



Raccolta della giurisprudenza

SENTENZA DEL TRIBUNALE (Quarta Sezione)

19 settembre 2019*

«Medicinali per uso umano – Sospensione dell’autorizzazione all’immissione in commercio di agenti di contrasto per uso umano a base di gadolinio – Articoli 31 e 116 della direttiva 2001/83/CE – Principio di precauzione – Parità di trattamento – Proporzionalità – Imparzialità»

Nella causa T-783/17,

GE Healthcare A/S, con sede in Oslo (Norvegia), rappresentata da D. Scannell, barrister, G. Castle e S. Oryszczuk, solicitors,

ricorrente,

contro

Commissione europea, rappresentata da M. Wilderspin e A. Sipos, in qualità di agenti,

convenuta,

avente ad oggetto una domanda fondata sull’articolo 263 TFUE e diretta all’annullamento della decisione di esecuzione C(2017) 7941 final della Commissione, del 23 novembre 2017, riguardante, nel quadro dell’articolo 31 della direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano (GU 2001, L 311, pag. 67), le autorizzazioni all’immissione in commercio di agenti di contrasto per uso umano a base di gadolinio contenenti una o più delle sostanze attive «acido gadobenico, gadobutrolo, gadodiamide, acido gadopentetico, acido gadoterico, gadoteridolo, gadoversetamide e acido gadossetico», nella parte in cui tale decisione riguarda l’omniscan,

IL TRIBUNALE (Quarta Sezione),

composto da H. Kanninen, presidente, L. Calvo-Sotelo Ibáñez-Martín (relatore) e I. Reine, giudici,

cancelliere: P. Cullen, amministratore

vista la fase scritta del procedimento e in seguito all’udienza del 29 gennaio 2019,

ha pronunciato la seguente

* Lingua processuale: l’inglese.

Sentenza

I. Fatti

- 1 La ricorrente, GE Healthcare A/S, è una società controllata norvegese interamente detenuta dalla GE Healthcare Inc. Essa fa parte del gruppo di società GE Healthcare, attivo in diverse attività mediche e farmaceutiche in tutto il mondo.
- 2 La ricorrente è il fabbricante dell'omniscan (gadodiamide) ed è titolare delle autorizzazioni all'immissione in commercio (in prosieguo: le «AIC») di tale prodotto in quindici Stati membri.
- 3 L'omniscan è un prodotto di contrasto a struttura lineare a base di gadolinio (in prosieguo: il «gadolinio lineare»), diversamente dai prodotti di contrasto sempre a base di gadolinio, ma a struttura macrociclica (in prosieguo: il «gadolinio macrociclico»). Viene somministrato per via endovenosa e viene utilizzato come intensificatore di contrasto, al fine di migliorare le immagini ottenute dalla risonanza magnetica per immagini (in prosieguo: la «RMI») e dall'angiografia con risonanza magnetica. I mezzi di contrasto a base di gadolinio consentono di migliorare la visualizzazione dei tumori e delle lesioni nei pazienti e di ottimizzare la precisione della diagnosi di malattie croniche come il cancro e le malattie cardiache. Essi sono classificati tra i medicinali.
- 4 Nel corso del 2010, il comitato per i medicinali per uso umano (in prosieguo: il «CHMP») ha riscontrato l'esistenza di un nesso tra i mezzi di contrasto a base di gadolinio e la fibrosi sistemica nefrogenica nei pazienti affetti da insufficienza renale grave. Tale riscontro ha portato all'adozione di misure di gestione di detto rischio. Queste misure includono avvertenze contenute nelle informazioni sul prodotto, restrizioni dell'uso nei pazienti affetti da insufficienza renale e una controindicazione nei pazienti con insufficienza renale grave o acuta.
- 5 Il 14 gennaio 2016 è stata svolta una valutazione congiunta di documenti che raccolgono e analizzano gli effetti avversi provocati dai medicinali, altresì denominati rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (in prosieguo: i «PSUR»). In occasione di tale valutazione dei PSUR, dedicata ai mezzi di contrasto a base di gadolinio, il comitato per la valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (in prosieguo: il «PRAC») ha osservato che alcune pubblicazioni menzionavano una ritenzione del gadolinio nel corpo umano, in particolare nel cervello, ma che fino ad allora non era stata individuata alcuna conseguenza clinica di tale ritenzione. In tale fase, il PRAC ha ritenuto che il rapporto rischi/benefici dell'omniscan restasse positivo. Tuttavia, il PRAC ha raccomandato di aggiungere l'accumulo e la ritenzione del gadolinio nel cervello nel piano di gestione dei rischi e di precisarvi che il significato clinico di tale ritenzione era un'informazione mancante. Infine, il PRAC ha suggerito che tale accumulo e le sue conseguenze cliniche fossero esaminate approfonditamente.
- 6 Il 9 marzo 2016 la Commissione europea ha dato l'impulso per l'adizione prevista dall'articolo 31 della direttiva 2001/83, con la motivazione che un riesame dei mezzi di contrasto a base di gadolinio avrebbe dovuto consentire una valutazione più approfondita delle prove del loro accumulo nel cervello. La Commissione ha aggiunto che un esame siffatto avrebbe dovuto altresì consentire una rivalutazione del rapporto rischi/benefici di tali agenti, al fine di determinare se le AIC dovevano essere mantenute, modificate, sospese o revocate.
- 7 L'articolo 31, paragrafo 1, primo comma, della direttiva 2001/83 prevede una procedura secondo la quale «[i]n casi particolari che coinvolgono gli interessi dell'Unione, gli Stati membri, la Commissione, il richiedente o il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deferiscono la questione al [CHMP] affinché si applichi la procedura di cui agli articoli 32, 33 e 34 prima che sia presa una decisione sulla domanda, sulla sospensione o sulla revoca dell'[AIC], oppure su qualsiasi altra variazione dell'[AIC] che appaia necessaria». Inoltre, il secondo comma dell'articolo 31, paragrafo 1,

della direttiva 2001/83 dispone che «[l]a questione è deferita al [PRAC] (...) qualora tale deferimento derivi dalla valutazione di dati connessi alla farmacovigilanza di un medicinale autorizzato. Il [PRAC] formula una raccomandazione (...). La raccomandazione finale è trasmessa al [CHMP]».

- 8 Al termine di una prima raccomandazione del 9 marzo 2017, il PRAC ha raccomandato in particolare la sospensione dell'AIC dell'omniscan.
- 9 Il 20 marzo 2017 la ricorrente ha chiesto il riesame della prima raccomandazione del PRAC. In tale domanda di riesame, la ricorrente ha fatto valere che detta prima raccomandazione si fondava su errori e omissioni, che non era stata operata una giusta valutazione del rapporto rischi/benefici dell'omniscan e che il principio di precauzione non era stato applicato correttamente. La ricorrente ha peraltro contestato la composizione del gruppo di esperti consultato dal PRAC. Infine, la ricorrente ha ritenuto che la sospensione dell'AIC dell'omniscan fosse sproporzionata alla luce della possibilità di adottare altre misure di minimizzazione dei rischi.
- 10 Il PRAC ha formulato una seconda raccomandazione il 6 luglio 2017. Essa non differisce affatto dalla prima.
- 11 Il PRAC ha così ammesso che il gadolinio poteva essere rilevato nel cervello dopo la sua somministrazione. Ha altresì osservato che le conseguenze cliniche a lungo termine della sua ritenzione nel cervello restavano sconosciute e che, anche se non era stato ancora dimostrato che tale accumulo comportasse effetti avversi di tipo neurologico, i dati a lungo termine erano limitati. Il PRAC ha tuttavia osservato che l'assenza o l'insufficienza d'informazioni disponibili sugli effetti del gadolinio negli studi di casi non potevano essere considerate una prova dell'assenza di tossicità di tale mezzo nel cervello. Tenuto conto, in particolare, di dati che suggeriscono una dechelazione dei mezzi lineari in vivo e delle zone del cervello interessate, il PRAC ha considerato che erano plausibili sia effetti dannosi, come disturbi delle abilità motorie fini o compromissione cognitiva, che potenziali interazioni con i processi della malattia. Il PRAC ha ritenuto che le preoccupazioni in merito al rischio di lesioni neurologiche associate all'accumulo di gadolinio nel cervello fossero ragionevoli e serie. Tuttavia, il PRAC ha espresso il parere secondo il quale, sebbene i mezzi a base di gadolinio lineare e macrociclico avessero entrambi la capacità di distribuirsi nel cervello, i mezzi lineari vi erano trattenuti per un anno o più, mentre i macrociclici mostravano un aumento solo temporaneo della concentrazione di gadolinio nel cervello ed erano soggetti a un dilavamento precoce.
- 12 Peraltro, nonostante la ricorrente facesse valere che l'omniscan beneficiava di un'unica indicazione per l'imaging di perfusione del miocardio in quattro Stati membri in conseguenza dell'interesse specifico che esso presentava per tale imaging, il PRAC ha contestato l'interesse in questione. Il PRAC ha osservato che l'omniscan beneficiava di un'indicazione anche per una RMI di tutto il corpo che includeva l'imaging del cuore, compreso l'imaging di perfusione del miocardio. Il PRAC ha altresì ricordato che l'uso di mezzi di contrasto a base di gadolinio era controindicato nei pazienti affetti da insufficienza renale grave o acuta, ma ha constatato che, a seguito dell'introduzione di misure di minimizzazione dei rischi nel 2010, non era stato osservato alcun nuovo caso confermato di fibrosi sistemica nefrogenica. Il PRAC ha inoltre riportato la comparsa di placche cutanee a seguito dell'iniezione di gadolinio lineare. Infine, per quanto riguarda le reazioni d'ipersensibilità, il PRAC ha ammesso che il riassunto delle caratteristiche dell'omniscan comprendeva già avvertenze e misure di riduzione dei rischi appropriate, ma ha anche rilevato che le asserite differenze tra l'omniscan e gli altri mezzi di contrasto a base di gadolinio erano, a tal riguardo, troppo tenui per influenzare il rapporto rischi/benefici.
- 13 Alla luce di quanto precede, tenendo conto dell'esistenza di prodotti sostitutivi e dell'esistenza di gravi preoccupazioni per quanto riguarda potenziali disturbi neurologici, e dei rischi già associati all'utilizzo di mezzi di contrasto a base di gadolinio lineare, ivi compreso il rischio significativo di fibrosi sistemiche nefrogeniche e di comparsa di placche cutanee, il PRAC ha ritenuto che i pazienti non

potessero sopportare tali rischi in attesa di prove scientifiche conclusive riguardanti gli effetti neurotossici a termine dell'omniscan, e che il vantaggio di tale prodotto in materia di contrasto nella RMI non prevalessesse su tali rischi.

