



## Zbornik sudske prakse

PRESUDA OPĆEG SUDA (šesto vijeće)

19. prosinca 2019.\*

„Lijekovi za humanu uporabu – Zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet lijeka  
Fanaptum – iloperidon – Odluka Komisije o odbijanju – Uredba (EZ) br. 726/2004 –  
Znanstvena ocjena rizika i koristi lijeka – Obveza obrazlaganja – Očita pogreška u ocjeni –  
Proporcionalnost – Jednako postupanje”

U predmetu T-211/18,

**Vanda Pharmaceuticals Ltd**, sa sjedištem u Londonu (Ujedinjena Kraljevina), koji zastupaju  
M. Meulenbelt, B. Natens, A.-S. Melin i C. Muttin, odvjetnici,

tužitelj,

protiv

**Europske komisije**, koju zastupaju L. Haasbeek i A. Sipos, u svojstvu agenata,

tuženika,

povodom zahtjeva na temelju članka 263. UFEU-a za poništenje, s jedne strane, Provedbene odluke Komisije C(2018) 252 *final* od 15. siječnja 2018. kojom je odbijeno izdavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet, u skladu s Uredbom (EZ) br. 726/2004 Europskog parlamenta i Vijeća od 31. ožujka 2004. o utvrđivanju postupaka odobravanja primjene i postupaka nadzora nad primjenom lijekova koji se rabe u humanoj i veterinarskoj medicini, te uspostavi Europske agencije za lijekove (SL 2004., L 136, str. 1.) (SL, posebno izdanje na hrvatskom jeziku, poglavlje 13., svezak 31., str. 18.), za lijek za humanu uporabu Fanaptum – iloperidon i, s druge strane, mišljenja i izvješća o ocjeni Odbora za lijekove za humanu uporabu Europske agencije za lijekove (EMA) od 9. studenoga 2017.,

OPĆI SUD (šesto vijeće),

u sastavu: D. Spielmann (izvjestitelj), u svojstvu predsjednika, Z. Csehi i O. Spineanu-Matei, suci,

tajnik: P. Cullen, administrator,

uzimajući u obzir pisani dio postupka i nakon rasprave održane 8. srpnja 2019.,

donosi sljedeću

\* Jezik postupka: engleski.

## Presudu

### Okolnosti spora

- 1 Tužitelj Vanda Pharmaceuticals Ltd nositelj je, u Sjedinjenim Američkim Državama, odobrenja za stavljanje u promet (u daljnjem tekstu: OSP) lijeka Fanaptum, koji sadržava djelatnu tvar iloperidon (u daljnjem tekstu: iloperidon).
- 2 Lijek Fanaptum, indiciran za liječenje simptoma shizofrenije u odraslih, ima profil koji odgovara antipsihotiku takozvane „druge generacije”. U Sjedinjenim Američkim Državama stavlja se na tržište od 2010., a u Izraelu i Meksiku od 2012.
- 3 Tužitelj je 4. prosinca 2015., na temelju članka 4. Uredbe (EZ) br. 726/2004 Europskog parlamenta i Vijeća od 31. ožujka 2004. o utvrđivanju postupaka odobravanja primjene i postupaka nadzora nad primjenom lijekova koji se rabe u humanoj i veterinarskoj medicini, te uspostavi Europske agencije za lijekove (SL 2004., L 136, str. 1.) (SL, posebno izdanje na hrvatskom jeziku, poglavlje 13., svezak 31., str. 18.), kako je izmijenjena, podnio Europskoj agenciji za lijekove (EMA) zahtjev za izdavanje OSP-a za lijek Fanaptum.
- 4 Taj se zahtjev, podnesen na temelju članka 3. stavka 2. točke (a) Uredbe br. 726/2004, temelji na spisu koji sadržava administrativne informacije, sveobuhvatne kvalitativne podatke, kliničke i nekliničke podatke koji se temelje na tužiteljevim vlastitim ispitivanjima i istraživanjima te bibliografske reference koje zamjenjuju i potkrepljuju određena ispitivanja ili istraživanja.
- 5 EMA je 5. svibnja 2017. osnovala znanstveno-savjetodavnu skupinu zaduženu za razmatranje pitanja koja istakne Odbor za lijekove za humanu uporabu (u daljnjem tekstu: CHMP). Tužitelj je u tom okviru izdao obavijest i iznio prezentaciju.
- 6 Tužitelj je 17. svibnja 2017. pred CHMP-om iznio usmeno objašnjenje. Neriješena je pitanja razmotrio u okviru prezentacije.
- 7 CHMP je 20. srpnja 2017. izdao negativno mišljenje i donio izvješće o ocjeni te preporučio da se odbije izdavanje OSP-a za lijek Fanaptum.
- 8 Tužitelj je 27. srpnja 2017. od EMA-e zatražio da preispita negativno mišljenje CHMP-a od 20. srpnja 2017. Tužitelj je 26. rujna 2017. u prilog tom zahtjevu za preispitivanje podnio detaljno obrazloženje.
- 9 Dana 30. listopada 2017. osnovana je još jedna znanstveno-savjetodavna skupina kako bi razmatrala pitanja koja CHMP istakne tijekom postupka preispitivanja u pogledu iloperidona. Tužitelj je u tom okviru iznio prezentaciju.
- 10 Dana 5. studenoga 2017. svim je članovima CHMP-a proslijeđeno posljednje, zajedničko izvješće o ocjeni. Tužitelj je 6. studenoga 2017. primio „ažurirano zajedničko izvješće o ocjeni suizvjestiteljâ o razlozima iznesenima u prilog postupku preispitivanja” od 11. listopada 2017.
- 11 Tužitelj je 6. studenoga 2017. primio zapisnik sa sastanka znanstveno-savjetodavne skupine iz listopada 2017. Tužitelj je istog dana podnio svoja očitovanja u pogledu tog zapisnika.
- 12 Tužitelj je 7. studenoga 2017. pred CHMP-om iznio usmeno objašnjenje.
- 13 CHMP i tužitelj na tom su saslušanju ispitali detaljno obrazloženje preispitivanja. Tužitelj je svoj zahtjev za preispitivanje objasnio u okviru prezentacije.

- 14 Tužitelju su 9. studenoga 2017. dostavljeni dokument naslovljen „Znanstveni zaključci i razlozi za odbijanje” koji je sadržavao mišljenje EMA-e koje je sastavio CHMP (u daljnjem tekstu: CHMP-ovo mišljenje), kao i CHMP-ovo izvješće o znanstvenoj ocjeni (u daljnjem tekstu: CHMP-ovo izvješće o ocjeni).
- 15 Europska komisija donijela je 15. siječnja 2018. Provedbenu odluku C(2018) 252 *final* kojom je odbijeno izdavanje OSP-a na temelju Uredbe br. 726/2004 za lijek za humanu uporabu „Fanaptum – iloperidon” (u daljnjem tekstu: Provedbena odluka), koja je tužitelju dostavljena 16. siječnja 2018.
- 16 U Prilogu I. Provedbenoj odluci, naslovljenom „Znanstveni zaključci i razlozi za odbijanje koje je iznijela [EMA]”, koji odgovara CHMP-ovu mišljenju, osobito se navodi sljedeće:

„Uzimajući u obzir sve dostupne nekliničke i kliničke podatke (uključujući temeljita ispitivanja QTc intervala, ukupan klinički program i slučajeve smrti uzrokovane problemima sa srcem ili slučajeve iznenadne ili neobjašnjene smrti u kliničkim ispitivanjima i razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet), iloperidon ima značajan aritmogeni potencijal ovisan o izloženosti. Smatra se da predložene [mjere svođenja rizika na najmanju moguću mjeru] ne bi prikladno riješile rizike utvrđene u ovom pojedinom slučaju. Dakle, sigurnost iloperidona nije dostatno dokazana.

Nadalje, iloperidon ima ograničenu djelotvornost. Osim toga, dokazano je da lijek ima kasniji početak djelovanja, što je razlog za znatnu zabrinutost u liječenju akutne egzacerbacije shizofrenije. Stoga, uzimajući u obzir ukupnu sigurnost i profil djelotvornosti iloperidona, ne može se utvrditi postojanje populacije bolesnika u kojoj korist lijeka nadmašuje razloge za ozbiljnu zabrinutost.

Na temelju navedenoga, omjer koristi i rizika iloperidona smatra se negativnim.”

### **Postupak i zahtjevi stranaka**

- 17 Tužbom podnesenom tajništvu Općeg suda 26. ožujka 2018. tužitelj je pokrenuo ovaj postupak.
- 18 Aktom podnesenim tajništvu Općeg suda 4. svibnja 2018. tužitelj je podnio obrazloženi zahtjev u skladu s člankom 66. Poslovnika Općeg suda, čiji je cilj utvrditi da određeni podaci iz priloga tužbi nisu navedeni u dokumentima povezanim s ovim predmetom koji bi mogli biti dostupni javnosti. S obzirom na pojašnjenja koja je pružio tužitelj, donesena je odluka o prihvaćanju tog zahtjeva.
- 19 Aktom podnesenim tajništvu Općeg suda 13. srpnja 2018. Komisija je podnijela odgovor na tužbu.
- 20 Replika je podnesena tajništvu Općeg suda 18. rujna 2018.
- 21 Komisija je 30. listopada 2018. tajništvu Općeg suda podnijela odgovor na repliku, slijedom čega je zatvoren pisani dio postupka.
- 22 Aktom podnesenim tajništvu Općeg suda 27. studenoga 2018. tužitelj je na temelju članka 106. stavka 2. Poslovnika zatražio održavanje rasprave.
- 23 Opći sud (šesto vijeće) odlučio je na prijedlog suca izvjestitelja otvoriti usmeni postupak te je u okviru mjera upravljanja postupkom predviđenih člankom 89. Poslovnika strankama postavio pitanje na koje su trebale odgovoriti u pisanom obliku. Stranke su postupile u skladu s tim mjerama u određenom roku.
- 24 Izlaganja stranaka i njihovi odgovori na pitanja koja je postavio Opći sud saslušani su na raspravi održanoj 8. srpnja 2019.

- 25 Tužitelj od Općeg suda zahtijeva da:
- proglasi tužbu dopuštenom;
  - poništi, s jedne strane, Provedbenu odluku i, s druge strane, CHMP-ovo mišljenje i izvješće o ocjeni od 9. studenoga 2017.;
  - podredno, poništi samo Provedbenu odluku;
  - naloži Komisiji snošenje troškova.
- 26 Komisija od Općeg suda zahtijeva da:
- tužbu odbaci kao djelomično nedopuštenu te je, u svakom slučaju, odbije kao neosnovanu;
  - naloži tužitelju snošenje troškova.

## **Pravo**

### ***Dopuštenost***

- 27 Komisija ističe nedopuštenost ove tužbe za poništenje jer je usmjerena protiv CHMP-ova mišljenja i izvješća o ocjeni. Ističe da ta dva akta, iako su prema ustaljenoj sudskoj praksi sastavni dio provedbene odluke, ipak čine pripremne mjere za tu odluku. Komisija u svojem odgovoru na repliku pojašnjava da, iako se čini da tužitelj u replici tvrdi da mu namjera nikad nije bila zahtijevati zasebno poništenje CHMP-ova mišljenja i izvješća o ocjeni, takva namjera ne proizlazi jasno iz zaključaka navedenih u tužbi.
- 28 Tužitelj napominje da Komisija ne osporava dopuštenost ove tužbe u dijelu u kojem je usmjerena protiv Provedbene odluke. Usto smatra da, suprotno onomu što daje naslutiti Komisija, ne tvrdi da CHMP-ovo mišljenje i izvješće o ocjeni trebaju „biti predmet zasebne i neovisne tužbe za poništenje”. Budući da su, prema sudskoj praksi, CHMP-ovo mišljenje i izvješće o ocjeni sastavni dio provedbene odluke, pobijani akt sadržava ta tri akta.
- 29 Prema ustaljenoj sudskoj praksi, akte koje je moguće pobijati na temelju članka 263. UFEU-a čine samo mjere koje konačno utvrđuju stajalište institucije na kraju tog postupka, uz iznimku „međumjer[a] čiji je cilj priprema konačne odluke” (presuda od 11. studenoga 1981., IBM/Komisija, 60/81, EU:C:1981:264, t. 10.; vidjeti također presude od 26. siječnja 2010., Internationaler Hilfsfonds/Komisija, C-362/08 P, EU:C:2010:40, t. 52. i navedenu sudsku praksu i od 15. ožujka 2017., Stichting Woonpunt i dr./Komisija, C-415/15 P, EU:C:2017:216, t. 44. i navedenu sudsku praksu).
- 30 Iz sudske prakse također proizlazi da, u okviru postupka ispitivanja zahtjeva za izdavanje OSP-a, konačno znanstveno mišljenje, u ovom slučaju CHMP-ovo mišljenje, čini međumjeru čiji je cilj priprema odluke o tom zahtjevu. Riječ je o pripremnom aktu koji ne utvrđuje konačno stajalište Komisije i koji stoga ne čini akt koji se može pobijati u smislu sudske prakse navedene u točki 29. ove presude (vidjeti u tom smislu presudu od 18. prosinca 2003., Olivieri/Komisija i EMEA, T-326/99, EU:T:2003:351, t. 53.).

