla ja ainevahetuse häirete raviks.
- 189 Igal juhul, ja isegi kui oletada, et tsentraliseeritud menetluse kohaselt esitatud müügiloa taotluse raames ravimi riski-kasulikkuse suhet hindavad ametiasutused oleksid olnud teiste ravimitega kaasnevate riskide tuvastamisel vähem ranged, ei saa sellele rajada argumenti müügiloa andmise õigustamiseks. Nimelt peab ravimi tõhususe ja ohutuse hindamine põhinema müügiloa põhjenduseks esitatud teaduslike analüüside objektiivsel uurimisel ja mitte nende ametiasutuste antud hinnangute võrdleval analüüsil. Lisaks on oluline teha kindlaks, et kõnealusel ravimil on tõhususe ja ohutuse valdkonnas niisuguseid eeliseid, mis õigustavad positiivset riski-kasulikkuse suhet.
- 190 Eelnevat arvestades tuleb neljas väide põhjendamatuks tagasi lükata.

Viies väide, et iloperidooni riski-kasulikkuse suhte üldine hinnang oli ebapiisavalt põhjendatud ja igal juhul on see ilmselgelt ekslik

- 191 Hageja väidab, et inimravimikomitee koostatud üldine hinnang iloperidooni riski-kasulikkuse suhtele ei ole piisavalt põhjendatud ja igal juhul on see ilmselgelt ekslik. Nimelt, isegi kui vigu ja põhjenduste puudumist, mille ta on tuvastanud käesolevas asjas esitatud nelja esimese väite puhul, ei saa eraldivõetuna lugeda ilmselgeks, siis nende kogumina võtmise tulemuseks oli iloperidooniga kaasnevate riskide ülehindamine ja vaieldamatute eeliste alahindamine (nimelt akatiisia vähesus ja vähenenud relapsi määr) ning sellest tulenev järeldus, et riski-kasulikkuse suhte oli negatiivne. Hageja väidab, et nendele eelistele lisaks tundub inimravimikomitee olevat jätnud tähelepanuta ka asjaolu, et skisofreenia on raske haigus ning selle, kui suured on asjaomaste patsientide rahuldamata ravivajadused.
- 192 Komisjon palub selle väite tagasi lükata.
- 193 Olgu märgitud, et käesoleva väitega ei lisa hageja sisuliselt midagi uut juurde esimeses neljas väites esitatule. Hageja piirdub nimelt väitega, et inimravimikomitee näib olevat jätnud tähelepanuta selle, et skisofreenia on raske haigus, rahuldamata vajadused on suured ja iloperidoonil on eelised sümptomite ravis (nimelt akatiisia vähesus ja oluliselt vähenenud relapsi määr). Ta järeldab sellest, et need tegurid oleksid pidanud inimravimikomitee viima selle ravimi müügiloa suhtes positiivse soovituseni.
- 194 Sellega seoses on oluline märkida, et ravimi turulelaskmist lubav või keelav otsus peab põhinema ravimi kvaliteedi, ohutuse ja tõhususe põhjalikul uurimisel, mille aluseks peab põhimõtteliselt olema ravimi võimaliku toime objektiivne hindamine lähtuvalt müügiloa taotlejate esitatud teaduslikest andmetest. Nimelt on selge, et rahvatervise nõudeid tuleb pidada ülimalt oluliseks (vt eelkõige eespool punktid 45 ja 46).

- 195 Kuigi käesoleval juhul ei ole tõepoolest vaidlust selles, et oluline ravivajadus skisofreenia sümptomite jaoks praegu olemasoleva farmakoloogilise ravi puhul kestab, ei saa see sundida ametiasutusi, kelle ülesanne on läbi vaadata neile esitatud müügiloataotlused, olema asjaomase ravimi riski-kasulikkuse suhte analüüsimisel vähem nõudlik nende parameetrite osas, mida tuleb ravimi ohutuse hindamisel arvesse võtta.
- 196 Eeltoodust lähtuvalt tuleb viies väide tagasi lükata ja jätta sellest tulenevalt hagi tervikuna rahuldamata.