- 14 In definitiva, il PRAC, nella sua seconda raccomandazione, ha ribadito la propria conclusione secondo la quale il rapporto rischi/benefici dei mezzi di contrasto a base di gadolinio lineare non era più favorevole e che, salvo eccezioni, le loro AIC dovevano essere sospese, mentre le AIC dei mezzi macrociclici dovevano essere solamente modificate. Come nella sua prima raccomandazione, il PRAC ha prospettato che tale sospensione poteva essere revocata solo a condizione che i titolari delle AIC fornissero dati indicanti o l'esistenza benefici clinicamente importanti, allora non stabiliti, e superiori ai rischi correlati al prodotto, o che il prodotto non conduceva a ritenzione di gadolinio nei tessuti, compreso il cervello.
- 15 La seconda raccomandazione del PRAC è stata trasmessa al CHMP. Il CHMP ha reso il suo parere il 20 luglio 2017. Nonostante le opinioni divergenti dei rappresentanti di dodici Stati membri e dei rappresentanti norvegesi e islandesi, in tale parere il comitato ha espresso, in sostanza, il suo accordo con le raccomandazioni del PRAC, ritenendo, in particolare, che il rapporto rischi/benefici dell'omniscan non fosse più favorevole.
- 16 Il CHMP si è tuttavia discostato da taluni punti della seconda raccomandazione del PRAC.
- 17 Il CHMP non ha anzitutto fatto propria l'affermazione del PRAC secondo cui i mezzi macrociclici mostrano solo un aumento temporaneo del gadolinio nel cervello e sono soggetti a dilavamento precoce. Esso ha ritenuto che fosse sufficiente osservare che «le misurazioni di gadolinio nel cervello (...) hanno mostrato differenze tra i mezzi lineari e quelli macrociclici in termini di accumulo nell'arco del tempo».
- 18 Inoltre, considerando l'ampio utilizzo del gadolinio e l'assenza di dati riguardanti gli effetti avversi del suo accumulo nel cervello, il CHMP ha ritenuto che tali effetti negativi e le interazioni potenziali del prodotto in questione con le malattie fossero «possibili» piuttosto che «plausibili», poiché il termine «plausibile» indicherebbe un maggiore potenziale di danno.
- 19 Il CHMP ha infine ritenuto che il rischio di comparsa di placche cutanee associato dal PRAC all'esposizione al gadolinio lineare si basasse soltanto su un numero limitato di casi e che, di conseguenza, esso non potesse costituire un motivo pertinente di sospensione delle AIC.
- 20 In seguito al parere del CHMP, la Commissione ha trasmesso, il 1° settembre 2017, il proprio progetto di decisione al comitato permanente per i medicinali per uso umano, fissando un termine per gli Stati membri per far valere le loro osservazioni. La Repubblica ceca, l'Italia e la Repubblica di Polonia hanno sollevato obiezioni in merito a tale progetto.
- 21 Da agosto a novembre 2017 la ricorrente e la Commissione hanno avuto nuovamente uno scambio di corrispondenza in merito al parere del CHMP.
- 22 Il 23 novembre 2017 la Commissione ha adottato la decisione di esecuzione C(2017) 7941 final, riguardante, nel quadro dell'articolo 31 della direttiva 2001/83, le autorizzazioni all'immissione in commercio di agenti di contrasto per uso umano a base di gadolinio contenenti una o più delle sostanze attive «acido gadobenico, gadobutrolo, gadodiamide, acido gadopentetico, acido gadoterico, gadoteridolo, gadoversetamide e acido gadoxetico» (in prosieguo: la «decisione impugnata»).
- 23 In forza dell'articolo 3, primo comma, e dell'allegato IB di tale decisione, gli Stati membri devono sospendere le AIC degli agenti di contrasto a base di gadolinio lineare, tra cui l'omniscan. Ai sensi dell'articolo 3, secondo comma, e dell'allegato IV della medesima decisione, la sospensione delle AIC può essere revocata solo a condizione che il loro titolare fornisca dati indicanti o l'esistenza di benefici

cl clinicamente importanti che non erano stati stabiliti e che siano superiori ai rischi correlati all'agente in questione, o che tale prodotto non è soggetto a dechelazione significativa e non conduce a ritenzione di gadolinio nei tessuti. Tuttavia, dall'articolo 3, terzo e quinto comma, della decisione in questione risulta che gli Stati membri possono rinviare la sospensione delle AIC per una durata non superiore a dodici mesi, qualora ritengano che i medicinali interessati siano di importanza critica.

24 Dai considerando 4 e 5 della decisione impugnata risulta che la sua motivazione deve essere trovata nella valutazione scientifica del CHMP a essa allegata.

II. Procedimento e conclusioni delle parti

25 Con atto introduttivo depositato nella cancelleria del Tribunale il 1° dicembre 2017, la ricorrente ha proposto il ricorso in esame.

26 Con atto separato, depositato nella cancelleria del Tribunale il 1° dicembre 2017, la ricorrente ha presentato una domanda di provvedimenti provvisori. Tale domanda è stata respinta con ordinanza dell'11 luglio 2018, GE Healthcare/Commissione (T-783/17 R, EU:T:2018:503), con riserva delle spese di giudizio.

27 Il 20 febbraio 2018 la Commissione ha depositato il controricorso.

28 Il 17 aprile 2018 la ricorrente ha depositato la replica.

29 Il 4 giugno 2018 la Commissione ha depositato la controreplica.

30 Su proposta del giudice relatore, il Tribunale (Quarta Sezione) ha deciso di avviare la fase orale del procedimento.

31 Con lettera del 6 novembre 2018, il Tribunale ha notificato alla Commissione una misura di organizzazione del procedimento, alla quale essa ha risposto il 23 novembre seguente.

32 Le difese svolte dalle parti e le risposte ai quesiti loro rivolti dal Tribunale sono state sentite nel corso dell'udienza del 29 gennaio 2019. Durante tale udienza, la ricorrente ha confermato che il suo ricorso era limitato all'annullamento della decisione impugnata nella parte in cui riguarda l'omniscan.

33 La ricorrente chiede che il Tribunale voglia:

- annullare la decisione impugnata;
- condannare la Commissione alle spese.

34 La Commissione chiede che il Tribunale voglia:

- respingere il ricorso;
- condannare la ricorrente alle spese.

III. In diritto

A. Sulla questione se il ricorso possa essere stato proposto a nome di tutti i titolari delle AIC dell'omniscan

- 35 Secondo la Commissione, nel suo ricorso, la ricorrente affermerebbe di agire non solo in nome proprio, ma anche in nome degli altri titolari di AIC dell'omniscan che fanno parte del gruppo GE Healthcare. In tali circostanze, essa fa osservare che la ricorrente ha fornito elementi di prova a tal riguardo solamente in allegato alla sua replica e, quindi, tardivamente, ragion per cui il ricorso non potrebbe essere esteso agli altri titolari. Del resto, la ricorrente non sarebbe direttamente interessata dalla sospensione di AIC detenute da altre società.
- 36 La ricorrente ribatte che essa è direttamente e individualmente interessata dalla decisione impugnata, nella parte in cui quest'ultima incide sulle AIC per l'omniscan detenute da altre società del gruppo GE Healthcare e da altre due società distributrici a Cipro e in Germania, in quanto essa è l'unico fabbricante di tale prodotto e la decisione in questione le impedisce di immetterlo in commercio. Essa produce, inoltre, in allegato alla sua replica, documenti provenienti da tali società che dimostrano che essa agisce anche a loro nome. Infine, in risposta a un quesito del Tribunale in udienza, la ricorrente ha confermato di agire a nome di tutti i titolari di AIC dell'omniscan, circostanza di cui è stato dato atto nel verbale d'udienza.
- 37 A questo proposito, occorre ricordare che, a norma dell'articolo 21, primo comma, dello Statuto della Corte di giustizia dell'Unione europea e dell'articolo 76, primo comma, lettera a), del regolamento di procedura del Tribunale, il ricorso deve contenere l'indicazione del nome e del domicilio del ricorrente.
- 38 Orbene, nel caso di specie, il ricorso è stato espressamente proposto solo a nome della ricorrente. Inoltre, il mandato allegato al ricorso e rilasciato ai legali della ricorrente è stato predisposto solo da quest'ultima e unicamente in suo nome. Inoltre, la circostanza che, al fine di dimostrare la ricevibilità del suo ricorso, la ricorrente abbia indicato incidentalmente in detto ricorso che la decisione impugnata arrecava parimenti pregiudizio agli interessi della sua società controllante e delle altre società del gruppo GE Healthcare non può dimostrare che essa agiva non solo in nome proprio, ma anche in nome e per conto di altri soggetti, del resto non identificati nell'atto introduttivo del giudizio. In tali circostanze, il ricorso deve considerarsi proposto unicamente a nome della ricorrente.
- 39 La trasmissione, in sede di replica, di documenti redatti nel corso del procedimento e attestanti che la ricorrente agisce anche in nome di altre società non può modificare la portata del ricorso. Tale trasmissione non può nemmeno, come sostiene invano la ricorrente, essere considerata una precisazione della posizione adottata nel ricorso, un affinamento dell'argomentazione ivi sviluppata o una risposta a elementi nuovi. Dare effetto a tale trasmissione, da un lato, violerebbe l'articolo 21, primo comma, dello Statuto della Corte di giustizia dell'Unione europea, l'articolo 76, primo comma, lettera a), del regolamento di procedura nonché la natura della replica e, dall'altro, consentirebbe di aggirare le norme in materia di intervento previste agli articoli da 142 a 144 di detto regolamento.
- 40 Di conseguenza, senza che occorra interrogarsi sulla capacità della ricorrente di rappresentare altre società dinanzi al Tribunale, si deve affermare che il ricorso è stato proposto unicamente a suo nome.

B. Sui motivi di ricorso

- 41 A sostegno del suo ricorso, la ricorrente deduce cinque motivi, vertenti, il primo, sulla violazione dell'articolo 116 della direttiva 2001/83, il secondo, sulla violazione del principio di precauzione, il terzo, sulla violazione del principio di parità di trattamento e di non discriminazione, il quarto, sulla violazione del principio di proporzionalità e, il quinto, sulla violazione del principio di buona amministrazione.
- 42 In risposta a un quesito del Tribunale posto in udienza, la ricorrente ha espresso il proprio consenso in relazione alla connessione dei primi due motivi. Occorre quindi esaminarli congiuntamente.

1. Sul primo e sul secondo motivo, vertenti rispettivamente sulla violazione dell'articolo 116 della direttiva 2001/83 e del principio di precauzione

a) Osservazioni preliminari

- 43 Poiché la ricorrente invoca, in particolare, l'articolo 116 della direttiva 2001/83, occorre ricordare, in via preliminare, che tale articolo dispone che le autorità competenti sospendono, revocano o modificano un'AIC allorché si ritenga che il medicinale sia nocivo o privo di efficacia terapeutica, che il rapporto rischi/benefici non sia favorevole, o infine che il medicinale non abbia la composizione qualitativa e quantitativa dichiarata.
- 44 Tali condizioni di modifica, sospensione o revoca di un'AIC sono alternative e non cumulative (sentenza dell'11 dicembre 2014, PP Nature-Balance Lizenz/Commissione, T-189/13, non pubblicata, EU:T:2014:1056, punto 41). Esse devono, inoltre, essere interpretate conformemente al principio generale elaborato dalla giurisprudenza secondo il quale la tutela della salute deve incontestabilmente assumere un'importanza preponderante rispetto a considerazioni di ordine economico (sentenza del 19 aprile 2012, Artegodan/Commissione, C-221/10 P, EU:C:2012:216, punto 99).
- 45 Inoltre, il principio di precauzione, principio generale del diritto dell'Unione, abilita le autorità competenti, quando sussistono incertezze, ad adottare misure protettive appropriate al fine di prevenire determinati rischi potenziali per la sanità pubblica, la sicurezza e l'ambiente, senza dover attendere che siano esaurientemente dimostrate la realtà e la gravità di tali rischi (v, in tal senso, sentenza del 10 aprile 2014, Acino/Commissione, C-269/13 P, EU:C:2014:255, punto 57 e giurisprudenza citata).
- 46 Di conseguenza, in conformità al principio di precauzione, i rischi per la salute che i motivi menzionati all'articolo 116, primo comma, della direttiva 2001/83 hanno lo scopo di prevenire non devono avere carattere concreto, ma esclusivamente potenziale (v., in tal senso, sentenze del 10 aprile 2014, Acino/Commissione, C-269/13 P, EU:C:2014:255, punto 59, e del 3 dicembre 2015, PP Nature-Balance Lizenz/Commissione, C-82/15 P, non pubblicata, EU:C:2015:796, punto 23).
- 47 In tale sistema, l'articolo 116, primo comma, della direttiva 2001/83 conferisce diritti alle imprese titolari di AIC, poiché esso garantisce loro il mantenimento delle AIC fintantoché non venga accertata l'esistenza di una delle condizioni per modificarle, sospenderle o revocarle (v., in tal senso, sentenza del 19 aprile 2012, Artegodan/Commissione, C-221/10 P, EU:C:2012:216, punto 96). Di conseguenza, per quanto riguarda l'onere della prova, è l'autorità competente, nel caso di specie la Commissione, che deve stabilire se le condizioni relative alla revoca, sospensione o modifica di un'AIC, indicate dall'articolo 116 della direttiva 2001/83, sono rispettate (sentenza del 7 marzo 2013, Acino/Commissione, T-539/10, non pubblicata, EU:T:2013:110, punto 79).