- 31 Ta se razmatranja primjenjuju *mutatis mutandis* na CHMP-ovo izvješće o ocjeni koje je dio CHMP-ova mišljenja. CHMP-ovo mišljenje ili izvješće o ocjeni ne mogu se smatrati konačnim aktom jer je njihov cilj samo pripremiti nacrt odluke Komisije u skladu s člankom 10. stavkom 1. Uredbe br. 726/2004 i konačnu odluku Komisije koju treba donijeti na temelju članka 10. stavka 2. Uredbe br. 726/2004.
- 32 Usto, iz sudske prakse proizlazi da je, u dijelu u kojem određena odluka samo potvrđuje mišljenje EMA-e, sadržaj tog mišljenja, kao uostalom i izvješća o ocjeni na kojem se temelji, sastavni dio obrazloženja te odluke, osobito u pogledu znanstvene ocjene predmetnog lijeka (presuda od 11. lipnja 2015., Laboratoires CTRS/Komisija, T-452/14, neobjavljena, EU:T:2015:373, t. 60.; vidjeti također u tom smislu presudu od 18. prosinca 2003., Olivieri/Komisija i EMEA, T-326/99, EU:T:2003:351, t. 55.).
- 33 Stoga ni CHMP-ovo mišljenje ni njegovo izvješće o ocjeni, koji se pridružuju Provedbenoj odluci, ne mogu biti predmet zasebne i neovisne tužbe za poništenje. Naime, zahtjev za poništenje CHMP-ova mišljenja i izvješća nema autonoman sadržaj te se zapravo podudara sa zahtjevom usmjerenim protiv Provedbene odluke.
- 34 Stoga, iako je tužitelj na raspravi naveo da ovom tužbom nije namjeravao zahtijevati „zasebno” poništenje CHMP-ova mišljenja i izvješća o ocjeni, tužbu za poništenje treba proglašiti nedopuštenom jer je usmjerena protiv CHMP-ova mišljenja i izvješća o ocjeni. Suprotno tomu, ova je tužba dopuštena jer je usmjerena protiv Provedbene odluke (u daljnjem tekstu: pobijana odluka).
- 35 S obzirom na navedeno, u okviru ocjene obrazloženja i osnovanosti pobijane odluke valja uzeti u obzir CHMP-ovo mišljenje i izvješće o ocjeni. Naime, u dijelu u kojem ta odluka samo potvrđuje mišljenje EMA-e, sadržaj je tog mišljenja, kao uostalom i izvješća o ocjeni na kojem se temelji, sastavni dio obrazloženja te odluke, osobito u pogledu znanstvene ocjene predmetnog lijeka.
- 36 Što se tiče točne verzije izvješća o ocjeni koju treba uzeti u obzir, o čemu stranke raspravljaju, riječ je o CHMP-ovu izvješću od 9. studenoga 2017.
- 37 Naime, budući da je, kao što je to navedeno u uvodnoj izjavi 23. Uredbe br. 726/2004, „[i]sključivu nadležnost za pripremu mišljenja [EMA-e] o svim pitanjima koja se odnose na lijekove za humanu uporabu potrebno [...] dodijeliti Odboru za lijekove za humanu uporabu”, a ne različitim članovima tog odbora, u načelu se ne može uzeti u obzir „ažurirano zajedničko izvješće o ocjeni suizvjestiteljâ o razlozima iznesenima za potrebe postupka preispitivanja” od 11. listopada 2017. koje je, kao što to tvrdi tužitelj, 5. studenoga 2017. proslijeđeno svim članovima CHMP-a kao „posljednje izvješće o ocjeni”.
- 38 Kao što je Komisija to pravilno istaknula, to je izvješće dokument u kojem se navode stajališta suizvjestiteljâ i koji je pripremljen kako bi se olakšala znanstvena rasprava s tužiteljem i u okviru kolegijalnog tijela CHMP-a. Taj dokument nipošto ne odražava konačna mišljenja CHMP-a jer se taj odbor izražava putem znanstvenih mišljenja ili preporuka koji se donose konsenzusom ili apsolutnom većinom njegovih članova.
- 39 Međutim, iako privremena izvješća o ocjeni sastavljena u okviru postupka ocjene, među kojima su i dokumenti koje sastavljaju suizvjestitelji, kao što je u ovom slučaju „ažurirano zajedničko izvješće o ocjeni” od 11. listopada 2017. sastavljeno u okviru postupka preispitivanja, treba razlikovati od CHMP-ova konačnog izvješća o ocjeni, ne može se odmah isključiti da ti privremeni dokumenti Općem sudu ne mogu pružiti pojašnjenja o određenim aspektima. Te se dokumente osobito može uzeti u obzir za potrebe utvrđivanja jesu li znanstveni zaključci koje je CHMP konačno usvojio u okviru postupka ispitivanja zahtjeva za izdavanje OSP-a o kojem je riječ u ovom slučaju zahvaćeni nepostojanjem obrazloženja ili očitim pogreškama u ocjeni.

## *Meritum*

- 40 Tužitelj u prilog svojoj tužbi iznosi pet tužbenih razloga. Prvi tužbeni razlog temelji se na tome da je ocjena rizika aritmogenog potencijala iloperidona zahvaćena nepostojanjem obrazloženja, očitom pogreškom u ocjeni i povredom načela jednakog postupanja. Drugi tužbeni razlog temelji se na tome da je ocjena mjera svodenja rizika na najmanju moguću mjeru (u daljnjem tekstu: mjere smanjenja rizika) koje su predložene za iloperidon zahvaćena nepostojanjem obrazloženja, očitom pogreškom u ocjeni, kao i povredom načela proporcionalnosti, navedenog u članku 5. stavcima 1. i 4. UEU-a, i načela jednakog postupanja. Treći tužbeni razlog temelji se na tome da je ocjena posljedica kasnijeg početka djelovanja iloperidona zahvaćena nepostojanjem obrazloženja i povredom načela proporcionalnosti. Četvrti tužbeni razlog temelji se na tome da se zahtjevom za utvrđivanje postojanja populacije bolesnika u kojoj bi iloperidon postigao bolje rezultate od drugih lijekova povređuju načela dodjeljivanja i proporcionalnosti (navedena u članku 5. stavcima 1. do 3. UEU-a), članak 12. i članak 81. stavak 2. Uredbe br. 726/2004, kao i načelo jednakog postupanja. Peti i posljednji tužbeni razlog temelji se na tome da je ukupna ocjena odnosa rizika i koristi iloperidona zahvaćena nedostatnim obrazloženjem i da je u svakom slučaju očito pogrešna.

### *Uvodna razmatranja o prirodi i dosegu sudskog nadzora*

- 41 U ovom se slučaju čini primjerenim najprije navesti određen broj općih razmatranja u pogledu, kao prvo, centraliziranog postupka izdavanja OSP-a za lijekove za humanu uporabu (kako je uređen, među ostalim, Uredbom br. 726/2004) i, kao drugo, prirode i dosega nadzora koji Opći sud treba provesti kad podnositelj zahtjeva za izdavanje OSP-a osporava znanstvene zaključke na temelju kojih su nadležna tijela odlučila predložiti da se OSP odbije.

*– Podsjetnik na glavna obilježja centraliziranog postupka izdavanja OSP-a za lijekove, kako je uređen Uredbom br. 726/2004*

- 42 Iz obrazloženja Uredbe br. 726/2004 (vidjeti osobito uvodnu izjavu 19.) proizlazi da se centralizirani postupak odobrenja lijekova koji se njome predviđa temelji na znanstvenoj ocjeni kakvoće, neškodljivosti i djelotvornosti lijekova, koju EMA provodi primjenjujući najviše moguće standarde. Naime, jedan je od glavnih ciljeva sustava odobrenja predviđenog tim propisom osigurati da se bolesnicima ne daju lijekovi s negativnim odnosom rizika i koristi. U tom se pogledu, u skladu s člankom 6. stavkom 1. Direktive 2001/83/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 6. studenoga 2001. o zakoniku Zajednice o lijekovima za humanu primjenu (SL 2001., L 311, str. 67.) (SL, posebno izdanje na hrvatskom jeziku, poglavlje 13., svezak 56., str. 27.), kako je izmijenjena Direktivom 2012/26/EU Europskog parlamenta i Vijeća od 25. listopada 2012. o izmjeni Direktive 2001/83 u pogledu farmakovigilancije (SL 2012., L 299, str. 1.) (SL, posebno izdanje na hrvatskom jeziku, poglavlje 13., svezak 60., str. 204.), „[n]ijedan lijek ne može [...] staviti na tržište države članice ako nema izdano odobrenje za stavljanje u promet od strane nadležnog tijela te države članice u skladu s [tom] Direktivom ili odobrenje izdano u skladu s Uredbom [...] br. 726/2004, tumačenom u skladu s Uredbom (EZ) br. 1901/2006 [Europskog parlamenta i Vijeća od 12. prosinca 2006. o lijekovima za pedijatrijsku upotrebu i izmjeni Uredbe (EEZ) br. 1768/92, Direktive 2001/20/EZ, Direktive 2001/83/EZ i Uredbe (EZ) br. 726/2004 (SL 2006., L 378, str. 1.) (SL, posebno izdanje na hrvatskom jeziku, poglavlje 13., svezak 64., str. 111.)”.
- 43 Iz zajedničkog tumačenja članka 1. točke 28.a i članka 26. Direktive 2001/83, kao i članka 12. Uredbe br. 726/2004, u vezi s uvodnom izjavom 14. navedene uredbe, proizlazi da se OSP uskraćuje ako je nakon provjere relevantnih podataka i dokumenata jasno, među ostalim, da je odnos rizika i koristi predmetnog lijeka ocijenjen kao nepovoljan. U tom je pogledu riječ o ocjeni pozitivnih terapijskih učinaka predmetnog lijeka s obzirom na rizike povezane s njegovom upotrebom, odnosno svaki rizik za zdravlje bolesnika ili za stanovništvo povezan s kakvoćom, sigurnošću primjene ili djelotvornošću lijeka (vidjeti članak 1. točku 28. Direktive 2001/83).

- 44 U tom je kontekstu teret dokazivanja u pogledu ispunjenja uvjeta za odobrenje lijeka na podnositelju zahtjeva koji mora, među ostalim, osigurati znanstvene podatke kako bi se utvrdile neškodljivost i djelotvornost lijeka (vidjeti u tom smislu presudu od 26. studenoga 2002., *Artegodan i dr./Komisija*, T-74/00, T-76/00, T-83/00 do T-85/00, T-132/00, T-137/00 i T-141/00, EU:T:2002:283, t. 187. i 188.). U tom se pogledu člankom 12. stavkom 1. Uredbe br. 726/2004 izričito predviđa da se OSP odbija ako se nakon provjere podataka i dokumenata podnesenih u skladu s člankom 6. navedene uredbe utvrdi da podnositelj zahtjeva nije valjano ili dostatno dokazao kakvoću, neškodljivost ili djelotvornost lijeka. Drugim riječima, nije na tijelu zaduženom za ispitivanje OSP-a da dokaže da lijek nije siguran, nego je na podnositelju zahtjeva za izdavanje OSP-a da dokaže da je odnos rizika i koristi predmetnog lijeka povoljan.
- 45 Usto, odluku o izdavanju OSP-a, koja se treba temeljiti na visokoj razini zaštite javnog zdravlja, treba donijeti samo s obzirom na kriterije sigurnosti, djelotvornosti i neškodljivosti koji proizlaze iz primjenjivih odredbi prava Europske unije. Iako se ne može isključiti da se podnositelj zahtjeva za izdavanje OSP-a može pozvati na podatke prije i nakon stavljanja lijeka u promet u trećim zemljama, nije se moguće u apsolutnom smislu pozvati na okolnost da je OSP izdan u tim zemljama (vidjeti po analogiji, što se tiče dobivanja statusa lijeka za liječenje teških i rijetkih bolesti, presudu od 9. rujna 2010., *Now Pharm/Komisija*, T-74/08, EU:T:2010:376, t. 57.).
- 46 U tom pogledu valja istaknuti da uvjete za izdavanje OSP-a, kao i materijalne uvjete za obustavu ili opoziv OSP-a, treba tumačiti u skladu s općim načelom koje proizlazi iz sudske prakse, prema kojem neosporno treba priznati da zaštita javnog zdravlja ima prednost u odnosu na ekonomska razmatranja (vidjeti presudu od 19. travnja 2012., *Artegodan/Komisija*, C-221/10 P, EU:C:2012:216, t. 99. i navedenu sudsku praksu). Usto, Komisija osobito može na temelju načela opreznosti, koje je opće načelo prava Unije, samo utvrditi da postoje ozbiljne i uvjerljive indicije na temelju kojih se može razumno sumnjati u neškodljivost predmetnog lijeka ili pak u postojanje povoljnog odnosa rizika i koristi (vidjeti po analogiji, što se tiče odluka o obustavi, opozivu ili izmjeni OSP-a, presudu od 3. prosinca 2015., *PP Nature-Balance Lizenz/Komisija*, C-82/15 P, neobjavljenu, EU:C:2015:796, t. 23. i navedenu sudsku praksu).
- 47 Konkretno, kao što to stranke suglasno priznaju, postupak ocjene svakog zahtjeva za izdavanje OSP-a temelji se na više faza ocjenjivanja i znanstvenih rasprava s podnositeljem zahtjeva za izdavanje OSP-a. Naime, podatke podnesene u zahtjevu najprije istodobno ocjenjuju dva neovisna tima (timovi suizvjestitelja), koji su dio njihovih prvih zaključaka i preporuka. Ti zaključci i preporuke predmet su prve znanstvene ocjene koju provodi CHMP. Nakon te prve ocjene CHMP zatim započinje raspravu s podnositeljem zahtjeva koja se odnosi na opću ocjenu, pri čemu ističe eventualne nedostatke u pogledu podnesenih podataka i analize te po potrebi upućuje jedan ili više zahtjeva za pružanje informacija prije nego što donese konačan zaključak. Konačan zaključak o zahtjevu za izdavanje OSP-a stoga se donosi tek nakon nekoliko ciklusa rasprava tijekom kojih se sastavlja više privremenih dokumenata, među kojima to mogu biti i izvješća određenih izvjestitelja. Ti privremeni dokumenti odražavaju samo stanje napretka ocjene u određenoj fazi. Nakon što je CHMP zadovoljan ocjenom ta izvješća postaju predmet kritičkog ispitivanja koje provode stručni ocjenjivači na razini odbora te se ona mijenjaju s obzirom na rezultate rasprava odbora.
- 48 U okviru tog postupka ocjene, „isključivu nadležnost” za pripremu mišljenja EMA-e o svim pitanjima koja se odnose na lijekove za humanu uporabu dodjeljuje se CHMP-u (vidjeti uvodnu izjavu 23. i članak 5. stavak 2. Uredbe br. 726/2004). Stoga dokumente koje su eventualno sastavili suizvjestitelji, u ovom slučaju osobito zajedničko izvješće o ocjeni od 11. listopada 2017. (koje je 5. studenoga 2017. proslijeđeno svim članovima CHMP-a) na koje se tužitelj namjerava djelomično pozvati, treba razlikovati od CHMP-ova konačnog izvješća o ocjeni na kojem se temelji pobijana odluka.