Kohtukulud

- 197 Vastavalt kodukorra artikli 134 lõikele 1 on kohtuvaidluse kaotanud pool kohustatud hüvitama kohtukulud, kui vastaspool on seda nõudnud. Kuna hageja on kohtuvaidluse kaotanud, tuleb kohtukulud vastavalt komisjoni nõudele välja mõista hagejalt.

Esitatud põhjendustest lähtudes

ÜLDKOHUS (kuues koda)

otsustab:

1. Jätta hagi rahuldamata.

2. Mõista kohtukulud välja Vanda Pharmaceuticals Ltd-ilt.

Spielmann

Csehi

Spineanu-Matei

Kuulutatud avalikul kohtuistungil 19. detsembril 2019 Luxembourgis.

Kohtusekretär
E. Coulon

Koja presidendi ülesannetes

Sisukord

Vaidluse taust	1
Menetlus ja poolte nõuded	3
Õiguslik käsitlus	4
Vastuvõetavus	4
Sisulised küsimused	5
Sissejuhatavad märkused kohtuliku kontrolli olemuse ja ulatuse kohta	6
– Ülevaade ravimite müügiloa andmise tsentraliseeritud korra peamistest tunnustest, nii nagu seda reguleeritakse määruses nr 726/2004	6
– Kohtuliku kontrolli ulatus	7
Esimene väide, et iloperidooni võimaliku arütmogeensuse hinnangus ei ole esitatud põhjendusi, see hinnang on ilmselgelt ekslik ning rikub võrdse kohtlemise põhimõtet	9
– Põhjendamiskohutuse täitmine	9
– Väide, et iloperidooni riskide hindamine ei ole kooskõlas QT/QTc-intervalli pikenemist puudutavate suunistega	11
– Väide, et inimravimikomitee hindamisaruanne ei ole kooskõlas EMA kehtiva tavaga, kuna iloperidooni turustamisjärgsel ajal saadud positiivseid kogemusi ei ole arvesse võetud	14
– Väide, et 30. oktoobril 2017 moodustatud ad hoc eksperdirühma tähelepanekud on inimravimikomiteed lubamatult mõjutanud	16
Teine väide, et iloperidooni jaoks välja pakutud riskivähendamismeetmete hindamine oli puudulikult põhjendatud, see sisaldas ilmset hindamisviga ja rikkus ELi lepingu artikli 5 lõigetes 1 ja 4 sätestatud proportsionaalsuse põhimõtet ning võrdse kohtlemise põhimõtet	17
– Väiteosa, et riskivähendamismeetmetele antud hinnangus rikuti põhjendamiskohustust ja see sisaldas ilmseid hindamisvigu	17
– Väiteosa, mis tugineb proportsionaalsuse põhimõtte rikkumisele	21
– Väiteosa, mis tugineb võrdse kohtlemise põhimõtte rikkumisele	22
Kolmas väide, et iloperidooni hilistoime tagajärgede hinnang on puudulikult põhjendatud ja see rikub Euroopa Liidu lepingu artikli 5 lõikeid 1 ja 4.	23
Neljas väide, et nõue määratleda populatsioon, kelle puhul iloperidoon annab paremaid tulemusi kui teised ravimid, rikub pädevuse andmise ja proportsionaalsuse põhimõtteid (mis on sätestatud ELi lepingu artikli 5 lõigetes 1–3), määruse nr 726/2004 artiklit 12 ja artikli 81 lõiget 2 ning võrdse kohtlemise põhimõtet	25

Viies väide, et iloperidooni riski-kasulikkuse suhte üldine hinnang oli ebapiisavalt põhjendatud ja igal juhul on see ilmselgelt ekslik	26
Kohtukulud	27