- 48 Tenuto conto del principio di precauzione, la Commissione può tuttavia limitarsi a fornire indizi seri e concludenti i quali, senza eliminare l'incertezza scientifica, consentano ragionevolmente di dubitare dell'innocuità del medicinale interessato, del suo effetto terapeutico, dell'esistenza di un rapporto rischi/benefici favorevole o della composizione qualitativa e quantitativa dichiarata (sentenze del 3 dicembre 2015, PP Nature-Balance Lizenz/Commissione, C-82/15 P, non pubblicata, EU:C:2015:796, punto 23, e del 7 marzo 2013, Acino/Commissione, T-539/10, non pubblicata, EU:T:2013:110, punto 66).
- 49 Tuttavia, l'adozione di una decisione di modifica, sospensione o revoca di un'AIC di un medicinale è giustificata solo se tale decisione è suffragata da dati scientifici o medici oggettivi e nuovi (sentenze del 26 novembre 2002, Artegodan e a./Commissione, T-74/00, T-76/00, da T-83/00 a T-85/00, T-132/00, T-137/00 e T-141/00, EU:T:2002:283, punti 174, 177 e da 191 a 194, e dell'11 dicembre 2014, PP Nature-Balance Lizenz/Commissione, T-189/13, non pubblicata, EU:T:2014:1056, punti 44 e 75).
- 50 A tal riguardo, l'autorità competente è tenuta a indicare le principali relazioni e perizie scientifiche sulle quali si fonda e a precisare, in caso di notevoli divergenze, i motivi per i quali essa si discosta dalle conclusioni delle relazioni o perizie delle imprese interessate. Tale obbligo s'impone in particolar modo in caso d'incertezze di tipo scientifico. Si tratta di procedere in contraddittorio e in modo trasparente, per garantire che la sostanza di cui trattasi è stata oggetto di una valutazione scientifica approfondita e oggettiva, basata su un confronto tra le tesi scientifiche più rappresentative e le posizioni scientifiche avanzate dai laboratori farmaceutici interessati (v., in tal senso, sentenze del 26 novembre 2002, Artegodan e a./Commissione, T-74/00, T-76/00, da T-83/00 a T-85/00, T-132/00, T-137/00 e T-141/00, EU:T:2002:283, punto 200, e dell'11 dicembre 2014, PP Nature-Balance Lizenz/Commissione, T-189/13, non pubblicata, EU:T:2014:1056, punto 52).
- 51 Ciò premesso, occorre ricordare, come ha ammesso la ricorrente in udienza, che il Tribunale non può sostituire la propria valutazione a quella del PRAC e del CHMP. Il suo controllo giurisdizionale si esercita soltanto sulla regolarità dei loro lavori, sulla coerenza interna e sulla motivazione della raccomandazione del PRAC e del parere del CHMP. Sotto quest'ultimo profilo, il giudice è autorizzato unicamente a verificare se la raccomandazione e il parere contengono una motivazione che consenta di valutare le considerazioni sulle quali si fondano e se stabiliscono un nesso comprensibile tra gli accertamenti medici o scientifici e le conclusioni alle quali conducono (v., in tal senso, sentenza dell'11 dicembre 2014, PP Nature-Balance Lizenz/Commissione, T-189/13, non pubblicata, EU:T:2014:1056, punto 52).
- 52 Gli argomenti della ricorrente vanno esaminati sulla scorta di tali considerazioni. Questi ultimi vertono sulla valutazione alla base della decisione impugnata sia dei rischi sia dei benefici del gadolinio lineare e dell'omniscan in particolare.

b) Sulla valutazione dei rischi del gadolinio lineare e dell'omniscan in particolare

- 53 La ricorrente critica, anzitutto, la valutazione dei rischi di effetti avversi di tipo neurologico legati all'uso del gadolinio lineare e, successivamente, la valutazione degli altri rischi connessi a tale uso. Essa espone, in tale contesto, che il principio di precauzione richiede che un rischio per la sanità pubblica abbia carattere plausibile e non puramente ipotetico o teorico. Orbene, tale carattere plausibile non risulterebbe dall'analisi alla base della decisione impugnata.

1) Sui rischi di tipo neurologico

- 54 Per quanto riguarda i rischi di tipo neurologico, la ricorrente contesta in ordine successivo la valutazione del PRAC e quella del CHMP.

i) Sulla valutazione del PRAC

55 La ricorrente ritiene che nessun elemento di prova nuovo avvalori la valutazione del PRAC secondo cui l'omniscan farebbe correre ai pazienti rischi di tipo neurologico e che esso abbia irregolarmente invertito l'onere della prova che gli incombeva a tal riguardo.

– Sull'assenza di prove nuove

56 La ricorrente fa valere che il principio di precauzione non esonera l'autorità dall'obbligo di fornire indizi seri e concludenti che consentano di dubitare dell'innocuità o dell'efficacia del medicinale in questione. In particolare, in seguito alla concessione di un'AIC, l'onere della prova graverebbe sull'autorità e quest'ultima potrebbe sospendere un'AIC solo sulla base di dati nuovi, e non sulla base di una mera nuova valutazione dei rischi già esaminati precedentemente.

57 Orbene, nel caso di specie, non esisterebbe alcuna prova solida, convincente e nuova del fatto che dall'uso del gadolinio lineare e dal suo accumulo nel cervello deriverebbe un rischio di lesione neurologica per i pazienti. Gli studi sulla ritenzione del gadolinio nell'organismo e sulla sua tossicità sarebbero già stati disponibili al momento della procedura di valutazione unica dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza. Il PRAC li avrebbe già esaminati in quel momento e avrebbe concluso che, in assenza di prove di un pregiudizio, il rapporto rischi/benefici dell'omniscan era favorevole. I dati più recenti non avrebbero fatto progredire le conoscenze, salvo aver rivelato una persistenza del gadolinio macrociclico nel cervello e la sua eliminazione soltanto parziale. Inoltre, uno studio della clinica M. negli Stati Uniti dimostrerebbe che all'omniscan non potrebbero essere associati disturbi cognitivi o altri disturbi neurologici.

58 Tale argomentazione della ricorrente, tuttavia, non appare convincente.

59 Anzitutto, secondo la giurisprudenza citata ai precedenti punti 45, 48 e 49, conformemente al principio di precauzione, la sospensione di un'AIC non deve basarsi su prove solide e convincenti, come sostiene la ricorrente. È sufficiente che si basi su indizi seri e concludenti, risultanti da dati scientifici e/o medici nuovi che non escludono necessariamente qualsiasi incertezza scientifica, purché facciano ragionevolmente dubitare, in particolare, dell'esistenza di un rapporto rischi/benefici favorevole.

60 Si deve poi osservare che, ai sensi dell'articolo 107 sexies, paragrafi 2 e 3, della direttiva 2001/83, la procedura di valutazione unica dei PSUR comporta la redazione di una relazione da parte di un relatore entro 60 giorni dal ricevimento del PSUR, la possibilità per gli Stati membri e il titolare dell'AIC di presentare le proprie osservazioni entro 30 giorni dalla ricezione della relazione da parte degli stessi, l'aggiornamento di tale relazione da parte del relatore entro quindici giorni successivi alla ricezione di dette osservazioni e l'adozione da parte del PRAC della relazione finale e di una raccomandazione in occasione della riunione successiva a tale aggiornamento. La procedura di valutazione unica dei PSUR implica quindi un'analisi critica del rapporto rischi/benefici di un prodotto medicinale che tenga conto di ogni nuova informazione sul medicinale e che possa condurre alla modifica, alla sospensione o alla revoca dell'AIC. Tuttavia, suddetta procedura rimane relativamente concisa. Inoltre, un'analisi scientifica più approfondita può risultare necessaria e richiedere l'avvio di un'altra procedura, come quella prevista dagli articoli 31 e 32 della direttiva 2001/83. In sostanza, tale procedura, più complessa, comporta la redazione di una relazione preliminare da parte di uno o due relatori, come nel caso di specie, l'invio di tale relazione per osservazioni ai titolari di AIC e agli Stati membri, la redazione, alla luce di tali osservazioni, di una relazione aggiornata, l'adozione di una raccomandazione da parte del PRAC, il tutto entro 150 giorni, la possibilità per i titolari di AIC di chiedere un riesame, la possibilità di riunire esperti, l'adozione di una nuova raccomandazione da parte del PRAC, la comunicazione di tale nuova raccomandazione al CHMP, l'adozione, da parte di quest'ultimo, di un parere e la sua comunicazione alla Commissione, ai titolari di AIC e agli Stati membri, prima che la stessa adotti una decisione.

- 61 Orbene, alla luce di dati recenti, il PRAC ha ritenuto, nell'ambito della procedura di valutazione unica dei PSUR, che il rapporto rischi/benefici dell'omniscan restasse positivo, ma anche che il significato clinico della ritenzione del gadolinio nel cervello fosse un'informazione che mancava e che tale ritenzione, così come le sue conseguenze cliniche, avrebbero richiesto un esame approfondito. Tale suggerimento ha indotto la Commissione ad avviare il procedimento ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83, che ha condotto alla decisione impugnata.
- 62 In tali circostanze, i dati disponibili nella fase della procedura di valutazione unica dei PSUR non possono essere considerati come dati già pienamente valutati e non idonei a giustificare una sospensione dell'AIC dell'omniscan in seguito alla procedura controversa.
- 63 In ogni caso, dalla seconda raccomandazione del PRAC risulta che quest'ultimo si è basato, in particolare, su una cinquantina di studi pubblicati nel 2016 e nel 2017, vale a dire successivamente alla procedura di valutazione unica dei PSUR.
- 64 È vero che il PRAC si è altresì basato, nella sua seconda raccomandazione, sul fatto, già accertato dal 2010, che i mezzi di contrasto a base di gadolinio lineari sono stati associati a un rischio elevato di fibrosi sistemiche nefrogeniche. Tuttavia, tale constatazione non costituisce il motivo determinante della seconda raccomandazione del PRAC e della decisione impugnata. Come sostenuto dalla Commissione, tale rischio è stato utilizzato come esempio di effetto avverso della liberazione del gadolinio lineare nei tessuti e del suo accumulo successivo, rafforzando il timore che il gadolinio liberato nel cervello possa altresì avere un effetto tossico. Orbene, è possibile prendere in considerazione dati già noti precedentemente senza violare il principio di precauzione e l'articolo 116 della direttiva 2001/83, laddove siano solo utilizzati per corroborare l'opinione che l'autorità si forma sulla base di dati nuovi.
- 65 Alla luce di quanto precede, si deve ammettere che la seconda raccomandazione del PRAC era fondata su dati scientifici e/o medici nuovi.

– *Quanto all'inversione dell'onere della prova*

- 66 La ricorrente contesta al PRAC di aver fondato la sua seconda raccomandazione sul fatto che la mancanza o l'insufficienza di dati non poteva essere considerata una prova dell'assenza di rischi di effetti neurologici avversi connessi alla ritenzione di gadolinio nel cervello. Il PRAC le avrebbe quindi addossato illegittimamente l'onere della prova gravante sulle autorità competenti.
- 67 Dopo aver esaminato i dati osservazionali disponibili, il PRAC ha affermato che, sebbene le conseguenze cliniche della ritenzione del gadolinio nel cervello fossero ignote o rimanessero oscure, l'assenza o l'insufficienza di dati risultanti dagli studi di casi non potevano essere considerate una prova dell'assenza di rischi di effetti neurologici avversi.
- 68 La raccomandazione del PRAC non può, tuttavia, essere ridotta a questa sola affermazione.
- 69 Il PRAC si è anzitutto basato su studi che dimostrano che il gadolinio, sia esso lineare o macrociclico, ha la capacità di attraversare la barriera ematoencefalica e di raggiungere il cervello.
- 70 Il PRAC ha poi citato alcuni autori che attestavano che i mezzi di contrasto a base di gadolinio lineare liberano più gadolinio nel loro ambiente tissutale rispetto ai mezzi macrociclici a causa della loro stabilità inferiore e hanno quindi maggiore tendenza ad accumularvisi. Si è in tal modo osservato che i mezzi lineari sono ritenuti nel cervello a un livello dieci volte superiore rispetto a quelli macrociclici e che vi restano presenti per un periodo che può arrivare fino a un anno, e anche più.