– *Opseg i doseg sudskog nadzora*

- 49 Potrebno je dati pojašnjenja i u pogledu opsega i dosega sudskog nadzora o kojima u ovom slučaju raspravljaju stranke. Naime, tužitelj u svojoj replici ističe da Komisija, time što predlaže preusko tumačenje opsega sudskog nadzora, pokušava primijeniti „strategiju zamućenja” kako bi uvjerila Opći sud da ne ispituje osnovanost istaknutih tužbenih razloga te ga spriječila da razmotri više temeljnih pitanja koja se odnose na usklađenost pobijane odluke s pravom Unije. Međutim, iz sudske prakse proizlazi da sud Unije može ocijeniti zakonitost znanstvene ocjene koju provodi CHMP (vidjeti u tom smislu presudu od 7. ožujka 2013., *Acino/Komisija*, T-539/10, neobjavljenu, EU:T:2013:110, t. 92. i navedenu sudsku praksu) i po potrebi provjeriti čini li nepravilnost te ocjene bitnu povredu postupka koja utječe na zakonitost odluke Komisije (vidjeti u tom smislu presudu od 26. studenoga 2002., *Artegodan i dr./Komisija*, T-74/00, T-76/00, T-83/00 do T-85/00, T-132/00, T-137/00 i T-141/00, EU:T:2002:283, t. 197.).
- 50 U tom pogledu, prema sudskoj praksi, u načelu valja razlikovati nadzor koji se od suda Unije može tražiti da izvršava, s jedne strane, nad vanjskom zakonitosti CHMP-ova znanstvenog mišljenja i, s druge strane, nad Komisijinim izvršavanjem njezine diskrecijske ovlasti (vidjeti u tom smislu presude od 7. ožujka 2013., *Acino/Komisija*, T-539/10, neobjavljenu, EU:T:2013:110, t. 92. i od 11. prosinca 2014., *PP Nature-Balance Lizenz/Komisija*, T-189/13, neobjavljenu, EU:T:2014:1056, t. 33.; vidjeti također u tom smislu i po analogiji presudu od 26. studenoga 2002., *Artegodan i dr./Komisija*, T-74/00, T-76/00, T-83/00 do T-85/00, T-132/00, T-137/00 i T-141/00, EU:T:2002:283, t. 199.).
- 51 Kad je riječ o Komisijinu izvršavanju njezine diskrecijske ovlasti, valja podsjetiti da iz ustaljene sudske prakse proizlazi da se, kada tijela Unije imaju široku diskrecijsku ovlast, osobito u pogledu ocjene vrlo složenih znanstvenih i tehničkih činjenica, kako bi utvrdila prirodu i opseg mjera koje usvajaju, nadzor sudova Unije treba ograničiti na ispitivanje postoji li u izvršavanju takve ovlasti očita pogreška u ocjeni ili zloraba prava ili su možda ta tijela očito prekoračila svoje diskrecijske ovlasti. U takvom kontekstu sud Unije doista ne može zamijeniti svojom ocjenom znanstvenih i tehničkih činjenica ocjenu tijela Unije, kojima UFEU isključivo povjerava tu zadaću (vidjeti u tom smislu presude od 21. srpnja 2011., *Etimine*, C-15/10, EU:C:2011:504, t. 60.; od 30. travnja 2015., *Polynt i Sitre/ECHA*, T-134/13, neobjavljenu, EU:T:2015:254, t. 52. i od 11. svibnja 2017., *Deza/ECHA*, T-115/15, EU:T:2017:329, t. 163.).
- 52 Valja pojasniti da se diskrecijska ovlast tijela Unije, koja podrazumijeva ograničeni sudski nadzor njezina izvršavanja, ne odnosi isključivo na prirodu i doseg mjera koje treba donijeti, već se u određenoj mjeri također primjenjuje na utvrđivanje osnovnih podataka. Međutim, takav sudski nadzor, iako ograničenog dosega, zahtijeva da tijela Unije, autori predmetnog akta, budu u stanju pred sudom Unije dokazati da su pri donošenju akta stvarno izvršavala svoje diskrecijske ovlasti, što podrazumijeva uzimanje u obzir svih relevantnih elemenata i okolnosti slučaja koji taj akt namjerava regulirati (vidjeti presudu od 8. srpnja 2010., *Afton Chemical*, C-343/09, EU:C:2010:419, t. 33. i 34. i navedenu sudsku praksu; presude od 30. travnja 2015., *Polynt i Sitre/ECHA*, T-134/13, neobjavljena, EU:T:2015:254, t. 53. i od 11. svibnja 2017., *Deza/ECHA*, T-115/15, EU:T:2017:329, t. 164.).
- 53 Što se tiče sudskog nadzora CHMP-ova mišljenja, a stoga i njegova izvješća o ocjeni, Opći sud ne može CHMP-ovu ocjenu zamijeniti vlastitom ocjenom. Naime, sudski nadzor izvršava se samo nad pravilnosti funkcioniranja odbora, kao i nad unutarnjom dosljednosti i obrazloženjem njegova mišljenja. U potonjem pogledu valja provjeriti sadržavaju li ti akti obrazloženje koje omogućuje da se ocijene razmatranja na kojima se oni temelje te je li u njima utvrđeno da između medicinskih ili znanstvenih utvrđenja i zaključaka postoji razumljiva veza (vidjeti u tom smislu presude od 7. ožujka 2013., *Acino/Komisija*, T-539/10, neobjavljenu, EU:T:2013:110, t. 93. i od 5. prosinca 2018., *Bristol-Myers Squibb Pharma/Komisija i EMA*, T-329/16, neobjavljenu, EU:T:2018:878, t. 99.; vidjeti također u tom smislu i po analogiji presudu od 26. studenoga 2002., *Artegodan i dr./Komisija*, T-74/00, T-76/00, T-83/00 do T-85/00, T-132/00, T-137/00 i T-141/00, EU:T:2002:283, t. 200.).



54 Međutim, valja utvrditi da Komisija u ovom slučaju nije odstupila od CHMP-ova mišljenja s obzirom na to da je sadržaj tog mišljenja, kao i izvješća o ocjeni na kojem se temelji, sastavni dio obrazloženja te odluke, osobito u pogledu znanstvene ocjene predmetnog lijeka (vidjeti točke 16. i 35. ove presude). Komisija je stoga preuzela utvrđenja navedena u tom mišljenju. Stoga valja smatrati da sudski nadzor koji je na Općem sudu, osobito nadzor u pogledu očite pogreške u ocjeni, treba izvršavati nad svim razmatranjima iz tog mišljenja i prethodno navedenog izvješća o ocjeni (vidjeti u tom smislu presudu od 5. prosinca 2018., Bristol-Myers Squibb Pharma/Komisija i EMA, T-329/16, neobjavljenu, EU:T:2018:878, t. 98.).

*Prvi tužbeni razlog, koji se temelji na tome da je ocjena rizika aritmogenog potencijala iloperidona zahvaćena nepostojanjem obrazloženja, očitom pogreškom u ocjeni i povredom načela jednakog postupanja*

55 Tužitelj svojim prvim tužbenim razlogom u biti tvrdi da je pobijana odluka zahvaćena nepostojanjem obrazloženja, očitim pogreškama u ocjeni i povredom načela jednakog postupanja u pogledu ocjene rizika povezanih s aritmogenim potencijalom iloperidona koji proizlazi iz produljenja QT intervala, promjene u električnoj aktivnosti srca (u daljnjem tekstu: QT interval) koja može uzrokovati abnormalnost srčanog ritma koja u određenim okolnostima može biti opasna za život.

56 Kao prvo, tužitelj ističe da procjena rizika od aritmije koja je u ovom slučaju provedena odstupa od smjernica na snazi, osobito smjernica navedenih u kliničkoj procjeni rizika od produljenja QT/QTc intervala i proaritmickog učinka povezanog s lijekovima koji nisu antiaritmicki (*CHMP/ICH/2/04, note for guidance on the clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs*, u daljnjem tekstu: smjernice za QT), u kojima se utvrđuju parametri relevantni za procjenu rizika povezanih s lijekovima koji mogu uzrokovati produljenje QT intervala. Konkretno, odstupajući od zaključaka iz zajedničkog izvješća o ocjeni od 11. listopada 2017., CHMP nije, s jedne strane, objasnio zbog čega je smatrao da podaci i izračuni koje je pružio tužitelj nisu relevantni te, s druge strane, nije uzeo u obzir iskustvo stečeno nakon što je iloperidon stavljen u promet.

57 Kao drugo, tužitelj smatra da ta procjena rizika nije u skladu s trenutačnom praksom EMA-e te se njome stoga povređuje načelo jednakog postupanja. Tužitelj osobito tvrdi da je CHMP, suprotno pristupu primijenjenom u okviru ocjene drugih lijekova koji su također namijenjeni liječenju shizofrenije, odnosno lurasidona i cisaprida, odbio uzeti u obzir brojne podatke dobivene nakon stavljanja u promet koje je tužitelj pružio, a osobito pozitivna iskustva koja su u pogledu iloperidona stečena na drugim tržištima, čak i s obzirom na visoku stopu „neprijavlivanja”.

58 Kao treće, tužitelj tvrdi da, s obzirom na to da CHMP nije naveo razloge zbog kojih je zanemario podatke koje je tužitelj podnio u pogledu dvaju aspekata navedenih u točki 56. ove presude, CHMP-ove zaključke treba smatrati nedostatno obrazloženima i u svakom slučaju očito pogrešnima. Tužitelj u tom kontekstu pojašnjava da, s obzirom na nepostojanje uvjerljivog obrazloženja, samo može pretpostaviti da je odluka o odbijanju o kojoj je riječ u ovom slučaju obrazložena, s jedne strane, nepotkrijepljenim navodom znanstveno-savjetodavne skupine od listopada 2017., koji se temelji na osobnom mišljenju jednog od njezinih članova, prema kojem je iloperidon uzrokovao „velik” broj iznenadnih i neočekivanih smrti i, s druge strane, činjenicom da je član te skupine bio stručnjak koji je obnašao funkciju savjetnika za lijek koji konkurrira iloperidonu.

59 Komisija zahtijeva odbijanje prvog tužbenog razloga, kojim se, prema njezinu mišljenju, zapravo nastoji izraziti neslaganje sa znanstvenim zaključcima na kojima se temelji pobijana odluka, a ne dovesti u pitanje nepostojanje obrazloženja.

– Poštovanje obveze obrazlaganja

- 60 Prema ustaljenoj sudskoj praksi, obrazloženje koje se zahtijeva člankom 296. drugim stavkom UFEU-a treba prilagoditi prirodi predmetnog akta i ono mora na jasan i nedvosmislen način odražavati zaključke institucije koja je donijela akt, kako bi se zainteresiranim osobama omogućilo upoznavanje s razlozima poduzimanja mjere kao i nadležnom sudu izvršavanje njegova nadzora. Zahtjev za obrazlaganje treba ocjenjivati ovisno o okolnostima slučaja, osobito o sadržaju akta, prirodi navedenih razloga i interesu koji bi adresati akta ili druge osobe na koje se akt izravno i osobno odnosi mogli imati za dobivanje objašnjenja. Obrazloženje ne mora sadržavati napomenu o svim pravnim ili činjeničnim elementima koji su relevantni, s obzirom na to da se pitanje ispunjava li obrazloženje akta zahtjeve iz članka 296. UFEU-a mora ocjenjivati ne samo s obzirom na tekst akta nego i na njegov kontekst te na sva pravna pravila kojima se uređuje predmetno područje (vidjeti presude od 2. travnja 1998., Komisija/Sytraval i Brink's France, C-367/95 P, EU:C:1998:154, t. 63. i navedenu sudsku praksu i od 28. ožujka 2017., Rosneft, C-72/15, EU:C:2017:236, t. 122. i navedenu sudsku praksu).
- 61 Konkretno, što se tiče odluka koje se odnose na OSP, u članku 81. stavku 1. Uredbe br. 726/2004, prema kojem se u svim odlukama o izdavanju, odbijanju, izmjeni, obustavi, povlačenju ili opozivu OSP-a navode detaljni razlozi na kojima se te odluke temelje, samo se izrijeком ponavlja opća obveza obrazlaganja predviđena člankom 296. drugim stavkom UFEU-a (vidjeti u tom smislu presudu od 10. travnja 2014., Acino/Komisija, C-269/13 P, EU:C:2014:255, t. 121. i 122.).
- 62 U ovom slučaju, odluka o odbijanju izdavanja spornog OSP-a donesena je na temelju CHMP-ova izvješća o ocjeni i CHMP-ova mišljenja (pri čemu je to izvješće preuzeto u Prilogu I. pobijanoj odluci pod nazivom „Znanstveni zaključci i razlozi za odbijanje koje je iznijela [EMA]”), koji su, kao što se na to podsjeća u uvodnim razmatranjima preuzetima u nastavku (vidjeti osobito točku 32. ove presude), sastavni dio te odluke.
- 63 Međutim, iz tih akata proizlazi da su bili jasno navedeni znanstveni razlozi, kako su ispitani na više desetaka stranica, zbog kojih se smatralo da iloperidon predstavlja rizike za sigurnost bolesnika, osobito s obzirom na svoj aritmogeni potencijal. CHMP je u svojem izvješću o ocjeni osobito zaključio da iz podataka koji su mu podneseni proizlazi da, unatoč predloženim mjerama smanjenja rizika, taj lijek uzrokuje produljenje QT intervala koje u određenim situacijama može biti kobno za bolesnika.
- 64 U CHMP-ovu se mišljenju pak među razlozima za odbijanje izdavanja OSP-a navodi sljedeće:
- „Uzimajući u obzir sve dostupne nekliničke i kliničke podatke (uključujući temeljita ispitivanja QTc intervala, ukupan klinički program i slučajeve smrti uzrokovane problemima sa srcem ili slučajeve iznenadne ili neobjašnjene smrti u kliničkim ispitivanjima i razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet), iloperidon ima značajan aritmogeni potencijal ovisan o izloženosti. Smatra se da predložene [mjere smanjenja rizika] ne bi prikladno riješile rizike utvrđene u ovom pojedinom slučaju. Dakle, sigurnost iloperidona nije dostatno dokazana.”
- 65 Općenitije, u CHMP-ovu mišljenju i izvješću o ocjeni jasno se navode razlozi na kojima se temelji pobijana odluka. Oni osobito jasno i nedvosmisleno odražavaju zaključke institucije koja je donijela akt, kako bi se tužitelju omogućilo upoznavanje s razlozima poduzimanja mjere, kao i Općem sudu izvršavanje njegova nadzora. Valja uostalom utvrditi da je u ovom slučaju pitanje aritmogenog potencijala iloperidona bilo glavni razlog zabrinutosti CHMP-a u pogledu sigurnosti te tvari u njegovu prvom izvješću od 20. srpnja 2017. i konačnom izvješću o ocjeni od 9. studenoga 2017. (koje je sastavljeno u okviru postupka preispitivanja slijedom tužiteljeva zahtjeva). CHMP je smatrao, među ostalim, da je rizik od produljenja QT intervala, unatoč predloženim mjerama smanjenja rizika, što uključuje mjere iznesene u fazi preispitivanja zahtjeva za izdavanje OSP-a, i dalje značajan. CHMP je osobito izrazio zabrinutost da navedenu tvar u tijelu razlažu enzimi jetre čija je aktivnost smanjena u određenih bolesnika ili pri upotrebi drugih lijekova. Budući da je značaj tog rizika smatrao većim od očekivane koristi, CHMP je potvrdio svoje negativno mišljenje u pogledu OSP-a za iloperidon.

- 66 Stoga treba smatrati da CHMP-ovo mišljenje i izvješće o ocjeni na kojima se temelji pobijana odluka nisu zahvaćeni nepostojanjem obrazloženja jer su zainteresiranim osobama omogućili upoznavanje s razlozima poduzimanja mjere, kao i Općem sudu izvršavanje njegova nadzora.
- 67 Stoga je očito da tužitelj svojom argumentacijom zapravo prigovara da su znanstveni zaključci CHMP-a očito pogrešni i da povređuju načelo jednakog postupanja.
- 68 Različite tužiteljeve prigovore treba ispitati upravo s obzirom na ta uvodna razmatranja.