- 71 Il PRAC ha altresì rilevato che, malgrado un ampio impiego del gadolinio, non vi erano studi che dimostrassero segni clinici di neurotossicità conseguenti a un'esposizione al gadolinio oltre le 50 settimane dopo la sua iniezione per via endovenosa né di segni istopatologici oltre una certa concentrazione. Tuttavia, il PRAC ha richiamato l'attenzione sul fatto che i dati sugli effetti a lungo termine della ritenzione del gadolinio nel cervello erano ancora limitati e che gli effetti avversi associabili a tale accumulo potevano essere ritardati e leggeri e la loro segnalazione spontanea soggetta a diverse incognite. In particolare, il PRAC ha preso in considerazione lo studio della clinica M. presentato dalla ricorrente a sostegno del proprio prodotto, ma l'ha disatteso, in particolare, perché i suoi risultati erano limitati dalle dimensioni del campione di pazienti presi in considerazione, dal monitoraggio relativamente breve degli effetti potenziali a lungo termine e dalla mancanza di informazioni dettagliate sui metodi statistici utilizzati e sulla loro affidabilità. Allo stesso modo, ad avviso del PRAC, non si poteva ritenere che gli studi basati su esperimenti condotti su animali sani che avevano ricevuto dosi di gadolinio per via endovenosa coprissero la variabile delle malattie riscontrabili nell'uomo, le quali potrebbero essere aggravate dalla ritenzione del gadolinio nel cervello. Peraltro, il PRAC ha rilevato alcuni studi che suggeriscono un collegamento tra un'esposizione al gadolinio e vari effetti avversi, quali mal di testa, disturbi della vista o dell'udito, sintomi digestivi, respiratori o del sistema muscolo-scheletrico o, ancora, effetti sulle abilità motorie fini o compromissione cognitiva a seconda delle zone del cervello interessate dall'accumulo del gadolinio e dalla sua dechelazione. Il PRAC ha altresì ricordato che la tossicità del gadolinio era stata evidenziata nei casi in cui era stato iniettato direttamente nel sistema nervoso centrale dei topi, poiché esso provoca modifiche morfologiche e comportamentali a seconda della dose ricevuta. Infine, com'è già stato esposto, il PRAC ha ricordato, a prova della tossicità della presenza del gadolinio lineare nei tessuti, che quest'ultimo è stato associato a un rischio elevato di fibrosi sistemiche nefrogeniche.
- 72 Il PRAC si è infine basato sulle conclusioni di un gruppo di esperti al quale aveva conferito mandato e che ha riscontrato, da un lato, l'accumulo del gadolinio lineare nel cervello a causa della sua propensione a dechelarsi e, dall'altro, il fatto che tale accumulo potrebbe, in modo plausibile, produrre effetti avversi.
- 73 È giocoforza constatare che il PRAC si è in tal modo fondato su una valutazione di dati scientifici e/o medici obiettivi che, indubbiamente, non escludono qualsiasi incertezza scientifica, ma che, nondimeno, potevano costituire indizi seri e concludenti, da un lato, dell'accumulo del gadolinio lineare nel cervello in una proporzione e per una durata maggiore del gadolinio macrociclico e, dall'altro, dei potenziali effetti tossici di tale accumulo.
- 74 In tali circostanze, il PRAC ha potuto, senza invertire l'onere della prova, ritenere che l'assenza o l'insufficienza di dati provenienti dagli studi di casi non potesse essere considerata prova dell'assenza di rischi di effetti neurologici avversi, giacché disponeva di elementi che suscitavano ragionevoli dubbi al riguardo.
- 75 Le censure che la ricorrente invoca contro la valutazione, da parte del PRAC, dei rischi di effetti neurotossici connessi alla ritenzione del gadolinio nel cervello sono quindi infondate.

ii) Sulla valutazione del CHMP

- 76 La ricorrente deduce, in sostanza, che il CHMP non ha essenzialmente proceduto alla propria valutazione e che, in ogni caso, discostandosi da talune valutazioni del PRAC, esso ha compromesso la raccomandazione di quest'ultimo.

– *Sul fatto che il CHMP non avrebbe proceduto alla propria valutazione*

- 77 La ricorrente fa valere, per quanto riguarda gli effetti avversi di tipo neurologico, che, nel suo parere, il CHMP ha espresso, in sostanza, il suo accordo in riferimento alla seconda raccomandazione del PRAC senza aver proceduto alla propria valutazione.
- 78 Tuttavia, bisogna ricordare che solo in presenza di una serie di indizi sufficientemente concordanti, i quali suffraghino l'argomento della parte ricorrente relativo alla mancanza di un esame effettivo, l'autorità è tenuta a fornire la prova di un siffatto esame (v., in tal senso, sentenza del 28 settembre 2004, Tenriro/Commissione, T-216/03, EU:T:2004:276, punto 59).
- 79 Orbene, il fatto che il CHMP abbia ampiamente condiviso l'opinione del PRAC non significa che esso non abbia proceduto alla propria valutazione dei dati medici e/o scientifici disponibili. Tanto più se si considera che i titolari di AIC hanno potuto far valere la loro posizione dinanzi al CHMP il 18 luglio 2017 e che quest'ultimo, dopo aver esposto il contenuto della seconda raccomandazione del PRAC e aver indicato di essere d'accordo nel suo insieme con le conclusioni del medesimo, le ha attenuate prima di fornire le proprie conclusioni. Infine, le opinioni divergenti dei rappresentanti di dodici Stati membri e dei rappresentanti norvegesi e islandesi, allegate al parere del CHMP, rivelano l'esistenza di una discussione in seno a quest'ultimo.
- 80 Non è quindi dimostrato che il CHMP non abbia proceduto alla propria valutazione dei rischi neurologici che possono risultare da un'esposizione al gadolinio.

– *Sul fatto che il CHMP si sarebbe discostato da alcune valutazioni del PRAC*

- 81 La ricorrente osserva che il CHMP si è discostato da alcune valutazioni del PRAC e, in tal modo, avrebbe «compromesso» la sua raccomandazione. Ne conseguirebbe, secondo la ricorrente, che gli elementi alla base del parere del CHMP e della decisione impugnata non sarebbero né solidi né convincenti.
- 82 La ricorrente rileva, in primo luogo, che, per quanto riguarda il fatto che occorrerebbe distinguere i mezzi di contrasto a base di gadolinio lineare da quelli a base di gadolinio macrociclico, il CHMP ha ritenuto necessario correggere l'affermazione del PRAC secondo la quale «i mezzi macrociclici mostrano un aumento solo temporaneo nel [gadolinio] nel cervello e sono soggetti a dilavamento precoce». Il CHMP avrebbe ritenuto sufficiente constatare che «le misurazioni di gadolinio nel cervello per periodi più lunghi hanno mostrato differenze tra i mezzi lineari e quelli macrociclici in termini di accumulo nell'arco del tempo».
- 83 Tuttavia, l'attenuazione così espressa dal CHMP non rimette in discussione l'affermazione secondo cui il gadolinio lineare si dechela più del gadolinio macrociclico ed è ritenuto più a lungo nel cervello. Orbene, è sulla base, in particolare, di tali affermazioni che il PRAC e il CHMP hanno distinto i mezzi di contrasto in funzione della loro appartenenza a questi due tipi di gadolinio e che la Commissione ha sospeso, salvo eccezioni, le AIC degli uni e non degli altri. Pertanto, contrariamente a quanto asserito dalla ricorrente, la diversa formulazione adottata dal CHMP non è idonea a indebolire la motivazione posta a sostegno della decisione impugnata.
- 84 La ricorrente osserva, in secondo luogo, che, nel suo parere, il CHMP ha ritenuto che non si potesse sostenere, come fatto dal PRAC, che gli effetti dannosi e le interazioni potenziali del gadolinio con malattie erano «plausibili». La ricorrente rileva anche che il CHMP ha ritenuto preferibile utilizzare l'aggettivo «possibile» piuttosto che l'aggettivo «plausibile», poiché «plausibile» implicava «un maggiore potenziale di danno». Essa rileva che, per la stessa ragione, il CHMP ha ritenuto che occorresse omettere il termine «ancora» dalla conclusione del PRAC secondo cui «non [sono] stati dimostrati effetti neurologici avversi, come disturbi cognitivi o motori, causati dall'accumulo di gadolinio nel cervello».

- 85 In considerazione delle 300 milioni circa di dosi di mezzi di contrasto a base di gadolinio somministrate dal 1988 e dell'assenza di dati riguardanti gli effetti del suo accumulo nel cervello, la ricorrente sostiene che il CHMP ha così sconfessato la tesi del PRAC che è alla base della decisione impugnata.
- 86 Occorre, tuttavia, ricordare che, per giustificare l'adozione di una misura ai sensi dell'articolo 116 della direttiva 2001/83, un rischio potenziale è sufficiente (v. supra, punto 46). Inoltre, contrariamente a quanto sostiene la ricorrente, la sospensione di un'AIC non deve necessariamente fondarsi su prove solide e convincenti, poiché può basarsi soltanto su indizi seri e concludenti, quand'anche essi non escludano qualsiasi incertezza scientifica (v. supra, punto 59).
- 87 Peraltro, com'è già stato esposto, (v. supra, punto 45) il principio di precauzione autorizza, quando sussistono incertezze, le autorità competenti ad adottare misure protettive appropriate al fine di prevenire determinati rischi potenziali per la sanità pubblica, la sicurezza e l'ambiente, senza dover attendere che siano esaurientemente dimostrate la realtà e la gravità di tali rischi.
- 88 Inoltre, sebbene, come sostenuto dalla ricorrente, la valutazione del rischio non possa fondarsi su considerazioni meramente ipotetiche, la Corte ha tuttavia ammesso che, qualora risulti impossibile determinare con certezza l'esistenza o la portata del rischio asserito a causa della natura insufficiente, non concludente o imprecisa dei risultati degli studi condotti, ma persista la probabilità di un danno reale per la salute nell'ipotesi in cui il rischio si realizzi, il principio di precauzione giustifica l'adozione di misure restrittive (sentenze del 10 aprile 2014, *Acino/Commissione*, C-269/13 P, EU:C:2014:255, punto 58, e del 3 dicembre 2015, *PP Nature-Balance Lizenz/Commissione*, C-82/15 P, non pubblicata, EU:C:2015:796, punto 22).
- 89 Orbene, nel caso di specie, il CHMP non ha sostanzialmente contestato l'esistenza di un rischio apportando le due attenuazioni sopra menzionate alla seconda raccomandazione del PRAC. Il CHMP, come il PRAC prima di lui, ha certamente ammesso che non era stato provato alcun effetto avverso sull'uomo causato dall'accumulo del gadolinio nel cervello, nonostante il fatto che detto prodotto sia stato ampiamente utilizzato. Tuttavia, il CHMP non ha rimesso in discussione il punto di vista del PRAC secondo il quale, in primo luogo, i dati di sicurezza a lungo termine erano limitati, in secondo luogo, gli effetti avversi associabili a tale accumulo potevano essere ritardati e leggeri e, in terzo luogo, la segnalazione spontanea di effetti avversi era soggetta a diverse incognite. Pur riconoscendo che non erano stati dimostrati effetti neurologici avversi, quali disturbi cognitivi o motori, il CHMP ha ammesso l'esistenza di un rischio di effetti avversi e d'interazione con malattie alla luce dei dati che indicavano che i mezzi lineari si dechelavano in vivo e dei dati non clinici che rivelavano la tossicità del gadolinio dechelato.
- 90 Si deve rilevare, ad abundantiam, come sostiene la Commissione nelle sue memorie difensive, che l'uso, da parte del CHMP, dell'aggettivo «possibile» piuttosto che dell'aggettivo «plausibile» impiegato dal PRAC ha avuto lo scopo di evitare di creare uno stato di ansia presso i pazienti e non di discostarsi, nel merito, dalla posizione di quest'ultimo, poiché il CHMP ha avallato la sua raccomandazione di sospendere le AIC dei mezzi di contrasto a base di gadolinio lineare.
- 91 Alla luce di tutti i suesposti motivi, la sostituzione da parte del CHMP del termine «possibile» con l'aggettivo «plausibile» e la sua soppressione dell'avverbio «ancora» nella raccomandazione del PRAC non possono essere considerate rilevanti con riferimento all'applicazione dell'articolo 116 della direttiva 2001/83 e del principio di precauzione. Esse non sono quindi tali da inficiare la legittimità della decisione impugnata.