– *Tvrdnja da procjena rizika koje predstavlja iloperidon nije u skladu sa smjernicama o produljenju QT/QTc intervala*

- 69 Tužitelj tvrdi da CHMP prilikom ocjene sigurnosti iloperidona nije poštovao primjenjive smjernice, konkretno smjernice za QT.
- 70 Najprije valja istaknuti da se od tijela zaduženih za, među ostalim, obradu zahtjeva za izdavanje OSP-a, među kojima je i EMA, može tražiti da sastave smjernice čiji cilj nije samo dati upute o toj obradi, nego i, radi transparentnosti i predvidljivosti, obavijestiti podnositelje zahtjeva o parametrima koji će se uzeti u obzir u svrhu ocjene znanstvenih i tehničkih podataka koje trebaju podnijeti u prilog svojem zahtjevu.
- 71 Iako te „smjernice” nisu pravno obvezujuće, one se pri ocjeni odnosa rizika i koristi lijeka u određenoj mjeri mogu uzeti u obzir kao dodatan element (vidjeti po analogiji presudu od 16. listopada 2003., AstraZeneca, C-223/01, EU:C:2003:546, t. 28.). To je osobito slučaj kada se, kao u ovom slučaju, razmatraju složena tehnička ili znanstvena pitanja.
- 72 Što se tiče smjernica za QT, o kojima je upravo riječ u ovom slučaju, njihov smisao proizlazi iz utvrđenja navedenog u njihovom uvodu, prema kojem određeni lijekovi imaju neželjeni učinak odgođene repolarizacije srca, što je pojava koja se očituje u produljenju onog što se obično naziva QT interval na površinskom elektrokardiogramu (u daljnjem tekstu: EKG), i, u konačnici, stvaranja uvjeta pogodnih za iznenadnu pojavu smrti.
- 73 U ovom se slučaju ne osporava to da aritmogeni potencijal tvari, koji se može utvrditi zbog velikog produljenja QT/QTc intervala, predstavlja očito ozbiljan rizik kojemu treba pridati posebnu važnost u ocjeni lijekova prije njihova stavljanja u promet. U točki 5.1. smjernica za QT pojašnjava se u tom smislu da bi „[v]eliko produljenje QT/QTc intervala, neovisno o tome jesu li zabilježene aritmije, moglo opravdati neodobranje lijeka ili prekid njegova kliničkog razvoja, osobito ako lijek nema nikakvu očitú korist u odnosu na drugo raspoloživo liječenje i ako se čini da to liječenje odgovara većini bolesnika”.
- 74 Tužitelj u ovom slučaju svojom argumentacijom u biti kritizira neuzimanje u obzir smjernica za QT u pogledu triju aspekata, odnosno utvrđivanja najnepovoljnijeg scenarija, uzimanja u obzir relevantnih podataka i pragova koje treba primijeniti u okviru ocjene sigurnosti lijekova.
- 75 Kao prvo, što se tiče uzimanja u obzir u ovom slučaju „najnepovoljnijeg scenarija” (*worst case scenario*), u smjernicama za QT pojašnjava se, među ostalim, da je „važno utvrditi ‚najnepovoljniji scenarij’ za lijekove za koje se u okviru procjene rizika pokazalo da imaju učinak na QT/QTc interval (odnosno QT/QTc interval zabilježen u ciljnoj populaciji bolesnika u trenutku maksimalnog učinka lijeka i u uvjetima najviše razine u krvi koja se može postići tijekom terapije)”.
- 76 Međutim, CHMP je utvrdio, a da pritom nije počinio očitu pogrešku u ocjeni, da se u okviru procjene rizika koje predstavlja iloperidon najnepovoljniji scenarij odnosi na bolesnike kojima su također propisani lijekovi koji blago inhibiraju glavne metaboličke puteve iloperidona. Kao što je to Komisija

objasnila u svojim pismenima, utvrđeno je da se aritmogeni potencijal iloperidona povećava s obzirom na razinu koncentracije te tvari u krvi. Drugim riječima, što je brzina metaboliziranja iloperidona sporija, to je veća izloženost bolesnika toj tvari te je stoga i rizik koji nastaje veći.

- 77 Suprotno onomu što tvrdi tužitelj, da bi došao do tog zaključka, CHMP nije samo teorijski rasuđivao, nego je uzeo u obzir sve podatke koji su mu priopćeni, a osobito kliničke i nekliničke znanstvene podatke koji su mu podneseni (vidjeti točke 81. do 88. ove presude).
- 78 Usto, u svakom slučaju, iako utvrđivanje najnepovoljnijeg scenarija u skladu sa smjernicama za QT ima određenu važnost u procjeni rizika lijekova koji uzrokuju produljenje QT intervala, u ovom je slučaju očito da je CHMP zaključio da je odnos rizika i koristi iloperidona negativan neovisno o ispitivanoj populaciji jer je u znanstvenom pogledu teško *a priori* utvrditi populaciju sa smanjenim metaboliziranjem iloperidona.
- 79 Tako je Komisija, kad se na raspravi od nje zatražilo da pruži objašnjenja o važnosti i doseg utvrđivanja „najnepovoljnijeg scenarija”, objasnila, a da joj u tom pogledu nitko nije proturječio, da je osobito teško, ako ne i nemoguće, *a priori* utvrditi čimbenike koji inhibiraju metaboliziranje iloperidona jer ih ima puno i jer su nepredvidljivi. Osobito je navela da istodobno uzimanje uobičajenih lijekova široke potrošnje (kao što su na primjer kamilica, sladić ili pak vitamin D) može usporiti metaboliziranje iloperidona i tako dotične osobe izložiti rizicima koje ta tvar predstavlja u pogledu srca, čak i u bolesnika koji u načelu, s obzirom na svoj genetski profil, tu tvar mogu metabolizirati brzo.
- 80 Iz toga proizlazi ne samo da utvrđivanje podpopulacije za koju bi rizik koji predstavlja iloperidon bio povećan nije zahvaćeno očitom pogreškom u ocjeni, nego i da je usto, u svakom slučaju, CHMP utvrdio da navedeni rizik postoji neovisno o populaciji ili predviđenom scenariju.
- 81 Kao drugo, što se tiče elemenata koje je CHMP uzeo u obzir kako bi utvrdio aritmogeni potencijal iloperidona, oni proizlaze, kao što je to navedeno u CHMP-ovu mišljenju, iz četiriju izvora podataka. Naime, CHMP se pozvao na „sve dostupne nekliničke i kliničke podatke (uključujući temeljita ispitivanja QTc intervala, ukupan klinički program i slučajeve smrti uzrokovane problemima sa srcem ili slučajeve iznenadne ili neobjašnjene smrti u kliničkim ispitivanjima i razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet”).
- 82 Najprije, što se tiče pretkliničkih podataka, CHMP je istaknuo sljedeće:

„Iloperidon i metabolit P88 pokazali su veći stupanj vezivanja na hERG kanal od ostalih antipsihotika, kao i produljeno trajanje akcijskog potencijala, koje ovisi o koncentraciji, u Purkinjeovim vlaknima kod pasa. Iako u ispitivanjima kod pasa nije uočen nikakav učinak na EKG, smatra se da iloperidon predstavlja visok rizik od uzrokovanja Torsade de Pointesa, što pak predstavlja velik rizik za sigurnost bolesnika.”

- 83 Nadalje, što se tiče temeljitog ispitivanja QTc intervala, u CHMP-ovu izvješću o ocjeni pojašnjava se sljedeće:

„Smatra se da je u temeljitom ispitivanju 2328 QTc intervala dokazano postojanje znatnog produljenja QT intervala. Nasumično su odabrani bolesnici koji će primati 8 mg iloperidona (ILO) dva puta dnevno, 12 mg ILO-a dva puta dnevno (preporučena maksimalna terapijska doza), 24 mg ILO-a jedanput dnevno, 80 mg ziprasidona dva puta dnevno (pozitivna kontrola) ili 375 mg kvetiapina dva puta dnevno (negativna kontrola) bez inhibicije metabolizma (razdoblje 1) te uz jednostruku (razdoblje 2) i dvostruku (2D 6 & 3A 4 – razdoblje 3) inhibiciju metabolizma. Činjenica da nijedan ispitanik u tom ispitivanju nije imao vrijednost QT ili QTc intervala veću od 500 ms nije nužno umirujuća s obzirom na to da je riječ o skupini ispitanika bez čimbenika rizika čiji je početni QT interval bio normalan i da je broj sudionika u ispitivanju (otprilike 30 osoba po skupini) bio mali.

Opažanje promjene vrijednosti QTc intervala od više od 60 ms za Tmax u sedam ispitanika iz skupina koje su liječene iloperidonom dokazuje postojanje potencijalno velikog rizika za sigurnost. Također valja navesti, u pogledu istog ispitivanja, da se od 94 bolesnika izložena iloperidonu u različitim dozama bez inhibicije metabolizma (razdoblje 1 liječenja) u populaciji sa sekundarnim QTc intervalom, u 43 bolesnika razvilo produljenje QTcF intervala od više od 30 ms, a u dvoje bolesnika od više od 60 ms.”

- 84 Usto, što se tiče ukupnog kliničkog programa, u CHMP-ovu izvješću o ocjeni navode se sljedeća utvrđenja:

„Što se tiče kliničkih podataka o sigurnosti, u skupini ‚sigurnost‘ 1 u 4,5 % bolesnika liječenih iloperidonom neovisno o dozi (4 – 24 mg/dan) u nekom trenutku kliničkih ispitivanja utvrđeno je produljenje od više od 60 ms. U skupini ‚ziprasidon‘ (160 mg/dan) ta je stopa iznosila 1,6 %.

U tri je bolesnika u nekom trenutku zabilježen QTcF interval od više od 500 ms (skupina koja je primala 10 – 16 mg/dan iloperidona). Taj rezultat nije zabilježen u skupini ‚ziprasidon‘, iako je manje bolesnika bilo izloženo tom lijeku.

[...]

U skupini ‚iloperidon‘ došlo je do više smrtnih slučajeva nego u svim drugim skupinama; usto, šest tih slučajeva moglo se povezati s produljenjem QT intervala (aritmija, iznenadni srčani zastoj i iznenadna smrt). Budući da su u okviru programa kliničkih ispitivanja 4423 bolesnika bila izložena iloperidonu, 0,14 % svih bolesnika bili su žrtve iznenadne smrti povezane s problemima sa srcem, odnosno broj potreban za štetu iznosi 714. Drugim riječima, od 714 bolesnika liječenih iloperidonom, jedan će biti žrtva iznenadne smrti uzrokovane problemima sa srcem.”

- 85 Iz svih tih podataka proizlazi da je, suprotno onomu što tvrdi tužitelj, utvrđeno da iloperidon može uzrokovati rizik od produljenja QT intervala od više od 30 ms, a ne od prosječne razine od 5 do 30 ms, čime se bolesnike izlaže rizicima od Torsades de Pointesa i iznenadne smrti.

- 86 Konačno, što se tiče podataka nakon stavljanja lijeka u promet, a osobito slučajeva smrti uzrokovanih problemima sa srcem ili slučajeva iznenadne ili neobjašnjene smrti koji su evidentirani u Sjedinjenim Američkim Državama, valja podsjetiti da se u CHMP-ovu izvješću o ocjeni navodi sljedeće:

„Do 24. kolovoza 2016. ukupno su evidentirana 33 smrtna slučaja u američkoj sveobuhvatnoj bazi podataka Vanda koja se odnosi na nadzor nakon stavljanja lijeka u promet. Tri su bolesnika preminula u snu, u njih šest došlo je do iznenadne smrti, a šest ih je preminulo zbog problema povezanih sa srcem. Ostale su smrti bile uzrokovane samoubojstvom (6), nepoznatim razlozima (7), drugim razlozima (2) i plućnom embolijom (3).”

- 87 Čak i ako se pretpostavi, *quod non*, kao što to tvrdi tužitelj u svojoj replici, da se broj smrti uzrokovanih problemima sa srcem koji je evidentiran u Sjedinjenim Američkim Državama ne može smatrati „alarmantnim”, CHMP može smatrati, a da pritom ne prekorači granice margine prosudbe koja mu je dodijeljena u ocjeni znanstvenih podataka koji su mu podneseni, da taj broj upućuje na proaritmogeni potencijal iloperidona, a stoga i na rizik koji ta tvar predstavlja u pogledu sigurnosti.

- 88 Činjenica da je utvrđeni rizik „potencijalni” opravdava to da je CHMP dao negativno mišljenje. Suprotno onomu što tvrdi tužitelj, od CHMP-a se ne može tražiti da utvrdi postojanje „značajnog stvarnog rizika” kao što je znatno povećanje smrtnosti uzrokovane problemima sa srcem.

- 89 S obzirom na sve te podatke i razmatranja, koji se promatraju u cjelini, očito je da CHMP nije počinio očitu pogrešku u ocjeni time što je, u skladu s medicinskim i znanstvenim utvrđenjima koja je iznio, došao do zaključka da postoji populacija bolesnika koju liječenje iloperidonom izlaže stvarnim i neprihvatljivim rizicima za sigurnost.
- 90 Kao treće, što se tiče osnovanosti tužiteljeve tvrdnje da rizici od produljenja QT intervala povezanog s iloperidonom ne dosežu „pragove koji uzrokuju zabrinutost” i koji su utvrđeni u smjernicama za QT, valja istaknuti da se u tim smjernicama određuje da, „[i]ako se produljenja QT/QTc intervala od više od 500 ms ili od više od 60 ms u odnosu na referentnu vrijednost redovito upotrebljavaju kao pragovi za potencijalni prekid primjene lijeka, točni kriteriji odabrani za određeno ispitivanje ovise o razini tolerancije rizika koja se smatra primjerenom za indikaciju i skupinu bolesnika o kojima je riječ”.
- 91 Iz toga proizlazi da se u smjernicama za QT ne utvrđuje prag koji bi u apsolutnom smislu predstavljao rizik na način da bi se moglo zaključiti da lijek nije siguran, a još manje prag čije bi samo prekoračenje moglo opravdati odbijanje izdavanja OSP-a. Stoga, iako je, kao što je to najprije istaknuo CHMP, „produljenje od više od 60 ms u odnosu na referentnu vrijednost pri liječenju lijekovima zabrinjavajuće te općenito dovodi do prekida uzimanja lijeka”, uopće se ne može isključiti da lijek koji uzrokuje manje produljenje QT intervala od tog broja u određenim okolnostima može predstavljati rizik u pogledu sigurnosti.
- 92 Usto, u svakom slučaju, CHMP je u svojem mišljenju osobito naveo sljedeći zaključak:
- „Provjerom rezultata temeljitog ispitivanja QTc intervala, od 94 bolesnika izložena Iloperidonu u različitim dozama bez inhibicije metabolizma u populaciji sa sekundarnim QTc intervalom, u 43 bolesnika razvilo se produljenje QTcF intervala od više od 30 ms, a u dvoje bolesnika od više od 60 ms.”
- 93 Taj se zaključak temelji na određenom broju kliničkih podataka koji su u CHMP-ovu izvješću o ocjeni navedeni na sljedeći način:
- „Što se tiče kliničkih podataka o sigurnosti, u skupini ‚sigurnost’ 1 tijekom kliničkih ispitivanja u 4,5 % bolesnika liječenih iloperidonom neovisno o primljenoj dozi (4 – 24 mg/dan) u nekom trenutku utvrđeno je povećanje veće od 60 ms. U skupini ziprasidon (160 mg/dan) ta je stopa iznosila 1,6 %.
- U tri je bolesnika u nekom trenutku zabilježen QTcF interval od više od 500 ms (skupina liječena dozom od 10 do 16 mg/dan iloperidona). Taj rezultat nije zabilježen u skupini ‚ziprasidon’, iako je manje bolesnika bilo izloženo tom lijeku.”
- 94 Iz tih razmatranja proizlazi da se u CHMP-ovu mišljenju i izvješću jasno i u skladu sa smjernicama za QT navodi zašto rezultati podnesenih kliničkih ispitivanja, koji obuhvaćaju različite metode izračuna i predstavljanja, upućuju na to da je uzimanje iloperidona i dalje povezano sa stvarnim rizikom od srčane aritmije (Torsades de Pointes) koja može uzrokovati iznenadnu smrt.
- *Tvrdnja da CHMP-ovo izvješće o ocjeni nije u skladu s trenutačnom praksom EMA-e jer se u njemu nije uzelo u obzir pozitivno iskustvo nakon stavljanja iloperidona u promet*
- 95 Tužitelj tvrdi da je CHMP odbio uzeti u obzir podatke o iloperidonu nakon njegova stavljanja u promet, a osobito podatke prikupljene u Sjedinjenim Američkim Državama nakon što je ta tvar stavljena na tržište. To odbijanje nije samo protivno trenutačnoj praksi EMA-e, nego se, usto, njime povređuje načelo jednakog postupanja s obzirom na to da je CHMP u prošlosti uzimao takve podatke u obzir za potrebe odobrenja drugih lijekova.
- 96 Ta se argumentacija ne može prihvatiti.

97 Kao prvo, tužiteljeva tvrdnja da EMA u ovom slučaju nije uzela u obzir podatke nakon stavljanja lijeka u promet ne može se prihvatiti. Naime, iz spisa proizlazi da je CHMP doista uzeo u obzir iskustvo stečeno nakon stavljanja iloperidona u promet, među ostalim i na američkom tržištu, ali da ih je smatrao neuvjerljivima.

98 Tako se u točki 2.6. CHMP-ova izvješća o ocjeni, pod naslovom „Iskustvo nakon stavljanja u promet” (*Post marketing experience*), navodi sljedeće:

„Do 24. kolovoza 2016. ukupno su evidentirana 33 smrtna slučaja u američkoj sveobuhvatnoj bazi podataka Vanda koja se odnosi na nadzor nakon stavljanja lijeka u promet. Tri su bolesnika preminula u snu, u njih šest došlo je do iznenadne smrti, a šest ih je preminulo zbog problema povezanih sa srcem. Ostale su smrti bile uzrokovane samoubojstvom (6), nepoznatim razlozima (7), drugim razlozima (2) i plućnom embolijom (3).”

99 Međutim, u tom se izvješću na sljedeći način pojašnjava da se podaci nakon stavljanja lijeka u promet koje je pružio tužitelj ne smatraju pouzdanima:

„Što se tiče iskustva stečenog nakon stavljanja lijeka u promet, teško je izvesti zaključke iz izračuna koji je proveo tužitelj u pogledu povećane smrtnosti, i to zbog poteškoća koje su se pojavile prilikom procjene stope podudaranja i pretpostavljene stope neprijavlivanja. S kvalitativnog stajališta, prema mišljenju ocjenjivača, s obzirom na dob bolesnika, razdoblje od početka liječenja i okolnosti smrti, može se smatrati da je 15 smrtnih slučajeva vrlo vjerojatno povezano s iloperidonom. Najmanje jednom smrtnom slučaju mogla je prethoditi ventrikularna aritmija i Torsades de Pointes.”

100 Kao što je to Komisija objasnila u svojim pismenima i izričito navela na raspravi, CHMP je, prije nego što je proveo kvalitativno ispitivanje podataka koji se odnose na razdoblje nakon stavljanja iloperidona u promet, ocijenio kvantitativnu analizu tih podataka koje je podnio tužitelj.

101 Međutim, smatralo se da ta kvantitativna analiza nije pouzdana zbog dvaju metodoloških nedostataka.

102 Prvi utvrđeni nedostatak odnosio se na okolnost da je usporedba koju je tužitelj podnio kako bi dokazao da nema povećane smrtnosti obuhvaćala populacije koje se ne mogu usporediti. U CHMP-ovu izvješću o ocjeni u tom se smislu pojašnjava:

„Na temelju dostupnih podataka i nepostojanja međusobne zamjenjivosti (a u određenoj mjeri i usporedivosti) uspoređenih populacija ne može se isključiti, potvrditi ili kvantificirati povećanje smrtnosti uzrokovane problemima sa srcem u programu kliničkog razvoja.”

103 Drugi nedostatak kojim je zahvaćena kvantitativna analiza koju je podnio tužitelj odnosio se, prema CHMP-ovim tvrdnjama, na okolnost da je tužitelj proizvoljno odabrao razinu neprijavlivanja te je se ne može uzeti u obzir. U CHMP-ovu izvješću o ocjeni u tom se pogledu navodi sljedeće:

„Isto tako, čini se nemogućim procijeniti opseg neprijavlivanja smrtnih slučajeva povezanih s iloperidonom. Ne smatra se da podaci koji su spontano dostavljeni nakon stavljanja lijeka u promet pružaju značajna jamstva u pogledu neškodljivosti za srce. Postoje različiti razlozi zbog kojih se može pretpostaviti da velik broj smrtnih slučajeva povezanih s iloperidonom nije prijavljen. Općenito je nemoguće sa sigurnošću dokazati da je iznenadna smrt uzrokovana problemima sa srcem posljedica jatrogenog produljenja QT intervala i ventrikularne aritmije s obzirom na nepostojanje markera *post mortem*. Čak i kad se sumnja da je to vjerojatni uzrok smrti, eventualna uzročno-posljedična povezanost s liječenjem ne može se prijaviti jer je produljenje QT intervala dobro poznat učinak iloperidona.”

- 104 Valja istaknuti da se, s obzirom na marginu prosudbe kojom raspoložu tijela zadužena za ispitivanje znanstvenih podataka podnesenih u prilog zahtjevu za izdavanje OSP-a, CHMP-ovi zaključci i ocjene mogu kritizirati samo ako se utvrdi da, s obzirom na spis, nisu povezani s medicinskim i znanstvenim utvrđenjima. Međutim, tužitelj nije dokazao zašto bi se trebalo zaključiti da je to slučaj u ovom predmetu. Tužitelj tako nije mogao objasniti na temelju čega bi kvantitativni podaci koje je dostavio u prilog svojem zahtjevu za izdavanje OSP-a mogli dovesti u pitanje ocjenu prema kojoj iloperidon ima aritmogeni potencijal, a stoga i postojanje rizika koji je utvrdio CHMP.
- 105 U tom kontekstu valja podsjetiti da zahtjev sigurnosti koji se nalaže u području javnog zdravlja (vidjeti u tom smislu presudu od 19. travnja 2012., *Artegodan/Komisija*, C-221/10 P, EU:C:2012:216, t. 99. i navedenu sudsku praksu) logično podrazumijeva da tijela u slučaju sumnje u pouzdanost informacija podnesenih u prilog zahtjevu za izdavanje OSP-a mogu prevagnuti u korist odbijanja OSP-a.
- 106 Međutim, tužitelj u ovom slučaju nije mogao utvrditi da zaključci do kojih je CHMP došao u pogledu podataka nakon stavljanja lijeka u promet koji su prikupljeni u trećim zemljama, osobito u Sjedinjenim Američkim Državama, nisu dosljedni ili da su zahvaćeni pogreškom u analizi. CHMP-ovo izvješće o ocjeni u tom pogledu sadržava obrazloženje koje omogućuje da se ocijene razmatranja na kojima se temelji CHMP-ovo mišljenje te se u njemu utvrđuje da između relevantnih znanstvenih utvrđenja i donesenih zaključaka postoji razumljiva veza.
- 107 Kao drugo, tužitelj nije mogao utvrditi da je Komisija odstupila od prakse koju je dotad primjenjivala u pogledu uzimanja u obzir podataka nakon stavljanja lijeka u promet koji su podneseni u prilog zahtjevima za izdavanje OSP-a za određene lijekove, osobito lurasidon i cisaprid. Time što je smatrao da podaci nakon stavljanja lijeka u promet koje je pružio tužitelj nisu uvjerljivi, CHMP nije načelno odbio uzeti u obzir takve podatke za potrebe ocjene neškodljivosti iloperidona, nego je provjerio njihovu pouzdanost u znanstvenom smislu.

– *Tvrdnja da su na CHMP neprimjereno utjecale primjedbe ad hoc stručne skupine od 30. listopada 2017.*

- 108 Tužitelj u biti tvrdi da, s obzirom na to da CHMP nije obrazložio svoju odluku o odbijanju OSP-a, samo može „pretpostaviti” da se pobijana odluka objašnjava dvama elementima, odnosno, prvo, nepotkrijepljenim navodom znanstveno-savjetodavne skupine od listopada 2017., koji se temelji na osobnom mišljenju jednog od njezinih članova, prema kojem je iloperidon uzrokovao „velik” broj iznenadnih i neočekivanih smrti i, drugo, činjenicom da je član te skupine bio stručnjak koji je savjetnik poduzetniku koji proizvodi lijek koji konkurira lijeku koji sadržava iloperidon.
- 109 Ta se argumentacija ne može prihvatiti.
- 110 Kao prvo, što se tiče tvrdnje da je na CHMP neprimjereno utjecala znanstveno-savjetodavna skupina od listopada 2017., ona nije potkrijepljena.
- 111 U tom pogledu valja podsjetiti da je ta skupina sazvana slijedom zahtjeva koji je u tom smislu tužitelj podnio, u skladu s člankom 62. stavkom 1. Uredbe br. 726/2004, u okviru postupka preispitivanja.
- 112 Kao što je na to podsjetila Komisija, nije utvrđeno da je ta skupina znanstvenih stručnjaka, koja je imala isključivo savjetodavnu ulogu i čija izvješća stoga nisu obvezivala CHMP, neprimjereno utjecala na sastavljanje CHMP-ova izvješća o ocjeni.
- 113 Kao drugo, valja se izjasniti o tvrdnji da je jedan od članova znanstveno-savjetodavne skupine od listopada 2017. obnašao funkciju savjetnika za konkurentni lijek, iako je ocjena iloperidona bila u tijeku. Kao što je to istaknula Komisija, u skladu s EMA-inom politikom u području upravljanja suprotstavljenim interesima, stručnjaci koji izjave da trenutačno pružaju usluge savjetovanja za



određeni proizvod mogu sudjelovati na sastancima znanstveno-savjetodavne skupine ili *ad hoc* stručne skupine, ali ne mogu sudjelovati u skupini kad se od nje traži savjet o određenom proizvodu koji je naveden u izjavi. Međutim, u ovom su slučaju obje *ad hoc* stručne skupine odlučivale o iloperidonu, a ne o proizvodu uključenom u izjavu o interesima stručnjaka (odnosno karpiprazinu). Stoga je, nakon ocjene dokumentacije o izjavi o interesima u skladu s utvrđenim postupcima, zaključeno da dotični stručnjak nije u sukobu interesa te mu je odobreno da u potpunosti sudjeluje u dvjema *ad hoc* stručnim skupinama.

- 114 Međutim, tužitelj je u svojoj replici naveo da mu namjera nije bila tvrditi da postoji „sukob interesa”, nego da je to bio samo pokušaj objašnjenja kako bi shvatio CHMP-ovo rasuđivanje s obzirom na to da, prema njegovu mišljenju, u pobijanoj odluci ne postoji uvjerljivo obrazloženje.
- 115 Kad se na raspravi od njega zatražilo da pojasni točan doseg svojih tvrdnji, tužitelj je potvrdio da nije namjeravao dovesti u pitanje povredu načela nepristranosti ili bilo kakav sukob interesa, što je zabilježeno u zapisniku s rasprave, nego da je svoju argumentaciju iznio s gledišta nepostojanja obrazloženja.
- 116 Stoga valja odbiti kao neosnovane tvrdnju o neprimjerenom utjecaju znanstveno-savjetodavne skupine od listopada 2017. na CHMP, kao i tvrdnju o eventualno neprimjerenom utjecaju koji je mogao izvršiti stručnjak koji je bio član te skupine.
- 117 S obzirom na sva ta razmatranja, prvi tužbeni razlog valja odbiti kao neosnovan.

*Drugi tužbeni razlog, koji se temelji na tome da je ocjena mjera smanjenja rizika koje su predložene za iloperidon zahvaćena nepostojanjem obrazloženja, očitom pogreškom u ocjeni, kao i povredom načela proporcionalnosti, navedenog u članku 5. stavcima 1. i 4. UEU-a, i načela jednakog postupanja*

- 118 Tužitelj svojim drugim tužbenim razlogom u biti kritizira tvrdnju da „predložene mjere smanjenja rizika ne bi prikladno riješile [utvrđene] rizike”, na temelju koje je EMA u konačnici u ovom slučaju zaključila da postoji negativan odnos rizika i koristi. Tužitelj stoga osporava ocjenu mjera smanjenja rizika koje su predložene za iloperidon, među kojima je i mogućnost ograničavanja OSP-a za taj lijek na drugu liniju liječenja. Tvrdi da ta ocjena nije samo zahvaćena nepostojanjem obrazloženja i očitim pogreškama u ocjeni (prvi prigovor), nego i da usto povređuje načela proporcionalnosti i jednakog postupanja (drugi prigovor).
- 119 Komisija osporava tužiteljeve argumente i zahtijeva da se ovaj tužbeni razlog odbije.
- 120 Prije nego što se ispituju različiti prigovori koje je tužitelj istaknuo u okviru ovog tužbenog razloga, valja pojasniti da je cilj mjera smanjenja rizika općenito spriječiti ili smanjiti pojavu neželjenih reakcija, u konačnici neizbježnih, koje su povezane s izloženošću lijeku, ili smanjiti njihovu težinu ili njihov utjecaj na bolesnika u slučaju neželjenih reakcija. Cilj je tih mjera smanjenja rizika usavršiti sigurnu i učinkovitu upotrebu farmaceutskih proizvoda tijekom cijelog životnog vijeka. Među dionicima u području farmakovigilancije opće je priznato da su planiranje i provedba mjera smanjenja rizika, kao i ocjena njihove djelotvornosti, ključni elementi upravljanja rizicima. Dostatnost podnesenih mjera smanjenja rizika stoga se može pokazati ključnom u svakoj odluci o izdavanju OSP-a za neki lijek.
- 121 U ovom se slučaju predložene mjere smanjenja rizika ne sastoje samo od „rutinskih” mjera, odnosno indikacija i klasičnih upozorenja u uputama za uporabu i sažetku opisa svojstava lijeka, nego i od opsežnijih pratećih zdravstvenih mjera kao što su genotipizacija i EKG praćenje. Uz sve predložene mjere, tužitelj je također istaknuo da treba predvidjeti upotrebu iloperidona u drugoj liniji liječenja.