2) Sui rischi diversi da quelli di tipo neurologico

- 92 Per quanto riguarda i rischi diversi da quelli di tipo neurologico connessi all'uso del gadolinio come prodotto di contrasto, la ricorrente osserva che il CHMP si è discostato dall'affermazione del PRAC secondo cui la comparsa di placche cutanee sarebbe il risultato di un'esposizione al gadolinio lineare, asserendo che tale affermazione si fondava su un numero limitato di casi. La ricorrente sostiene altresì che il fatto che il gadolinio possa causare una fibrosi sistemica nefrogenica nei pazienti affetti da insufficienza renale grave non è sufficiente a convalidare la conclusione secondo cui il bilancio del rapporto rischi/benefici è sfavorevole all'omniscan, questo perché il CHMP aveva già concluso, nel 2010, che il rischio di fibrosi sistemica nefrogenica era sufficientemente preso in considerazione e neutralizzato da avvertenze e restrizioni all'utilizzo, perché tale parere è stato confermato sei anni più tardi dal PRAC nell'ambito della procedura di valutazione unica dei PSUR e perché, come è già stato esposto, il principio di precauzione può essere attuato per sospendere un'AIC soltanto in presenza di dati nuovi, insussistenti nel caso di specie. Ne conseguirebbe che gli effetti avversi diversi da quelli di tipo neurologico non potevano costituire un motivo pertinente di sospensione dell'AIC dell'omniscan.
- 93 Tuttavia, nella seconda raccomandazione del PRAC, il rischio di comparsa di placche cutanee a seguito di un'esposizione al gadolinio costituisce un motivo d'importanza secondaria. Inoltre, la decisione impugnata trova la sua motivazione nel parere del CHMP e non nella raccomandazione del PRAC. Orbene, tale parere è a sua volta essenzialmente fondato sull'accumulo di gadolinio lineare nel cervello e sul rischio di effetto neurotossico che tale accumulo può avere. Pertanto, il fatto che il CHMP non abbia recepito il parere del PRAC relativo al rischio di comparsa di placche cutanee non può incidere sulla legittimità di tale decisione.
- 94 Quanto al rischio di fibrosi sistemica nefrogenica, esso è solo invocato in quanto rafforza la tossicità del gadolinio nei tessuti, e non costituisce neppure un motivo determinante della decisione impugnata. Inoltre, è già stato esposto (v. precedente punto 64) che dati precedentemente noti possono essere presi in considerazione, senza violare il principio di precauzione e l'articolo 116 della direttiva 2001/83, quando sono soltanto utilizzati, come nel caso di specie, per rafforzare l'opinione che l'autorità si forma sulla base di nuovi dati.
- 95 Alla luce di quanto precede, le censure sollevate dalla ricorrente in relazione ai rischi non neurologici non sono tali da viziare la decisione impugnata d'illegittimità.

c) Sulla valutazione dei benefici del gadolinio lineare e dell'omniscan in particolare

- 96 La ricorrente fa valere che le autorità competenti dovevano tener conto dei benefici che l'omniscan apporta nei casi d'imaging di perfusione del miocardio e in termini di reazioni di ipersensibilità.

1) Sul beneficio dell'omniscan per l'imaging di perfusione del miocardio

i) Sugli argomenti di tipo medico

- 97 La ricorrente sostiene che l'omniscan presenta un vantaggio specifico rispetto ad altri mezzi di contrasto per l'imaging di perfusione del miocardio, ma che il PRAC ha trascurato tale vantaggio affermando, nella sua seconda raccomandazione, che l'indicazione per una RMI di tutto il corpo, di cui beneficiano la maggior parte degli altri prodotti a base di gadolinio, comprende l'imaging del cuore, incluso l'imaging di perfusione del miocardio.
- 98 Orbene, esisterebbero differenze rilevanti tra una RMI di tutto il corpo e un'imaging di perfusione del miocardio, la quale sarebbe più precisa e più efficace per identificare le persone che presentano un rischio d'infarto, per gestire i pazienti e per prevenire eventuali esiti mortali. Inoltre, le posologie e le

istruzioni di somministrazione sarebbero diverse per una RMI di tutto il corpo e per un'imaging di perfusione del miocardio. Di conseguenza, l'affermazione del PRAC secondo cui l'indicazione per una RMI di tutto il corpo comprende l'imaging del cuore porterebbe a chiedere ai medici di ignorare le AIC rilasciate dagli Stati membri che hanno espressamente autorizzato l'omniscan come unico mezzo di contrasto a base di gadolinio per l'imaging di perfusione del miocardio. Tuttavia, la decisione di emettere una prescrizione al di fuori delle indicazioni spetterebbe unicamente al medico che la redige.

- 99 Si deve tuttavia osservare che la ricorrente basa la sua argomentazione riguardante il vantaggio dell'omniscan per l'imaging di perfusione del miocardio su considerazioni di tipo medico, che la Commissione contesta con argomenti dello stesso tipo, e sulla letteratura scientifica. Orbene, com'è già stato ricordato, (v. precedente punto 51), il Tribunale non può sostituire la propria valutazione a quella del PRAC e del CHMP e il suo controllo si esercita soltanto sulla regolarità dei loro lavori, nonché sulla coerenza interna e sulla motivazione della loro raccomandazione e del loro parere. Di conseguenza, il Tribunale non può esaminare l'eventuale fondatezza delle affermazioni della ricorrente.
- 100 Pertanto, il Tribunale non può neppure pronunciarsi sull'argomento della ricorrente secondo cui la posizione adottata dal PRAC e dal CHMP per quanto riguarda l'imaging di perfusione del miocardio porterebbe a chiedere ai medici di ignorare le AIC rilasciate dagli Stati membri che hanno espressamente autorizzato l'omniscan come mezzo di contrasto a base di gadolinio per tale imaging. Infatti, tale argomento della ricorrente parte dal presupposto, sul quale il Tribunale non può pronunciarsi, secondo cui l'indicazione per l'imaging di perfusione del miocardio sarebbe autonoma e non potrebbe essere considerata come un sottoinsieme dell'indicazione per tutto il corpo.
- 101 In ogni caso, la Commissione sottolinea giustamente che quando un comitato, come il PRAC o il CHMP, è investito di questioni che presentano un interesse per l'Unione, nell'ambito della procedura di cui all'articolo 31, paragrafo 1, della direttiva 2001/83, spetta a tale comitato realizzare, su scala europea, la propria valutazione del medicinale interessato indipendente dalla valutazione delle autorità nazionali, che non può essergli opposta (v., in tal senso, sentenza del 3 dicembre 2015, PP Nature-Balance Lizenz/Commissione, C-82/15 P, non pubblicata, EU:C:2015:796, punti 36 e 37).

ii) Sugli argomenti diversi da quelli di tipo medico

- 102 Dopo aver fatto valere argomenti che richiedono una valutazione di tipo scientifico, la ricorrente ricorre ad altre censure vertenti sul rispetto degli orientamenti, su una violazione dell'obbligo di procedere a un esame completo, e su un errore di fatto che il Tribunale deve esaminare.

– Sul vantaggio dell'omniscan per l'imaging di perfusione del miocardio

- 103 La ricorrente fa valere, in primo luogo, che, trascurando l'importanza dell'indicazione dell'omniscan nell'imaging di perfusione del miocardio, il PRAC e il CHMP hanno violato gli orientamenti sulle buone pratiche di farmacovigilanza, secondo cui il rapporto rischi/benefici dev'essere valutato per ciascuna indicazione.
- 104 Eppure, il PRAC e il CHMP hanno tenuto conto proprio dell'indicazione specifica di cui l'Omniscan beneficiava in taluni paesi per l'imaging di perfusione del miocardio. In sede di valutazione di tale indicazione, tuttavia, il PRAC e il CHMP hanno ritenuto che poiché, da un punto di vista medico, tale imaging era inclusa nell'indicazione per tutto il corpo, circostanza che, come appena ricordato, non spetta al Tribunale verificare, tale indicazione non poteva far pendere in un senso favorevole il rapporto rischi/benefici fondato sull'accumulo del gadolinio lineare nel cervello e sul rischio di tossicità di tale accumulo.

- 105 La ricorrente sostiene, in secondo luogo, che nulla indica che il PRAC, nella sua seconda raccomandazione, e il CHMP in seguito, avrebbero tenuto conto delle osservazioni sull'indicazione dell'omniscan nell'imaging di perfusione del miocardio che essa aveva fatto valere nella sua domanda di riesame.
- 106 Nella sua prima raccomandazione, il PRAC aveva considerato che l'indicazione «unica» dell'omniscan per l'imaging di perfusione del miocardio era priva di rilevanza perché un'indicazione per una RMI di tutto il corpo comprendeva l'imaging del cuore, ivi inclusa l'imaging di perfusione del miocardio.
- 107 Nella sua domanda di riesame, la ricorrente ha esposto, anzitutto, di non asserire che l'Omniscan beneficiava dell'indicazione «unica» per l'imaging di perfusione del miocardio, poiché il multihance (acido gadobenico) aveva ottenuto un'autorizzazione per tale uso in taluni paesi e il gadovist (gadobutrolo) in Polonia. La ricorrente ha poi sostenuto che, ritenendo che un'indicazione per una RMI di tutto il corpo comprendesse l'imaging di perfusione del miocardio, il PRAC non aveva tenuto conto del fatto che tale imaging comportava la somministrazione di un agente di stress e costituisse un esame funzionale e non anatomico, essenziale per la rilevazione di un'ischemia miocardica.
- 108 Nella sua seconda raccomandazione, il PRAC ha ribadito che la ricorrente aveva sostenuto che l'omniscan beneficiava di un'indicazione unica per l'imaging di perfusione del miocardio. Tuttavia, questa affermazione, pur essendo ambigua, non è tale da viziare la decisione impugnata d'illegittimità, in quanto la stessa ricorrente espone nelle sue memorie scritte che l'omniscan beneficia di una siffatta indicazione «unica» in quattro Stati membri, vale a dire in Croazia, a Cipro, in Portogallo e in Romania.
- 109 Si deve soprattutto osservare che, nella sua seconda raccomandazione, il PRAC ha ammesso, come affermato in sostanza dalla ricorrente, che l'obiettivo primario dell'imaging di perfusione del miocardio era di scoprire delle ischemie cardiache combinando un'imaging a riposo e un'altra sotto fattore di stress e che essa utilizzava a tal fine una tecnica di imaging dinamica. Il PRAC ha poi rilevato che la documentazione disponibile mostrava che l'omniscan era indicato per le RMI del corpo in generale, ma anche specificamente per altri esami, quali la valutazione delle malattie coronariche mediante imaging di perfusione del miocardio, come conferma il riassunto delle caratteristiche del prodotto nel Regno Unito, trasmesso dalla ricorrente. Il PRAC ne ha dedotto che la RMI per tutto il corpo comprendeva effettivamente l'imaging di perfusione del miocardio. Esso ha inoltre osservato che tale conclusione era in sintonia con l'opinione degli esperti consultati, secondo i quali i mezzi di contrasto lineari e macrociclici potevano essere utilizzati in maniera intercambiabile per l'imaging cardiaca, in modo tale che non era dimostrata una differenza per quanto riguarda la loro utilità clinica.
- 110 Inoltre, il relatore del PRAC ha osservato che la ricorrente non aveva presentato elementi di tipo chimico o fisiologico che accreditassero il suo punto di vista secondo cui risultati analoghi a quelli che potevano essere raccolti con l'omniscan non erano ottenibili con altri mezzi di contrasto. Il relatore ha rilevato, al riguardo, che era già stato dimostrato che risultati simili potevano essere ottenuti con il multihance e il gadovist.
- 111 Ne consegue che la ricorrente afferma invano che non si sarebbe tenuto conto delle osservazioni sull'indicazione dell'omniscan nell'imaging di perfusione del miocardio che essa aveva fatto valere nella sua domanda di riesame.
- 112 La ricorrente sostiene, in terzo luogo, che il PRAC e il CHMP hanno minimizzato i vantaggi dell'omniscan traendo argomenti dal fatto che non era l'unico mezzo di contrasto indicato per l'imaging di perfusione del miocardio, poiché in Germania il Gadovist, un mezzo di contrasto a base di gadolinio macrociclico, aveva un'indicazione per tutto il corpo considerata come riferita anche a questo tipo di imaging. Orbene, secondo la ricorrente, il richiedente l'AIC aveva di fatto rinunciato a chiedere un'autorizzazione specifica per l'imaging di perfusione del miocardio a causa delle preoccupazioni espresse da alcuni Stati membri. Di conseguenza, non sarebbe possibile dedurre, dal

fatto che il Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (Istituto federale per i farmaci e i dispositivi medici; in prosieguo: l'«Istituto tedesco») abbia autorizzato il gadovist per tutto il corpo, che esso avrebbe ammesso che quest'ultimo era adatto anche per l'imaging di perfusione del miocardio.