– Prigovor prema kojem je ocjena mjera smanjenja rizika zahvaćena povredom obveze obrazlaganja i očitim pogreškama u ocjeni

- 122 Tužitelj tvrdi da je ocjena mjera smanjenja rizika koje je podnio u prilog svojem zahtjevu za izdavanje OSP-a zahvaćena nepostojanjem obrazloženja i da je u svakom slučaju očito pogrešna. Prema njegovu mišljenju, CHMP u svojem izvješću o ocjeni nije pružio uvjerljive razloge zbog kojih se smatra da predložene mjere smanjenja rizika, među kojima je i mogućnost ograničavanja OSP-a na drugu liniju liječenja (odnosno na slučajeve u kojima drugi lijekovi nisu djelotvorni ili ih bolesnici ne podnose), nisu dostatne za upravljanje rizicima za sigurnost koje predstavlja iloperidon.
- 123 Tužitelj tvrdi da je, u svrhu upravljanja rizicima produljenja QT intervala, podnio četiri vrste mjera smanjenja rizika koje se često upotrebljavaju na tržištu Unije, osobito u pogledu lijekova namijenjenih liječenju shizofrenije. Kao prvo, tvrdi da je, kao što se to uobičajeno radi, u sažetak opisa svojstava lijeka i upute za uporabu koji su namijenjeni bolesnicima umetnuo stroga upozorenja i posebne mjere opreza pri uporabi u kojima se navodi da bi lijek mogao uzrokovati produljenje QT intervala i imati neželjene učinke te da su prijavljeni slučajevi iznenadne smrti. Kao drugo, tvrdi da je, u skladu s uobičajenom praksom i preporukama CHMP-a u tom pogledu, naveo mjere opreza pri uporabi, odnosno kontraindikacije, kako bi spriječio primjenu iloperidona u bolesnika s relativno visokim rizikom, odnosno u bolesnika koji su suštinski izloženi riziku od neželjenih učinaka koji se u teoriji povezuju s produljenjem QT intervala. Kao treće, predložio je, i dalje u skladu s preporukama CHMP-a, da se u sažetku opisa svojstava lijeka navede da genotipizaciju treba prije početka liječenja provesti kod svih bolesnika kako bi se identificirali bolesnici s određenim genotipom kod kojih iloperidon treba kontraindicirati. Kao četvrto, prihvatio je i predložio da se početak liječenja iloperidonom ograniči na okruženja u kojima je dostupan kardiolog i da se zahtijeva da se EKG praćenje provodi prije i tijekom liječenja iloperidonom.
- 124 Tužitelj tvrdi da je CHMP na temelju kombinacije tih četiriju mjera smanjenja rizika, kao i prijedloga da se liječenje iloperidonom ograniči na „drugu liniju liječenja”, koji je, prema prijedlogu znanstveno-savjetodavne skupine osnovane u svibnju 2017., podnio u okviru svojeg zahtjeva za preispitivanje primjenom složenog algoritma liječenja, trebao zaključiti da se utvrđenim rizicima prikladno upravlja, što on nije učinio. Stoga su CHMP-ovi zaključci, kojima se ne uspostavlja nikakva razumljiva veza sa znanstvenim utvrđenjima, zahvaćeni nepostojanjem obrazloženja i očitim pogreškama u ocjeni, osobito u pogledu ispitivanja mjera genotipizacije i upotrebe EKG-a, kao i u pogledu prijedloga primjene u drugoj liniji liječenja.
- 125 U ovom slučaju valja podsjetiti da je CHMP smatrao da predložene mjere smanjenja rizika nisu dostatne za prikladno upravljanje otkrivenim rizikom, odnosno značajnim aritmogenim potencijalom iloperidona.
- 126 U CHMP-ovu mišljenju, koje je preuzeto u Prilogu I. pobijanoj odluci, sažeto se navodi sljedeće:
- „U skladu sa složenim uzročno-posljedičnim lancem koji povezuje izloženost iloperidonu s događajima poput Torsade de Pointesa, uključujući i nepoznate i stohastične elemente i elemente podložne nepredvidivoj varijabilnosti, smatra se da predložene [mjere smanjenja rizika] ne bi riješile rizike utvrđene u kliničkim ispitivanjima. Na primjer, uporabom prijedloga za obavljanje EKG-a uz procijenjen Tmax mogao bi se izbjeći stvarni Tmax zbog unutarnjih ili vanjskih čimbenika, što bi moglo dovesti do prekomjerno niske procjene produljenja QTcF intervala.
- Osim toga, upitno je bi li točna primjena cjelokupnog niza mjera bila izvediva u svim kliničkim okruženjima, i to zbog praktičnih razloga (npr., dostupnost kardiologa s odgovarajućom obukom), što su stručnjaci također spomenuli na *ad-hoc* sastanku.”
- 127 U CHMP-ovu izvješću o ocjeni izričito se pak navode razlozi zbog kojih se smatra da predložene mjere smanjenja rizika nisu dovoljne.

128 Iz toga osobito proizlazi da je CHMP u fazi prvog ispitivanja zahtjeva za izdavanje OSP-a o kojemu je riječ u ovom slučaju naveo sljedeće:

„Uzimajući u obzir sve dostupne nekliničke i kliničke podatke (uključujući temeljita ispitivanja QTc intervala, ukupan klinički program i slučajeve smrti uzrokovane problemima sa srcem ili slučajeve iznenadne ili neobjašnjene smrti u kliničkim ispitivanjima i razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet), iloperidon ima značajan aritmogeni potencijal ovisan o izloženosti. Činjenica da se metabolizam iloperidona uvelike oslanja na genotipe CYP3A 4 i CYP2D 6 povećava rizik od interakcije među lijekovima, zbog čega metabolizam lijeka postaje iznimno osjetljiv na genski polimorfizam. Mjere smanjenja rizika kao što su genotipizacija CYP2D 6 ili temeljitije EKG praćenje ne smatraju se dostatnima za svođenje tog rizika na najmanju moguću mjeru.”

129 Iz CHMP-ova izvješća o ocjeni također proizlazi da je on u fazi preispitivanja zahtjeva za izdavanje OSP-a ostao pri svojem zaključku da predložene mjere smanjenja rizika nisu dostatne zbog sljedećih razloga:

„Priznaje se da se za nišni proizvod namijenjen primjeni kod ograničenog broja bolesnika predložene [mjere smanjenja rizika] čine izvedivima u određenim kliničkim okruženjima EU-a, ali vjerojatno ne u svima. Međutim, sposobnost predloženih mjera da prikladno odgovore na rizike osporena je kad postoje poznati i nepoznati izvori varijabilnosti. Može se navesti nekoliko primjera tih izvora, ali po definiciji nije moguće sastaviti njihov iscrpan popis:

- preporuka za obavljanje EKG-a uz T<sub>max</sub> mogla bi postati nemogućom zbog unutarnjih ili vanjskih čimbenika;
- povećanje izloženosti s inhibitorima metabolizma iloperidona koji nisu kontraindicirani moglo bi znatno varirati u prisutnosti niske granice sigurnosti.

Isto tako, ne može se prihvatiti prijedlog kojim se prag kontraindikacije [iloperidona] nastoji smanjiti na temelju početnog QT intervala kao referentne vrijednosti zbog toga što je ta mjera varijabilna kod istog subjekta u okviru dotične populacije.”

130 U dijelu naslovljenom „Zaključak i ažurirana ocjena odnosa rizika i koristi”, koji je preuzet u točki 4. CHMP-ova izvješća o ocjeni, taj je odbor zaključio sljedeće:

„Uzimajući u obzir sve dostupne nekliničke i kliničke podatke (uključujući temeljita ispitivanja QTc intervala, ukupan klinički program i slučajeve smrti uzrokovane problemima sa srcem ili slučajeve iznenadne ili neobjašnjene smrti u kliničkim ispitivanjima i razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet), iloperidon ima značajan aritmogeni potencijal ovisan o izloženosti. Smatra se da predložene mjere smanjenja rizika ne bi prikladno riješile rizike utvrđene u ovom pojedinom slučaju. Dakle, sigurnost iloperidona nije dostatno dokazana.”

131 Valja istaknuti da, s jedne strane, CHMP-ovo mišljenje i izvješće o ocjeni na kojima se temelji pobijana odluka nisu zahvaćeni nedostatnim obrazloženjem u pogledu mjera smanjenja rizika i da je, s druge strane, CHMP u svojem izvješću o ocjeni naveo, kao što se to zahtijeva sudskom praksom, niz uvjerljivih razloga u prilog svojem zaključku da predložene mjere smanjenja rizika ne mogu ublažiti potencijalno neželjene učinke iloperidona.

132 Kao prvo, što se tiče prvih dviju kategorija predloženih mjera smanjenja rizika, koje se nazivaju „rutinskima”, a to su indikacije i upozorenja navedena u sažetku opisa svojstava lijeka i uputama, kao što je to Komisija pojasnila u odgovoru na tužbu, iz svih tih indikacija proizlazi da je, s obzirom na ozbiljnost utvrđenog rizika, isključena relevantnost „jednostavnih” mjera smanjenja rizika, kao što su upozorenja u sažetku opisa svojstava lijeka i uputama za uporabu.

- 133 Kao drugo, što se tiče mjera smanjenja rizika poput primjene genotipizacije, očito je da ju je CHMP u biti smatrao nedostatnom zbog dvaju glavnih razloga.
- 134 Prvo, CHMP je zaključio da bi genotipizacija mogla samo djelomično kontrolirati rizike nastale zbog izloženosti iloperidonu. Kao što je to Komisija objasnila u svojim pismenima, s obzirom na to da je utvrđeno da ta tvar ima aritmogeni potencijal koji se povećava ovisno o izloženosti, pokazalo se da je bolesnik izloženiji riziku od srčane aritmije, koja za njega može biti kobna, što je razina navedene tvari u krvi veća. Suprotno tomu, što se iloperidon brže metabolizira, to je taj rizik manji. Međutim, iz podataka podnesenih CHMP-u proizlazi da iloperidon u biti metaboliziraju dva enzima, odnosno citokrom P450 3A 4 (CYP3A 4) i citokrom P450 2D 6 (CYP2D 6), koji se mogu inhibirati u slučaju uzimanja lijekova. Međutim, genotipizacija u takvom slučaju ne omogućuje dovoljno pouzdano utvrđivanje bolesnika kod kojih uzimanje iloperidona uzrokuje velike rizike.
- 135 CHMP je tu analizu jasno iznio u svojem izvješću o ocjeni na sljedeći način:
- „Umnažanja C<sub>max</sub>-a množiteljem do 2,3 koja su zabilježena uz inhibiciju metabolizma nisu zanemariva i, štoviše, izražavaju prosječnu vrijednost; ona ne opisuju u kojoj bi se mjeri u određenih pojedinaca moglo pojaviti znatno veće povećanje C<sub>max</sub>-a iloperidona u prisutnosti snažnih inhibitora CYP3A 4 i CYP2D 6. To ovisi o aktivnosti manjih metaboličkih puteva iloperidona, koji bi itekako mogli biti iznimno promjenjivi. U okviru procjene rizika od [Torsades de Pointesa] uzrokovanih lijekom, prosječni učinak na populaciju manje je relevantan od najnepovoljnijeg scenarija. Ne postoji nijedan podatak na temelju kojeg bi se mogao odrediti vjerojatni učinak na koncentracije lijekova u bolesnika sa slabom aktivnošću manjih metaboličkih puteva iloperidona u prisutnosti slabih inhibitora CYP3A 4 i CYP2D 6.”
- 136 Drugo, čak i ako se izloženost iloperidonu može na zadovoljavajući način kontrolirati genotipizacijom, iz CHMP-ova izvješća o ocjeni proizlazi da se smatralo da, iako *a priori* postoji očita veza između produljenja QT intervala (a stoga i aritmogenog potencijala) i te izloženosti, potonja izloženost nije jedini čimbenik povezan s primjenom iloperidona koji bi mogao uzrokovati učinke kao što je Torsades de Pointes koji pak može uzrokovati smrt bolesnika. Drugim riječima, smatralo se da kontroliranje izloženosti iloperidonu, osobito primjenom genotipizacije, ne može prikladno ublažiti rizike povezane s uzimanjem tog lijeka.
- 137 CHMP je stoga u izvješću o ocjeni objasnio sljedeće:
- „Stručnjaci su naveli da je uzročno-posljedični lanac koji povezuje izloženost iloperidonu s događajima poput Torsade de Pointesa složen i uključuje određene nepoznate ili stohastične elemente koje je po definiciji vrlo teško kontrolirati u okviru bilo kakvog plana svođenja rizika na najmanju moguću mjeru koji treba provesti u kliničkom okruženju.”
- 138 Kao treće, što se tiče ocjene mjera smanjenja rizika poput provjere EKG-a, na nju se *mutatis mutandis* primjenjuju zaključci doneseni u pogledu primjene genotipizacije.
- 139 Naime, smatralo se da primjena te mjere smanjenja rizika na „T<sub>max</sub>”, koji se sastoji od procjene vremena proteklog do postizanja najveće koncentracije u plazmi, nije dovoljno djelotvorna s obzirom na određen broj unutarnjih čimbenika (povezanih sa svakim bolesnikom) i vanjskih čimbenika (povezanih s time je li u predmetnim kliničkim okruženjima dostupan kardiolog kako bi se osiguralo praćenje bolesnika koji boluju od shizofrenije).
- 140 Što se tiče upotrebe EKG-a u početnoj fazi, odnosno u fazi u kojoj je predviđeno propisivanje iloperidona, CHMP je istaknuo da ona nužno ne omogućuje dobivanje pouzdanih informacija o QT intervalu bolesnika. U CHMP-ovu izvješću o ocjeni tako se navodi da se „ne može prihvatiti prijedlog

kojim se prag kontraindikacije [iloperidona] nastoji smanjiti na temelju QT intervala u početnoj fazi kao referentne vrijednosti zbog toga što je ta mjera varijabilna kod istog subjekta u okviru dotične populacije.”

- 141 Drugim riječima, CHMP smatra da je očito, s obzirom na to da vrijednosti prikupljene putem EKG-a znatno variraju među pojedincima te su stoga nepredvidljive, da EKG praćenje nije potpuno zadovoljavajuća mjera za kontrolu učinaka uzimanja iloperidona. Stoga je očito da nije moguće utvrditi vrijednost koja bi mogla poslužiti kao upozorenje dotičnim zdravstvenim stručnjacima. Konačno, CHMP smatra da je stoga trebalo sumnjati u pouzdanost upotrebe tog instrumenta kao sredstva za kontrolu rizika koje predstavlja iloperidon.
- 142 Kao četvrto, što se tiče prijedloga o primjeni iloperidona u „drugoj liniji liječenja”, odnosno u slučaju u kojem liječenje bolesnika drugim lijekom nije zadovoljavajuće, valja ispitati, s obzirom na prethodna razmatranja, postoji li razumljiva veza između znanstvenih utvrđenja podnesenih EMA-i i negativne preporuke o kojoj je riječ u ovom slučaju.
- 143 U tom pogledu iz spisa podnesenog Općem sudu proizlazi da je tužitelj nakon negativnog mišljenja koje je CHMP donio 20. srpnja 2017. i u prilog svojem zahtjevu za preispitivanje predložio da se iloperidon „indicira za drugu liniju liječenja shizofrenije u odraslih”.
- 144 Tužitelj je u tom pogledu razlikovao dvije potkategorije ukupne populacije za koje je namjeravao dokazati pozitivan odnos rizika i koristi iloperidona, odnosno, prvo, bolesnike koji boluju od shizofrenije čije se stanje stabiliziralo i, drugo, bolesnike u stanju akutne krize koje se nije moglo u potpunosti stabilizirati drugim lijekom zbog problema podnošljivosti.
- 145 Međutim, odnos rizika i koristi smatrao se negativnim s obzirom na razloge za ozbiljnu zabrinutost koji su postojali u pogledu tih dviju podpopulacija (kao što su postojali i u pogledu ukupne populacije). U CHMP-ovu izvješću o ocjeni u tom se pogledu uspostavlja razumljiva veza između medicinskih ili znanstvenih utvrđenja i zaključaka iz tog izvješća u pogledu primjene iloperidona u drugoj liniji liječenja.
- 146 Iako, kao što to stranke suglasno priznaju, danas i dalje postoje neispunjene medicinske potrebe bolesnika koji boluju od shizofrenije, osobito onih koji boluju od akatizije, to se odnosi, u skladu s podacima podnesenima tijekom postupka preispitivanja o kojemu je riječ u ovom slučaju, na bolesnike koji bi trebali imati pristup lijeku s nikakvom ili gotovo nikakvom razinom sklonosti uzrokovanju takvog poremećaja. Međutim, to nije slučaj iloperidona koji, kao što je to CHMP naveo u svojem izvješću o ocjeni, ima „nisku, ali ne i iznimno nisku razinu sklonosti uzrokovanju ekstrapiramidalnih simptoma u širokom smislu”.
- 147 Kao peto i posljednje, što se tiče tvrdnje da CHMP nije iznio razloge koji bi objasnili zašto predložene mjere smanjenja rizika, razmatrane zajedno, a ne zasebno, nisu dostatne za upravljanje rizicima za sigurnost koje predstavlja iloperidon, ona nije osnovana.
- 148 U tom pogledu valja podsjetiti da se u CHMP-ovu mišljenju navodi da se, „[u] skladu sa složenim uzročno-posljedičnim lancem koji povezuje izloženost iloperidonu s događajima poput Torsade de Pointesa, uključujući i nepoznate i stohastične elemente i elemente podložne nepredvidivoj varijabilnosti, smatra [...] da predložene [mjere smanjenja rizika] ne bi prikladno riješile rizike utvrđene u kliničkim ispitivanjima”.

149 Kao što to također proizlazi iz stajališta *ad hoc* skupine od 30. listopada 2017., zaključeno je da bi, neovisno o načinu kombinacije mjera smanjenja rizika, određeni broj bolesnika bio izložen znatnom riziku za sigurnost koji je osobito povezan s razvojem Torsades de Pointesa. Ta je skupina, među ostalim, istaknula sljedeće:

„[S]tručnjaci su naveli da je uzročno-posljedični lanac koji povezuje izloženost iloperidonu s događajima poput Torsade de Pointesa složen i uključuje nepoznate ili stohastične elemente koje je po definiciji vrlo teško kontrolirati u okviru bilo kakvog plana svodenja rizika na najmanju moguću mjeru koji treba provesti u kliničkom okruženju. S obzirom na ta razmatranja i dostupne podatke, stručnjaci su većinom glasova zaključili da nije moguće osmisliti skup [mjera smanjenja rizika] koje bi omogućile prikladno rješavanje utvrđenih rizika i da bi predložene mjere u konačnici stvorile pogrešan dojam sigurnosti.”

150 S obzirom na sva ta razmatranja, valja smatrati da zaključak prema kojem mjere smanjenja rizika koje je tužitelj predložio radi izdavanja OSP-a za iloperidon nisu dostatne nije zahvaćen nepostojanjem obrazloženja ni očitim pogreškama u ocjeni.

– *Prigovor koji se temelji na povredi načela proporcionalnosti*

151 Tužitelj tvrdi da je ocjena predloženih mjera smanjenja rizika protivna načelu proporcionalnosti. Tvrdi da potpuno odbijanje tih mjera smanjenja rizika, a stoga i odbijanje izdavanja OSP-a, prekoračuje ono što je nužno za ostvarivanje cilja ravnoteže između rizika i koristi. To odbijanje ne čini najmanje ograničavajuću mjeru za dostatno svodenje rizika povezanih s iloperidonom na najmanju moguću mjeru. Prema tužiteljevu mišljenju, CHMP je mogao odrediti ostvarive mjere smanjenja rizika kako bi se iloperidon propisivao i primjenjivao na način kojim se upravlja rizicima i jamči prihvatljiva razina sigurnosti.

152 Prema ustaljenoj sudskoj praksi, načelo proporcionalnosti, koje je sada navedeno u članku 5. UEU-a, zahtijeva da su akti institucija Unije sposobni ostvariti legitimne ciljeve koji se nastoje postići predmetnim zakonodavstvom i da ne prelaze granice onoga što je nužno za postizanje tih ciljeva, pri čemu, u slučaju kada postoji izbor između više prikladnih mjera, valja upotrijebiti najmanje ograničavajuću, a uzrokovane nepovoljnosti ne smiju biti neproporcionalne u odnosu na ciljeve koji se žele postići (vidjeti presudu od 4. svibnja 2016., Pillbox 38, C-477/14, EU:C:2016:324, t. 48. i navedenu sudsku praksu).

153 U području poput onoga o kojem je riječ u ovom postupku, u kojem je predmetno javno tijelo pozvano provoditi složene procjene, na zakonitost takve mjere može utjecati samo očita neprikladnost mjere koja je donesena u tom području s obzirom na cilj koji nadležne institucije nastoje postići (vidjeti u tom smislu presude od 4. svibnja 2016., Pillbox 38, C-477/14, EU:C:2016:324, t. 49. i navedenu sudsku praksu i od 16. ožujka 2016., Dextro Energy/Komisija, T-100/15, EU:T:2016:150, t. 80. i navedenu sudsku praksu).

154 Kako bi se ocijenilo poštuje li se načelo proporcionalnosti u području javnog zdravlja, treba voditi računa o činjenici da su zdravlje i život ljudi na prvom mjestu među dobrima i interesima koje UFEU štiti (vidjeti u tom smislu presudu od 19. travnja 2012., Artegodan/Komisija, C-221/10 P, EU:C:2012:216, t. 99. i navedenu sudsku praksu; vidjeti također po analogiji, što se tiče toga poštuju li države članice to načelo u području javnog zdravlja, presudu od 8. lipnja 2017., Medisanus, C-296/15, EU:C:2017:431, t. 82. i navedenu sudsku praksu).

155 Opći sud je presudio da se, uzimajući u obzir upravo isključivost kriterija sigurnosti, djelotvornosti i kakvoće koji su propisani u okviru sustava Unije za usklađivanje izdavanja OSP-ova za lijekove i upravljanje njima, proporcionalnost mjere obustave ili opoziva OSP-a ocjenjuje isključivo s obzirom na te kriterije. Iz toga slijedi da su relevantni interesi u okviru nadzora proporcionalnosti istovjetni

interesima povezanim sa zaštitom javnog zdravlja, koji se uzimaju u obzir pri primjeni relevantnog zakonodavstva (vidjeti u tom smislu presudu od 3. ožujka 2010., *Artegodan/Komisija*, T-429/05, EU:T:2010:60, t. 128.).

- 156 U ovom je slučaju očito da se tužiteljeva argumentacija u biti podudara s argumentacijom koja je ispitana u točkama 125. do 150. ove presude u okviru razmatranja koja se odnose na ispitivanje prvog prigovora drugog tužbenog razloga, prema kojoj je CHMP počinio očite pogreške u ocjeni pri ispitivanju mjera smanjenja rizika koje su predložene za rješavanje problema sigurnosti povezanih s iloperidonom.
- 157 Budući da se smatralo da te mjere smanjenja rizika, neovisno o tome razmatraju li se zasebno ili zajedno, nisu dostatne da bi se zaključilo da postoji pozitivan odnos rizika i koristi, CHMP je neizbježno morao donijeti nepovoljno mišljenje u pogledu OSP-a za taj lijek. Drugim riječima, s obzirom na to da za lijek s negativnim odnosom rizika i koristi ne postoji manje ograničavajuća alternativa od odbijanja zahtjeva za izdavanje OSP-a za taj lijek, ne može se tvrditi da je odbijanje OSP-a, koje je sadržano u pobijanoj odluci, očito neproporcionalno.

– *Prigovor koji se temelji na povredi načela jednakog postupanja*

- 158 Tužitelj smatra da je CHMP povrijedio načelo jednakog postupanja jer je na mjere smanjenja rizika koje su predložene za iloperidon primijenio drukčiji pristup od onog koji se primjenjuje na analizu predloženih mjera smanjenja rizika za druge lijekove namijenjene liječenju shizofrenije. Što se osobito tiče sertindola, EKG praćenje i druga linija liječenja prihvaćeni su kao mjere smanjenja rizika. Isto tako, umjesto da odbije izdavanje OSP-a za kariprazin, CHMP je prihvatio da se problemi sigurnosti koji su utvrđeni za taj lijek navedu u informacijama o proizvodu i njegovim specifikacijama.
- 159 U tom je pogledu već ustaljeno da načelo jednakog postupanja zahtijeva da se u usporedivim situacijama ne postupa na različit način i da se u različitim situacijama ne postupa na jednak način, osim ako je takvo razlikovanje objektivno opravdano (vidjeti presude od 29. travnja 2004., *Novartis Pharmaceuticals*, C-106/01, EU:C:2004:245, t. 69. i navedenu sudsku praksu; od 4. svibnja 2016., *Pillbox 38*, C-477/14, EU:C:2016:324, t. 35. i navedenu sudsku praksu i od 9. rujna 2010., *CSL Behring/Komisija i EMA*, T-264/07, EU:T:2010:371, t. 113. i navedenu sudsku praksu).
- 160 Međutim, u ovom slučaju, s obzirom na to da su znanstveni podaci o sigurnosti lijekova različiti, ne može biti riječ o usporedivim situacijama.
- 161 Konkretno, što se tiče podataka o produljenju QT intervala, a stoga i aritmogenom potencijalu iloperidona, koji su u središtu ocjene odnosa rizika i koristi o kojoj je riječ u ovom slučaju, iz podataka dostavljenih Komisiji, odnosno podataka koje tužitelj nije stvarno osporavao, proizlazi da se znanstveni zaključci razlikuju od onih donesenih u pogledu kariprazina i sertindola. Što se osobito tiče sertindola, Komisija je pojasnila da je na temelju podnesenih podataka bilo moguće isključiti postojanje pokazatelja Torsades de Pointesa, što nije bio slučaj pri ocjeni iloperidona. Što se tiče usporedivosti znanstvenih ocjena u pogledu kariprazina odnosno iloperidona, Komisija je navela razloge zbog kojih postoje različiti ciljevi u pogledu rezultata analiza koje se odnose na produljenje QT intervala s obzirom na pravove sigurnosti utvrđene u smjernicama za QT.
- 162 Naime, kao što to proizlazi iz CHMP-ova izvješća o ocjeni, čini se da su se stručnjaci s kojima se savjetovalo složili da kod iloperidona postoji značajan aritmogeni potencijal zbog produljenja QT intervala, dok to nije bio slučaj kod kariprazina i sertindola.
- 163 Usto, u odgovoru na pisano pitanje koje je Opći sud postavio na temelju mjera upravljanja postupkom, Komisija je pojasnila da se sertindol, čiji se odnos rizika i koristi nakon obustave OSP-a koji se na njega odnosi nije ponovno ocjenjivao od 2002., ne nalazi ni u jednom lijeku koji je od tog datuma odobren u

skladu s centraliziranim postupkom. U odgovoru na pitanje postavljeno na raspravi, potvrđeno je da su parametri koji su se u prošlosti uzeli u obzir u ocjeni aritmogenog potencijala određenih tvari bili manje zahtjevni od onih koji su trenutačno primjenjivi i da se regulatorni kontekst koji je primjenjiv u tom području razvio od 1997.

164 Iz svih tih razmatranja proizlazi da tužiteljeva tvrdnja o navodnoj povredi načela jednakog postupanja nije osnovana i da je treba odbiti.

165 Stoga drugi tužbeni razlog valja odbiti.

*Treći tužbeni razlog, koji se temelji na tome da je ocjena posljedica kasnijeg početka djelovanja iloperidona zahvaćena nepostojanjem obrazloženja i povredom načela proporcionalnosti navedenog u članku 5. stavcima 1. i 4. UEU-a*

166 Tužitelj tvrdi da je ocjena posljedica kasnijeg početka djelovanja iloperidona, koja je suštinski nedosljedna, zahvaćena nepostojanjem obrazloženja i povredom načela proporcionalnosti. Ističe da, s obzirom na to da je taj kasniji početak djelovanja razlog za „znatnu zabrinutost” u liječenju akutne egzacerbacije shizofrenije, a stoga i dodatan razlog za odbijanje OSP-a za taj lijek, CHMP nije uzeo u obzir tri ključne okolnosti. Kao prvo, iz smjernica o kliničkom ispitivanju lijekova, uključujući pripravke s produljenim oslobađanjem u liječenju shizofrenije (*guideline on clinical investigation of medicinal products, including depot preparations in the treatment of schizophrenia*), koje je EMA objavila 20. rujna 2012. (EMA/CHMP/40072/2010 Rev. 1), u kojima se navodi da se kratkoročna djelotvornost lijeka može utvrditi kliničkim ispitivanjem u trajanju od šest tjedana, proizlazi da nije nužno dokazati neposrednu djelotvornost da bi se potvrdila djelotvornost lijekova namijenjenih liječenju te bolesti. Kao drugo, što se tiče liječenja kronične bolesti, početak djelovanja lijeka namijenjenog liječenju ne mora imati ključnu ulogu, osobito ako je on propisan u drugoj liniji liječenja, odnosno ako se primjena drugih lijekova pokazala nedjelotvornom ili je bolesnici nisu podnosili. Kao treće, CHMP je sâm u svojem izvješću o ocjeni priznao da se kasniji početak djelovanja „ne smatra sam po sebi preprekom” za odobravanje iloperidona. CHMP je tako smatrao da taj početak djelovanja ograničava samo kliničke situacije u kojima bi se mogla predvidjeti primjena tog lijeka.

167 Opći sud podsjeća da je CHMP, kao što to proizlazi iz njegova mišljenja (vidjeti točku 16. ove presude), zaključio da je kasniji početak djelovanja iloperidona razlog za „znatnu zabrinutost u liječenju akutne egzacerbacije shizofrenije”.

168 Kao prvo, što se tiče tvrdnje da su ti zaključci proturječni i stoga zahvaćeni nepostojanjem obrazloženja, ona se temelji na pristranom tumačenju CHMP-ova mišljenja i izvješća o ocjeni.

169 Točno je da je CHMP u svojem izvješću o ocjeni istaknuo da se „[p]riznati kasniji početak djelovanja ne smatra sam po sebi preprekom za odobravanje iloperidona”.

170 To ipak ne znači da taj početak djelovanja ne može utjecati na odnos rizika i koristi određenog lijeka.

171 U ovom je slučaju CHMP u svojem izvješću o ocjeni smatrao da bi kasniji početak djelovanja iloperidona mogao biti od kliničke važnosti u liječenju akutne egzacerbacije shizofrenije, odnosno u liječenju bolesnika iz druge utvrđene podpopulacije. To utvrđenje u okolnostima ovog slučaja može potvrditi postojanje negativnog odnosa rizika i koristi.



172 Stoga je CHMP u svojem izvješću o ocjeni naveo sljedeće:

„Iloperidon ima ograničenu djelotvornost. Osim toga, dokazano je da lijek ima kasniji početak djelovanja, što je razlog za znatnu zabrinutost u liječenju akutne egzacerbacije shizofrenije. Stoga, uzimajući u obzir ukupnu sigurnost i profil djelotvornosti iloperidona, ne može se utvrditi postojanje populacije bolesnika u kojoj korist lijeka nadmašuje razloge za ozbiljnu zabrinutost.