- 113 Si deve rilevare a questo proposito che, nella sua valutazione preliminare dei motivi di riesame della prima raccomandazione del PRAC, il co-relatore del PRAC ha effettivamente affermato che l'indicazione del gadovist per un'imaging di perfusione del miocardio era stata inclusa, in Germania, sotto la menzione «tutto il corpo».
- 114 Dal rapporto di valutazione dell'Istituto tedesco risulta che il gadovist beneficiava di un'indicazione specifica per l'imaging di risonanza magnetica del cranio, del midollo spinale, del fegato e dei reni, e che il titolare di tale AIC aveva chiesto, il 13 settembre 2011, l'estensione di tale indicazione a tutto il corpo.
- 115 Nella sua discussione sugli elementi scientifici, il relatore dell'Istituto tedesco ha rilevato, in particolare, che l'uso del gadovist non era documentato per alcune parti del corpo, come il pancreas, il colon o, ancora, la prostata, che esso era controverso per altri, come l'utero, ma era sufficientemente comprovato per l'imaging di risonanza magnetica cardiaca, ivi compresa l'imaging di perfusione. Tuttavia, poiché il titolare dell'AIC aveva chiesto un'estensione dell'indicazione per l'imaging di tutto il corpo, il relatore ha precisato che tali parti del corpo non sarebbero state più citate nell'elenco delle indicazioni. Taluni Stati membri hanno sollevato alcune questioni nell'ambito di tale procedura. Uno Stato membro, in particolare, ha ritenuto che, tra le indicazioni richieste per il «tutto il corpo», quella per il cuore meritava una particolare attenzione e, specialmente, un confronto tra la risonanza magnetica cardiaca e altri procedimenti di esami. Alla luce delle risposte fornite dal richiedente l'AIC, tale punto è stato considerato risolto.
- 116 Contrariamente a quanto sostiene la ricorrente, non risulta quindi chiaramente da tale relazione che il titolare dell'AIC del gadovist avrebbe rinunciato a chiedere un'autorizzazione specifica per l'imaging di perfusione del miocardio a causa delle preoccupazioni di qualche Stato. Le affermazioni della ricorrente a tal riguardo sono peraltro formulate al condizionale. Inoltre, la Commissione osserva che, nella sua relazione preliminare sui motivi di riesame della prima raccomandazione del PRAC, il co-relatore del PRAC ha confermato che, alla luce di studi, l'Istituto tedesco aveva ammesso l'indicazione del gadovist per l'imaging di perfusione del miocardio sotto la menzione «tutto il corpo». Orbene, poiché detto co-relatore era membro di tale Istituto, non è verosimile che abbia male interpretato la posizione di quest'ultimo.
- 117 Tenuto conto di quanto precede, si deve dichiarare che non è dimostrato che il PRAC e il CHMP abbiano trascurato il vantaggio dell'omniscan per quanto riguarda l'imaging di perfusione del miocardio, ritenendo a torto che, in Germania, il gadovist disponesse di un'indicazione per tutto il corpo considerata come riferita anche a questo tipo di imaging.

– *Sul vantaggio dell'Omniscan per quanto riguarda i rischi d'ipersensibilità*

- 118 La ricorrente sostiene inoltre che il PRAC e il CHMP hanno valutato erroneamente il vantaggio del gadolinio lineare per quanto riguarda il tasso di reazione d'ipersensibilità a tale tipo di mezzo di contrasto. Essa sostiene che l'omniscan, in particolare, sarebbe, a tal riguardo, tollerato meglio rispetto ai mezzi macrociclici.
- 119 Tuttavia, come già esposto al precedente punto 51, non spetta al Tribunale sostituire la sua valutazione a quelle del PRAC e del CHMP. Di conseguenza, esso non può dirimere la controversia scientifica tra la ricorrente e questi ultimi per quanto riguarda gli eventuali vantaggi di un mezzo di contrasto come l'omniscan rispetto ai mezzi macrociclici a base di gadolinio.

- 120 La ricorrente sostiene tuttavia che il PRAC, e in seguito il CHMP, non hanno esaminato una meta-analisi del professor P. trasmessa dalla ricorrente e che confermava la migliore tollerabilità dei mezzi di contrasto a base di gadolinio lineare rispetto ai mezzi macrociclici.
- 121 Risulta tuttavia dalla seconda raccomandazione del PRAC che quest'ultimo ha tenuto conto di tale meta-analisi, ma l'ha disattesa in quanto, come altri studi, essa presentava talune importanti limitazioni relative alla sua concezione, alla sua dipendenza con riferimento alla registrazione di effetti avversi e alle possibilità di sotto-dichiarazioni o di dichiarazione indotta da cambiamenti nell'uso dei prodotti. Più precisamente, nella sua relazione di valutazione aggiornata del 30 giugno 2017, il co-relatore del PRAC ha osservato che la meta-analisi del professor P. si fondava su una selezione di effetti avversi segnalati retrospettivamente, mentre è ben noto che solo una piccola parte degli effetti avversi che si verificano è comunicata alle autorità sanitarie, cosicché tali comunicazioni spontanee di effetti avversi non possono essere utilizzate per procedere a un'analisi quantitativa e a un confronto tra i prodotti.

d) Conclusione sul primo e sul secondo motivo

- 122 Da tutto ciò che precede risulta che la ricorrente non dimostra che la seconda raccomandazione del PRAC e il parere del CHMP sono stati viziati da errori o omissioni.
- 123 Pertanto, occorre respingere il primo e il secondo motivo poiché infondati, senza che sia necessario esaminare l'ultimo argomento della ricorrente, sollevato nell'ambito del primo motivo, secondo il quale i pretesi errori e omissioni del PRAC e del CHMP non potevano essere compensati dal fatto che la sospensione dell'AIC dell'omniscan poteva essere postposta per dodici mesi dagli Stati membri in forza dell'articolo 3 della decisione impugnata.

2. Sul terzo motivo, vertente sulla violazione del principio di parità di trattamento e di non discriminazione

- 124 La ricorrente sostiene che la decisione impugnata viola il principio di parità di trattamento e di non discriminazione per quattro motivi, vertenti sul fatto che i suoi concorrenti hanno beneficiato di un trattamento favorevole per i mezzi di contrasto per i quali detengono un'AIC.
- 125 In via preliminare, occorre ricordare che, secondo costante giurisprudenza, il principio di parità di trattamento richiede che situazioni paragonabili non siano trattate in maniera diversa e che situazioni diverse non siano trattate in maniera uguale, salvo che ciò non risulti obiettivamente giustificato (v. sentenza del 12 giugno 2015, Health Food Manufacturers' Association e a./Commissione, T-296/12, EU:T:2015:375, punto 113 e giurisprudenza citata).

a) Sul primo caso di discriminazione asserita

- 126 La ricorrente ravvisa un primo caso di discriminazione nella circostanza che i mezzi di contrasto a base di gadolinio lineare, come l'omniscan, si sono visti sospendere la loro AIC, mentre un provvedimento analogo non è stato adottato nei confronti dei mezzi di contrasto a base di gadolinio macrociclico. Essa sostiene che non vi è alcuna ragione obiettiva per tale differenza di trattamento, poiché non vi sono prove della lesione causata dalla ritenzione del gadolinio nel cervello e dal momento che, per di più, il CHMP ha considerato che tali lesioni non erano «plausibili». Siffatta differenza di trattamento si fonderebbe, di fatto, sulla sola premessa secondo cui il cervello trattiene più a lungo i mezzi di contrasto a base di gadolinio lineare rispetto a quelli a base di gadolinio macrociclico. Ciò nonostante, questa affermazione non sarebbe dimostrata.

- 127 Tuttavia, dai precedenti punti da 69 a 71 emerge che il PRAC ha dichiarato che alcuni dati scientifici, da un lato, dimostravano che il cervello trattiene più a lungo i mezzi di contrasto a base di gadolinio lineare rispetto a quelli a base di gadolinio macrociclico e, dall'altro, permettevano di concludere che l'esposizione al gadolinio presenta potenzialmente, in ragione della sua stabilità inferiore, un rischio di tossicità rispetto al gadolinio macrociclico.
- 128 Inoltre, dai precedenti punti 86 e 91 risulta che la sostituzione da parte del CHMP del termine «possibile» all'aggettivo «plausibile» utilizzato dal PRAC non aveva carattere significativo.
- 129 Di conseguenza, la Commissione ha potuto considerare che i due tipi di gadolinio presentavano caratteristiche sufficientemente distinte da giustificare un trattamento differenziato. Essa non ha quindi violato il principio di parità di trattamento e di non discriminazione.

b) Sul secondo caso di asserita discriminazione

- 130 La ricorrente ravvisa un secondo caso di discriminazione nel fatto che, nella decisione impugnata, la Commissione ha sospeso l'AIC dell'omniscan e non l'AIC del magnevist (acido gadopentetico), sebbene entrambi siano mezzi di contrasto a base di gadolinio lineare. Per quanto riguarda il magnevist, la decisione impugnata si limiterebbe a prevedere, all'articolo 4, che gli Stati membri devono tener conto delle conclusioni scientifiche del CHMP per valutare l'efficacia e la sicurezza dei mezzi di contrasto contenenti acido gadopentetico.
- 131 La ricorrente sostiene che, poiché non vi sono prove del fatto che la ritenzione del gadolinio lineare nel cervello provochi lesioni, non vi è alcuna giustificazione oggettiva per distinguere il magnevist dagli altri mezzi di contrasto a base di gadolinio lineare, come l'omniscan, per il solo motivo che il magnevist sarebbe somministrato a dosi minori.
- 132 Com'è già stato esposto ai precedenti punti 71 e 73, alla luce dei dati scientifici, il PRAC ha potuto ritenere che vi fossero indizi seri e concludenti del fatto che l'accumulo di gadolinio lineare nel cervello presenti un rischio di neurotossicità. Nella sua seconda raccomandazione il PRAC ha inoltre osservato come studi avessero dimostrato che il magnevist, come l'omniscan, è rilevato nel cervello dopo la sua somministrazione. Tuttavia, il PRAC ha altresì rilevato che il magnevist era utilizzato come mezzo di contrasto nell'arteriografia con una dose 200 volte meno elevata rispetto ad altri mezzi iniettati per via endovenosa, come l'omniscan. Inoltre, il PRAC ha rilevato che, in tal caso, i pazienti erano solitamente sottoposti a un unico dosaggio di detto, mentre potevano esserci più dosaggi dell'omniscan.
- 133 Sulla base di tale differenza nella somministrazione dei due prodotti, il PRAC, il CHMP e, in seguito, la Commissione hanno potuto adottare approcci differenti, in particolare distinguere il magnevist dall'omniscan, e considerare, senza violare il principio di parità di trattamento e di non discriminazione, che si doveva solamente invitare gli Stati membri a tener conto della conclusione secondo la quale il rapporto rischi/benefici del magnevist restava positivo nel caso di iniezione intra-articolare.

c) Sul terzo caso di asserita discriminazione

- 134 La ricorrente ravvisa un terzo caso di discriminazione nel fatto che, nella decisione impugnata, la Commissione ha sospeso l'AIC dell'omniscan e non l'AIC del multihance e del primovist (acido gadoxetico), sebbene tutti siano mezzi di contrasto a base di gadolinio lineare. Per quanto riguarda il multihance e il primovist, la decisione impugnata si limiterebbe a prevedere, al suo articolo 4, che gli Stati membri devono tener conto delle conclusioni scientifiche del CHMP per valutare l'efficacia e la sicurezza dei mezzi di contrasto contenenti acido gadobenico o acido gadopxetico.

- 135 La ricorrente fa valere, a tal riguardo, che, poiché il PRAC e il CHMP hanno ritenuto che il multihance e il primovist presentassero un rapporto rischi/benefici favorevole in ragione della loro utilità nell'imaging epatica, era discriminatorio non considerare altrettanto benefica l'indicazione specifica dell'omniscan per l'imaging di perfusione del miocardio.
- 136 È giocoforza constatare che tale censura si basa sulla premessa secondo cui l'omniscan presenterebbe un interesse particolare per l'imaging di perfusione del miocardio. Orbene, il PRAC e il CHMP hanno contestato tale premessa e occorre rammentare (v. precedente punto 99) che non spetta al Tribunale risolvere la controversia scientifica che oppone le parti quanto all'esistenza, in particolare, di differenze rilevanti tra l'imaging «di tutto il corpo» e l'imaging di perfusione del miocardio. Inoltre, dall'esame dei primi due motivi risulta che (v. precedenti punti da 113 a 117) non è dimostrato che il PRAC abbia commesso un errore nel ritenere che un'indicazione per «tutto il corpo» comprenda l'indicazione per l'imaging di perfusione del miocardio riconosciuta all'omniscan in quattro Stati membri.
- 137 Per contro, il PRAC ha osservato che il multihance e il primovist presentavano, dal canto loro, un vantaggio per l'imaging in fase tardiva per le lesioni epatiche altamente vascolarizzate, impossibile a realizzarsi con altri mezzi a base di gadolinio, e che tali prodotti permettono quindi una diagnosi precoce di malattie potenzialmente mortali. In tali circostanze, e nonostante i rischi derivanti dall'accumulo di gadolinio nel cervello, il PRAC ha considerato che il rapporto rischi/benefici rimanesse favorevole per quanto riguarda questi due mezzi, a condizione che il loro uso sia limitato a tale tipo di imaging del fegato.
- 138 In questo contesto, alla luce delle loro diverse qualità, non risulta che il principio di parità di trattamento e di non discriminazione sia stato violato dal fatto che il multihance e il primovist sono stati trattati diversamente dall'omniscan.

d) Sul quarto caso di asserita discriminazione

- 139 La ricorrente ravvisa un quarto caso di discriminazione nel fatto che, sebbene la decisione impugnata abbia come obiettivo la riduzione dei rischi per la salute umana, essa favorisce i mezzi di contrasto a base di gadolinio macrociclico rispetto a quelli a base di gadolinio lineare, senza prendere in considerazione il fatto che questi ultimi, e in particolare l'omniscan, presentino un profilo di sicurezza più favorevole rispetto ai maggiori rischi di reazioni d'ipersensibilità, i quali, pur se deboli, sono tuttavia reali.
- 140 Tuttavia, occorre anzitutto osservare che né il PRAC né il CHMP né la Commissione hanno ritenuto che il rischio di neurotossicità dei mezzi di contrasto a base di gadolinio lineare fosse ipotetico. Conformemente al parere del CHMP cui essa fa riferimento nella decisione impugnata, la Commissione ha ritenuto possibile la neurotossicità di tali mezzi di contrasto.
- 141 Inoltre, sebbene il PRAC abbia constatato che gli studi indicavano un rischio di reazione d'ipersensibilità meno elevato, in particolare con l'omniscan, esso ha tuttavia osservato che «gli studi [sull'ipersensibilità] present[avano] determinati limiti importanti: la concezione della retrospettiva o dello studio, la dipendenza dalla registrazione di effetti avversi e le possibilità di sottodichiarazione o di dichiarazione indotta da cambiamenti nell'utilizzo dei prodotti». Il PRAC ha altresì constatato che «[i]l tasso di reazioni gravi [era] molto basso e tutti gli studi che hanno valutato il tasso delle reazioni di ipersensibilità con [mezzi di contrasto a base di gadolinio] constata[vano] che una piccolissima percentuale di pazienti ha una reazione di ipersensibilità grave». Inoltre, il PRAC ha rilevato che «[i]l rischio di ipersensibilità è coperto in modo adeguato nelle informazioni dei mezzi di contrasto a base di gadolinio».

- 142 È vero che la ricorrente produce una pubblicazione dell'American College of Radiology del 4 aprile 2017, intitolata «Risposta alle raccomandazioni del PRAC», una dichiarazione del professor A. e una meta-analisi del professor P. da cui risulta che il gadolinio lineare presenterebbe, rispetto ai rischi d'ipersensibilità, un profilo di sicurezza più favorevole rispetto al gadolinio macrociclico.
- 143 Tuttavia, non spetta al Tribunale riconsiderare la decisione impugnata alla luce di elementi scientifici (v. precedente punto 51). Inoltre, com'è già stato esposto (v. precedente punto 121), il PRAC ha considerato che la meta-analisi del professor P. presentava notevoli limitazioni. Peraltro, la pubblicazione dell'American College of Radiology si limita a indicare sommariamente che i mezzi lineari «presentano un rischio di reazione acuta più debole rispetto ai mezzi macrociclici» senza comprovare tale conclusione. Per quanto riguarda la dichiarazione del professor A., essa è successiva alla decisione impugnata, di modo che non ha potuto essere presa in considerazione dal PRAC, dal CHMP e dalla Commissione. Inoltre, la sua obiettività e il suo valore probatorio non sono accertati, poiché è stata espressamente stabilita a sostegno del ricorso della ricorrente.
- 144 Di conseguenza, non risulta che la Commissione abbia violato, nella decisione impugnata, il principio di parità di trattamento e di non discriminazione trattando in modo diverso i mezzi di contrasto a base di gadolinio macrociclico e quelli a base di gadolinio lineare, poiché questi hanno proprietà differenti.
- 145 Alla luce di quanto precede, il terzo motivo è infondato.

3. Sul quarto motivo, vertente sulla violazione del principio di proporzionalità

- 146 La ricorrente sostiene che la decisione impugnata viola il principio generale di proporzionalità, anche se si dovesse concludere che il rapporto rischi/benefici dei mezzi di contrasto a base di gadolinio lineare non è favorevole.
- 147 A tal proposito, occorre anzitutto ricordare che, secondo giurisprudenza costante, il principio di proporzionalità, che è uno dei principi generali del diritto dell'Unione, richiede che gli atti delle istituzioni non superino i limiti di quanto idoneo e necessario al conseguimento degli scopi legittimi perseguiti dalla normativa di cui trattasi, fermo restando che, qualora sia possibile una scelta fra più misure appropriate, si deve ricorrere alla meno restrittiva e che gli inconvenienti causati non devono essere sproporzionati rispetto agli scopi perseguiti (v. sentenza del 7 marzo 2013, Acino/Commissione, T-539/10, non pubblicata, EU:T:2013:110, punto 85 e giurisprudenza citata).
- 148 A sostegno del suo motivo, la ricorrente sostiene, in primo luogo, che la sospensione dell'AIC dell'omniscan non era necessaria. Essa osserva, a tal riguardo, che la Commissione ha ritenuto che un'etichettatura e messaggi di avvertimento fossero sufficienti per neutralizzare i rischi reali di fibrosi sistemica nefrogenica e di reazioni acute d'ipersensibilità che tutti i mezzi di contrasto a base di gadolinio presentano, ma che ha disposto, in maniera contraddittoria, di sospendere le AIC dei mezzi di contrasto a base di gadolinio lineare per prevenire un semplice rischio ipotetico legato alla ritenzione di tali mezzi nel cervello.
- 149 Si deve tuttavia rilevare che la ricorrente suggerisce ancora una volta erroneamente (v. precedente punto 140) che la Commissione avrebbe considerato un semplice rischio ipotetico di neurotossicità del gadolinio lineare per fondare la decisione impugnata.
- 150 Inoltre, in risposta a un suggerimento della ricorrente, il PRAC ha previsto altre misure meno restrittive di minimizzazione dei rischi rispetto alla sospensione dell'AIC dei mezzi di contrasto a base di gadolinio lineare, ma le ha giudicate irrealizzabili o insufficienti. Il CHMP si è conformato alla sua opinione.

- 151 Per quanto riguarda un eventuale aggiornamento delle informazioni sull'omniscan, il PRAC ha ritenuto che, poiché l'accumulo nel cervello costituisce una proprietà intrinseca dei mezzi di contrasto a base di gadolinio iniettati per via endovenosa, un'informazione in proposito non comporterebbe una riduzione dei rischi associati a tale accumulo.
- 152 Il PRAC ha altresì osservato che non era possibile limitare l'utilizzo dell'omniscan a determinati gruppi di pazienti, com'è stato fatto per il rischio di fibrosi sistemica nefrogenica, o come proposto da 19 Stati membri, dall'Islanda e dalla Norvegia, dato che non è possibile individuare attualmente alcun gruppo che presenti un rischio minore di accumulo nel cervello.
- 153 Il PRAC ha inoltre ritenuto che, in un contesto clinico, non fosse realistico voler restringere il numero di dosi somministrate a un paziente nel corso della sua vita o prendere misure concernenti la frequenza e il momento delle iniezioni, poiché le esposizioni al gadolinio possono non essere registrate, in particolare in caso di cambiamento del radiologo o del medico generico.
- 154 Infine, il PRAC ha considerato che le restrizioni all'uso dell'omniscan esporrebbero sempre la popolazione a un rischio, in mancanza di conoscenza del valore-soglia sicuro di ritenzione nel cervello e di altri tessuti e poiché non è possibile determinare un periodo nel corso del quale nessun effetto negativo potenziale ha il tempo di manifestarsi.
- 155 In tali circostanze, non si può ritenere che la decisione impugnata sia contraddittoria e sproporzionata per avere la Commissione ritenuto sufficiente un'etichettatura e messaggi di avvertimento per minimizzare i rischi di fibrosi sistemica nefrogenica e di reazioni acute d'ipersensibilità, disponendo al contempo la sospensione delle AIC della maggior parte dei mezzi di contrasto a base di gadolinio lineare per prevenire un rischio connesso alla ritenzione di tali mezzi nel cervello.
- 156 A sostegno del suo motivo, la ricorrente sostiene, in secondo luogo, che la sospensione dell'AIC dell'omniscan non era appropriata. Essa fa valere, a tal proposito, che il carattere sproporzionato della decisione impugnata risulta dal fatto che essa comporta, da un lato, la perdita della sua indicazione specifica per l'imaging di perfusione del miocardio riconosciuta in quattro Stati membri, nonché, dall'altro, la perdita di un prodotto che presenta un tasso di reazione di ipersensibilità inferiore rispetto ad altri.
- 157 Tale argomento si basa tuttavia sulla premessa secondo cui l'omniscan presenterebbe un interesse particolare per l'imaging di perfusione del miocardio e in termini di rischio d'ipersensibilità maggiore. Orbene, poiché non spetta al Tribunale risolvere la controversia scientifica che esiste tra le parti su tali due questioni (v. precedenti punti 51, 99 e 119), il Tribunale non può neppure dedurre da tale asserito interesse particolare una violazione del principio di proporzionalità.
- 158 Tale argomento della ricorrente è ancor meno fondato se si considera che, dall'esame del primo motivo (v. precedenti punti da 113 a 117), risulta come non sia dimostrato che il PRAC abbia commesso un errore nel ritenere che un'indicazione per «tutto il corpo» comprenda l'indicazione dell'imaging di perfusione del miocardio e che, come è stato esposto ai precedenti punti 121 e 141, il PRAC abbia escluso gli studi e la meta-analisi del professor P. relativi al rischio d'ipersensibilità con la motivazione che essi presentavano notevoli limiti.
- 159 La ricorrente deduce altresì l'inadeguatezza della decisione impugnata dal fatto che, tenuto conto della mancanza di prove di lesioni neurologiche nonostante milioni di prescrizioni, essa apre la totalità del mercato dei prodotti a base di gadolinio a un piccolo gruppo di fabbricanti di mezzi a base di gadolinio macrociclico, sebbene anche questi ultimi siano ritenuti nel cervello.
- 160 Tuttavia, si deve ricordare che, secondo un principio generale, elaborato dalla giurisprudenza, la tutela della sanità pubblica deve incontestabilmente vedersi riconoscere un'importanza preponderante rispetto a considerazioni di tipo economico (v. precedente punto 44). Inoltre, il PRAC e il CHMP

hanno constatato l'esistenza di una differenza tra i mezzi di contrasto a base di gadolinio lineare e quelli a base di gadolinio macrociclico, i quali sono ritenuti nel cervello a un livello dieci volte inferiore rispetto ai mezzi lineari e vi rimangono presenti meno a lungo (v. precedente punto 70). Per giunta, il PRAC e il CHMP hanno osservato che i dati sulla sicurezza a lungo termine erano limitati, che gli effetti avversi associabili all'accumulo nel cervello potevano essere ritardati e leggeri e che la loro segnalazione spontanea era soggetta a diverse incognite. Infine, il PRAC e il CHMP hanno segnalato l'esistenza di studi che indicavano un collegamento tra un'esposizione al gadolinio e vari effetti avversi (v. precedente punto 74). In tali circostanze, il fatto che i mezzi di contrasto siano stati ampiamente inoculati senza che siano stati rilevati effetti avversi di tipo neurologico non consente di ravvisare una violazione del principio di proporzionalità.