173 Kao drugo, nije uvjerljiva ni tvrdnja da je CHMP povrijedio načelo proporcionalnosti jer nije odobrio, pa čak ni predvidio ograničenu indikaciju za iloperidon.

174 U tom pogledu valja podsjetiti da načelo proporcionalnosti zahtijeva da akti institucija Unije ne prelaze granice onoga što je prikladno i nužno za ostvarenje legitimnih ciljeva koji se nastoje postići predmetnim zakonodavstvom, pri čemu, u slučaju kada postoji izbor između više prikladnih mjera, valja upotrijebiti najmanje ograničavajuću, a uzrokovane nepovoljnosti ne smiju biti neproporcionalne u odnosu na ciljeve koji se žele postići (vidjeti sudsku praksu navedenu u točki 152. ove presude).

175 Konkretno, što se tiče pitanja treba li prihvatiti zahtjev za izdavanje OSP-a za neki lijek, odnos rizika i koristi tog lijeka nalazi se u središtu ispitivanja tog zahtjeva koje provode nadležna tijela. Ako se donese zaključak da postoji negativan odnos rizika i koristi, zahtjev za izdavanje OSP-a treba odbiti. Kao što je to navela Komisija, propisivanje takvog lijeka treba spriječiti te se stoga ne može prepustiti diskreciji zdravstvenih stručnjaka.

176 Stoga se CHMP-u, s obzirom na to da je izdao nepovoljno mišljenje u pogledu odnosa rizika i koristi iloperidona, ne može valjano prigovoriti da je povrijedio načelo proporcionalnosti time što je odbio izdati „ograničeni” OSP za taj lijek jer takav OSP ne čini „manje ograničavajuću” i „prikladnu” mjeru koja bi se mogla predvidjeti radi ostvarivanja postavljenih ciljeva.

177 Iz svih tih razmatranja proizlazi da zaključci koji su doneseni u pogledu posljedica početka djelovanja iloperidona nisu zahvaćeni nepostojanjem obrazloženja niti su protivni načelu proporcionalnosti.

178 Stoga se treći tužbeni razlog ne može prihvatiti te ga treba odbiti kao neosnovanog.

*Četvrti tužbeni razlog, koji se temelji na tome da se zahtjevom za utvrđivanje postojanja populacije bolesnika u kojoj bi iloperidon postigao bolje rezultate od drugih lijekova povređuju načela dodjeljivanja i proporcionalnosti (navedena u članku 5. stavcima 1. do 3. UEU-a), članak 12. i članak 81. stavak 2. Uredbe br. 726/2004, kao i načelo jednakog postupanja*

179 Tužitelj u biti tvrdi da pobijana odluka, time što od njega traži dokazivanje „superiornosti” iloperidona u odnosu na druge lijekove u drugoj liniji liječenja shizofrenije, povređuje načelo dodjeljivanja, načelo supsidijarnosti, načelo jednakog postupanja, kao i članak 12. i članak 81. stavak 2. Uredbe br. 726/2004 jer se u potonjim odredbama utvrđuju točni razlozi zbog kojih se zahtjev za izdavanje OSP-a može odbiti.

180 Kao prvo, tužitelj tvrdi da je CHMP, time što od njega zahtijeva takvo dokazivanje, osobito „utvrđivanjem populacije” za koju iloperidon ima jedinstvene koristi u odnosu na druge lijekove namijenjene liječenju shizofrenije, pa čak i u odnosu na sve lijekove koji su trenutačno dostupni, postavio i primijenio dodatni uvjet za odobrenje. Tužitelj ističe da je, iako je tijekom postupka preispitivanja istaknuo da je taj uvjet protivan pravu Unije, CHMP taj uvjet zadržao i primijenio u svojem izvješću o ocjeni. Stoga je potonji odbor povrijedio načela dodjeljivanja i supsidijarnosti, kao i odredbe članka 12. stavka 1. i članka 81. stavka 2. Uredbe br. 726/2004, prema kojima se OSP može odbiti samo ako podnositelj zahtjeva nije valjano ili dostatno dokazao kakvoću, neškodljivost ili djelotvornost lijeka.

- 181 Kao drugo, tužitelj smatra da pobijana odluka, time što u području lijekova druge generacije namijenjenih liječenju shizofrenije prvi put propisuje dodatne uvjete za izdavanje OSP-a za iloperidon, povređuje načelo jednakog postupanja. Prema tužiteljevu mišljenju, CHMP dosad u okviru ocjene takvih lijekova nikad nije zahtijevao da oni imaju bolje rezultate u pogledu, među ostalim, podnošljivosti i terapijske djelotvornosti.
- 182 Komisija osporava tužiteljeve argumente i zahtijeva da se ovaj tužbeni razlog odbije.
- 183 U ovom slučaju valja utvrditi da se argumentacija koju je tužitelj iznio u prilog ovom tužbenom razlogu temelji na pogrešnoj pretpostavci da je CHMP propisao uvjet za izdavanje OSP-a koji nije predviđen primjenjivim pravom, odnosno dokazivanje superiornosti iloperidona u odnosu na druge lijekove namijenjene liječenju simptoma shizofrenije.
- 184 Naime, iz pamnog čitanja razloga na kojima se temelji pobijana odluka, osobito CHMP-ova izvješća o ocjeni, jasno proizlazi da je CHMP zapravo u odgovoru na tužiteljevu argumentaciju prema kojoj iloperidon ispunjava „neispunjenu medicinsku potrebu” – u dijelu u kojem je taj lijek namijenjen osobama koje boluju od poremećaja za koji ne postoji potpuno zadovoljavajuća metoda liječenja – odlučio provesti usporedno ispitivanje koristi koje taj lijek u terapijskom smislu ima u odnosu na druge lijekove namijenjene liječenju simptoma shizofrenije druge generacije koji su trenutačno u prometu. Konkretno, od CHMP-a se tražilo da pojašni predstavlja li iloperidon, i u kojoj mjeri, u odnosu na druge trenutačno dostupne lijekove, manji rizik od uzrokovanja ekstrapiramidalnih učinaka, među kojima je i akatizija.
- 185 Stoga nisu osnovani ni prigovori koji se temelje na povredi načelâ dodjeljivanja i supsidijarnosti ni prigovori koji se temelje na povredi odredbi Uredbe br. 726/2004. Kao što je to pravilno istaknula Komisija, razlog zbog kojeg CHMP nije preporučio izdavanje OSP-a za iloperidon temelji se na njegovu negativnom odnosu rizika i koristi, a ne, kao što to tvrdi tužitelj, na rezultatu usporedbe te tvari s odobrenim lijekovima.
- 186 Što se tiče tvrdnje da se ocjena iloperidona koju je proveo CHMP pokazala protivnom načelu jednakog postupanja i puno zahtjevnijom od ocjena koje se odnose na druge lijekove namijenjene liječenju shizofrenije, ni ona nije uvjerljiva.
- 187 U tom pogledu valja istaknuti, s obzirom na ono što je navedeno u okviru ispitivanja trećeg tužbenog razloga (vidjeti točku 160. ove presude), da, s obzirom na to da su znanstveni podaci o sigurnosti lijekova različiti, ne može biti riječ o usporedivim situacijama.
- 188 To vrijedi tim više što predmetni lijekovi pripadaju različitim terapijskim skupinama s obzirom na to da se relevantna znanstvena razmatranja u svrhu ocjene sigurnosti i djelotvornosti po definiciji razlikuju u različitim skupinama bolesti. Konkretno, kao što je to navela Komisija, a da joj tužitelj pritom nije proturječio, iloperidon i cisaprid pripadaju različitim terapijskim skupinama. Iloperidon je antipsihotik koji spada u terapijsko područje poremećaja živčanog sustava. Suprotno tomu, cisaprid je lijek namijenjen poremećajima probavnog trakta i metabolizma.
- 189 U svakom slučaju, čak i ako se pokaže da su tijela nadležna za ocjenu odnosa rizika i koristi lijeka u okviru zahtjeva za izdavanje OSP-a koji je podnesen u skladu s centraliziranim postupkom bila manje stroga pri utvrđivanju rizika koje predstavljaju drugi lijekovi, to ne može poslužiti kao argument za opravdavanje izdavanja OSP-a. Naime, ocjena djelotvornosti, sigurnosti i neškodljivosti lijeka treba se temeljiti na objektivnom ispitivanju znanstvenih analiza podnesenih u prilog zahtjevu za izdavanje OSP-a, a ne na usporednom ispitivanju ocjena koje provode ta tijela. Osim toga, valja utvrditi da predmetni lijek ima koristi u području djelotvornosti i sigurnosti koje opravdavaju pozitivan odnos rizika i koristi.
- 190 S obzirom na prethodno navedeno, četvrti tužbeni razlog valja odbiti kao neosnovan.

*Peti tužbeni razlog, koji se temelji na tome da je ukupna ocjena odnosa rizika i koristi iloperidona nedostatno obrazložena i da je u svakom slučaju očito pogrešna*

- 191 Tužitelj u biti tvrdi da je ukupna ocjena odnosa rizika i koristi iloperidona koju je proveo CHMP nedostatno obrazložena i da je u svakom slučaju očito pogrešna. Naime, iako se pogreške i nepostojanja obrazložena koje je tužitelj istaknuo u okviru prvih četiriju tužbenih razloga iz ovog postupka ne mogu zasebno smatrati očitima, oni su, razmatrani zajedno, doveli do precjenjivanja rizika i podcjenjivanja nedvojbenih koristi iloperidona (odnosno blage akatizije i smanjenja razine relapsa), a stoga i do zaključka o negativnom odnosu rizika i koristi. Tužitelj tvrdi da CHMP, osim tih koristi, nije uzeo u obzir činjenicu da je shizofrenija teška bolest i važnost neispunjenih potreba dotičnih bolesnika.
- 192 Komisija zahtijeva da se ovaj tužbeni razlog odbije.
- 193 Valja istaknuti da tužitelj ovim tužbenim razlogom u biti ne dodaje ništa novo onomu što je istaknuto u okviru prvih četiriju tužbenih razloga. Naime, tužitelj je samo istaknuo da se čini da CHMP nije uzeo u obzir ozbiljnost bolesti shizofrenije, važnost neispunjenih potreba i koristi koje iloperidon predstavlja za liječenje njezinih simptoma (odnosno blage akatizije i smanjenja razine relapsa). Iz toga zaključuje da su ti elementi razumno trebali navesti CHMP na to da preporuči izdavanje OSP-a za taj lijek.
- 194 U tom pogledu valja podsjetiti da se odluka o eventualnom odobrenju stavljanja lijeka u promet treba temeljiti na zahtjevnom ispitivanju kakvoće, sigurnosti i djelotvornosti tog lijeka, koje se pak u načelu treba temeljiti na objektivnoj ocjeni njegovih vjerojatnih učinaka s obzirom na znanstvene podatke koje su podnijeli podnositelji zahtjeva za izdavanje OSP-a. Naime, utvrđeno je da zahtjevima javnog zdravlja treba pridati temeljnu važnost (vidjeti osobito točke 45. i 46. ove presude).
- 195 U ovom slučaju, iako je doista nesporno da u farmakološkim liječenjima koja su trenutačno dostupna za liječenje simptoma shizofrenije i dalje postoji velika medicinska potreba, tijela zadužena za ispitivanje zahtjeva za izdavanje OSP-a koji su im podneseni ne mogu na temelju toga, prilikom ispitivanja odnosa rizika i koristi predmetnog lijeka, biti manje zahtjevni u pogledu parametara koje treba uzeti u obzir u ocjeni sigurnosti tog lijeka.
- 196 Iz prethodno navedenog proizlazi da peti tužbeni razlog treba odbiti, a stoga i tužbu u cijelosti.

### **Troškovi**

- 197 U skladu s člankom 134. stavkom 1. Poslovnika, stranka koja ne uspije u postupku dužna je, na zahtjev protivne stranke, snositi troškove. Budući da tužitelj nije uspio u postupku, valja mu naložiti snošenje troškova, sukladno Komisijinu zahtjevu.

Slijedom navedenog,

OPĆI SUD (šesto vijeće)

proglašava i presuđuje:

- 1. Tužba se odbija.**
- 2. Društvu Vanda Pharmaceuticals Ltd nalaže se snošenje troškova.**

Spielmann

Csehi

Spineanu-Matei

Objavljeno na javnoj raspravi u Luxembourggu 19. prosinca 2019.

Tajnik  
E. Coulon

Vršitelj dužnosti predsjednika

## Sadržaj

Okolnosti spora .....	1
Postupak i zahtjevi stranaka .....	3
Pravo .....	4
Dopuštenost .....	4
Meritum .....	6
Uvodna razmatranja o prirodi i doseg sudskog nadzora .....	6
– Podsjetnik na glavna obilježja centraliziranog postupka izdavanja OSP-a za lijekove, kako je uređen Uredbom br. 726/2004 .....	6
– Opseg i doseg sudskog nadzora .....	8
Prvi tužbeni razlog, koji se temelji na tome da je ocjena rizika aritmogenog potencijala iloperidona zahvaćena nepostojanjem obrazloženja, očitom pogreškom u ocjeni i povredom načela jednakog postupanja .....	9
– Poštovanje obveze obrazlaganja .....	10
– Tvrdnja da procjena rizika koje predstavlja iloperidon nije u skladu sa smjernicama o produljenju QT/QTc intervala .....	11
– Tvrdnja da CHMP-ovo izvješće o ocjeni nije u skladu s trenutačnom praksom EMA-e jer se u njemu nije uzelo u obzir pozitivno iskustvo nakon stavljanja iloperidona u promet .....	14
– Tvrdnja da su na CHMP neprimjereno utjecale primjedbe <i>ad hoc</i> stručne skupine od 30. listopada 2017. ....	16
Drugi tužbeni razlog, koji se temelji na tome da je ocjena mjera smanjenja rizika koje su predložene za iloperidon zahvaćena nepostojanjem obrazloženja, očitom pogreškom u ocjeni, kao i povredom načela proporcionalnosti, navedenog u članku 5. stavcima 1. i 4. UEU-a, i načela jednakog postupanja .....	17
– Prigovor prema kojem je ocjena mjera smanjenja rizika zahvaćena povredom obveze obrazlaganja i očitim pogreškama u ocjeni .....	18
– Prigovor koji se temelji na povredi načela proporcionalnosti .....	22
– Prigovor koji se temelji na povredi načela jednakog postupanja .....	23
Treći tužbeni razlog, koji se temelji na tome da je ocjena posljedica kasnijeg početka djelovanja iloperidona zahvaćena nepostojanjem obrazloženja i povredom načela proporcionalnosti navedenog u članku 5. stavcima 1. i 4. UEU-a .....	24
Četvrti tužbeni razlog, koji se temelji na tome da se zahtjevom za utvrđivanje postojanja populacije bolesnika u kojoj bi iloperidon postigao bolje rezultate od drugih lijekova povređuju načela dodjeljivanja i proporcionalnosti (navedena u članku 5. stavcima 1. do 3. UEU-a), članak 12. i članak 81. stavak 2. Uredbe br. 726/2004, kao i načelo jednakog postupanja .....	25

Peti tužbeni razlog, koji se temelji na tome da je ukupna ocjena odnosa rizika i koristi iloperidona nedostatan obrazložena i da je u svakom slučaju očito pogrešna .....	27
Troškovi .....	27