- 161 La ricorrente sostiene, in terzo luogo, che le condizioni alle quali la decisione impugnata subordina la revoca della sospensione delle AIC sono talmente restrittive che detta sospensione equivarrebbe a una revoca di autorizzazione. Infatti, sarebbe improbabile che benefici del gadolinio lineare non dimostrati attualmente possano essere riscontrati un domani e che la ritenzione del gadolinio nei tessuti venga contraddetta in futuro.
- 162 Ai sensi dell'articolo 3, secondo comma, e dell'allegato IV della decisione impugnata, la sospensione delle AIC può essere revocata solo a condizione che il loro titolare fornisca dati che indichino o l'esistenza di benefici clinicamente importanti che non erano stati stabiliti e che siano superiori ai rischi correlati all'agente in questione, o che quest'ultimo non è soggetto a una dechelazione significativa e non conduce a ritenzione di gadolinio nei tessuti.
- 163 La Commissione fa valere, a tal proposito, che non è raro che una nuova indicazione per un prodotto appaia anni dopo la sua immissione in commercio. Il rapporto rischi/benefici dell'omniscan potrebbe così essere rivalutato. La Commissione sostiene altresì che la ricorrente potrebbe proporre talune modifiche della struttura o della composizione del suo prodotto che lo renderebbero più stabile, il che ridurrebbe il suo accumulo nel cervello.
- 164 Il Tribunale non può tuttavia speculare né sulla probabilità che una nuova indicazione dell'omniscan sia scoperta, né sulla possibilità di modificare la struttura o la composizione di quest'ultimo.
- 165 Inoltre, la Commissione riconosce, nelle sue memorie processuali, che è inverosimile che i risultati di studi osservazionali destinati a rispondere alle preoccupazioni concernenti la tossicità del gadolinio lineare siano disponibili entro un termine ragionevole, tenuto conto dell'eterogeneità della popolazione di pazienti oggetto di RMI, del numero di pazienti richiesti per tali studi e delle limitazioni di tipo metodologico delle stesse. La Commissione rileva, inoltre, che studi clinici interventistici, che confrontano gli effetti dei diversi prodotti, potrebbero essere considerati contrari all'etica.
- 166 Tuttavia, anche supponendo che le condizioni per ottenere la revoca della sospensione dell'AIC dell'omniscan possano essere difficilmente riscontrate, ciò non toglie che tale sospensione non appare sproporzionata alla luce dei precedenti punti da 155 a 160.
- 167 Il quarto motivo non è pertanto fondato.

4. Sul quinto motivo, vertente sulla violazione del principio di buona amministrazione

- 168 La ricorrente sostiene, in primo luogo, che il procedimento non è stato imparziale e, in secondo luogo, che le autorità interessate non hanno proceduto a un esame completo di tutte le osservazioni da essa presentate.

a) Sull'imparzialità del procedimento

- 169 La ricorrente sostiene che il principio d'imparzialità è stato violato poiché il professor T. ha partecipato al gruppo di esperti il cui parere è stato utilizzato nella prima raccomandazione del PRAC. Orbene, il professor T. sarebbe intervenuto come consulente in un'azione collettiva per risarcimento danni diretta, tra l'altro, contro la ricorrente, e si sarebbe trovato a titolo personale in un procedimento con la medesima per diffamazione a causa delle sue dichiarazioni inerenti all'omniscan.
- 170 Le istituzioni, gli organi e gli organismi dell'Unione sono tenuti a rispettare i diritti fondamentali garantiti dal diritto dell'Unione, tra i quali figura il diritto a una buona amministrazione, sancito dall'articolo 41 della Carta dei diritti fondamentali dell'Unione europea (v., in tal senso, sentenza dell'11 luglio 2013, Ziegler/Commissione, C-439/11 P, EU:C:2013:513, punto 154).
- 171 L'articolo 41, paragrafo 1, della Carta dei diritti fondamentali enuncia, segnatamente, che ogni individuo ha diritto a che le questioni che lo riguardano siano trattate in modo imparziale dalle istituzioni, organi e organismi dell'Unione.
- 172 A tal riguardo, occorre rilevare che il requisito d'imparzialità, che s'impone alle istituzioni, agli organi e agli organismi nell'adempimento dei loro compiti, mira a garantire la parità di trattamento che è alla base dell'Unione. Tale requisito è inteso, in particolare, a evitare situazioni di conflitto di interessi eventuali per quel che riguarda i funzionari e gli agenti che agiscono per conto delle istituzioni, degli organi e degli organismi. Tenuto conto dell'importanza fondamentale della garanzia d'indipendenza e d'integrità per quanto riguarda tanto il funzionamento interno quanto l'immagine esterna delle istituzioni, degli organi e degli organismi dell'Unione, il requisito d'imparzialità copre tutte le circostanze che il funzionario o l'agente chiamato a pronunciarsi su un caso deve ragionevolmente considerare idonee ad apparire, agli occhi dei terzi, tali da influire sulla sua indipendenza in materia (v., in tal senso, sentenza del 25 ottobre 2007, Komninou e a./Commissione, C-167/06 P, non pubblicata, EU:C:2007:633, punto 57).
- 173 Tali istituzioni, organi e organismi sono inoltre tenuti a rispettare il requisito di imparzialità sotto i due profili in cui esso si articola, ossia, da un lato, il profilo soggettivo, secondo cui nessuno dei membri dell'istituzione interessata deve manifestare opinioni preconcepite o pregiudizi personali e, dall'altro, il profilo oggettivo, in conformità al quale tale istituzione è tenuta ad offrire garanzie sufficienti per escludere qualsiasi legittimo dubbio in merito a un eventuale pregiudizio (v., in tal senso, sentenza del 20 dicembre 2017, Spagna/Consiglio, C-521/15, EU:C:2017:982, punto 91 e giurisprudenza citata).
- 174 In risposta ad un quesito posto dal Tribunale in udienza, la ricorrente ha precisato che essa faceva valere proprio, nel caso di specie, una violazione dell'imparzialità oggettiva.
- 175 Con riferimento, più specificamente, a tale secondo profilo del principio di imparzialità, occorre considerare che, laddove siano conferite a più istituzioni, organi o organismi dell'Unione responsabilità proprie e distinte nel contesto di un procedimento atto a sfociare in una decisione che arrechi pregiudizio ad una parte in giudizio, ciascuno di tali soggetti, nei limiti di ciò che lo riguarda, è tenuto a conformarsi al requisito dell'imparzialità oggettiva. Conseguentemente, anche nell'ipotesi in cui sia stato solo uno di essi a violare tale requisito, siffatta violazione è idonea a rendere viziata per illegittimità la decisione emanata dall'altro al termine del procedimento in oggetto (v., in tal senso, sentenza del 20 dicembre 2017, Spagna/Consiglio, C-521/15, EU:C:2017:982, punto 94).
- 176 Inoltre, il requisito di imparzialità cui sono in tal modo soggette le istituzioni si estende anche agli esperti da esse consultati. In particolare, quando a un esperto venga chiesto di emettere un parere sugli effetti di un medicinale potenziale, occorre che egli svolga il suo compito con assoluta imparzialità (sentenza del 9 settembre 2010, Now Pharm/Commissione, T-74/08, EU:T:2010:376, punto 88).

- 177 Nel caso di specie, la Commissione non contesta i fatti riferiti dalla ricorrente in merito al professor T. e riconosce che questi ultimi devono essere valutati alla luce del principio di imparzialità piuttosto che con riferimento alla politica dell’Agenzia europea per i medicinali (EMA) sul trattamento degli interessi concorrenti dei membri dei comitati scientifici e degli esperti, in considerazione della quale la Commissione li ha esaminati.
- 178 La Commissione osserva, tuttavia, che il Tribunale, nella sentenza del 9 settembre 2010, *Now Pharm/Commissione* (T-74/08, EU:T:2010:376, punto 93), ha dichiarato che dall’obbligo di imparzialità non si può dedurre l’esistenza di un ostacolo giuridico a che un esperto venga consultato nell’ambito di un procedimento relativo a un medicinale per il solo fatto che egli abbia già emesso un parere relativo al medesimo medicinale nell’ambito di un altro procedimento. Secondo la Commissione, tale sarebbe stato il ruolo del professor T. nell’azione collettiva cui la ricorrente fa riferimento. La Commissione rileva altresì che l’interessato non era il promotore del procedimento per diffamazione, ma vi era soltanto convenuto.
- 179 Si deve tuttavia osservare che, nel caso di specie, il disaccordo tra la ricorrente e il professor T. non si riduce a una semplice divergenza di opinioni di ordine scientifico tra un’impresa farmaceutica e un esperto. Infatti, tale disaccordo si è tradotto in una relazione conflittuale che deriva soprattutto dal fatto che il professor T. è intervenuto fino al 2010 a fianco di avvocati in un’azione collettiva per risarcimento danni diretta in particolare contro la ricorrente, per via dei danni che sarebbero stati causati mezzi di contrasto a base di gadolinio e dall’omniscan in particolare. Ne consegue che la soluzione adottata nella sentenza del 9 settembre 2010, *Now Pharm/Commissione* (T-74/08, EU:T:2010:376) non è applicabile al caso di specie. Al contrario, un siffatto intervento nell’ambito di un processo poteva suscitare un dubbio legittimo circa l’imparzialità del professor T. nel procedimento sfociato nell’adozione della decisione impugnata.
- 180 Tuttavia, occorre esaminare se tale circostanza abbia avuto un impatto decisivo sullo svolgimento o sull’esito del procedimento (v., in tal senso, sentenza del 20 dicembre 2017, *Spagna/Consiglio*, C-521/15, EU:C:2017:982, punto 104).
- 181 Bisogna rilevare, a tal proposito, che il professor T non faceva parte né del PRAC né del CHMP, ma solamente di un gruppo di esperti costituito dal PRAC in applicazione dell’articolo 32 della direttiva 2001/83. Il PRAC ha nominato degli esperti da una lista di nomi comunicata dagli Stati membri all’EMA in virtù dell’articolo 62, paragrafo 2, del regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 31 marzo 2004, che istituisce procedure comunitarie per l’autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario, e che istituisce l’Agenzia europea per i medicinali (GU 2004, L 136, pag. 1). Conformemente al summenzionato articolo 32, il compito di tale gruppo di esperti era soltanto di fornire un parere al PRAC e quest’ultimo ha precisato gli specifici soggetti sui quali detto gruppo doveva pronunciarsi.
- 182 Certo è che dal verbale della riunione del 5 settembre 2016 del gruppo di esperti risulta che, su tredici membri che inizialmente lo componevano, sei sono stati dichiarati in conflitto di interessi per ragioni diverse e non hanno potuto partecipare alle conclusioni finali, ragion per cui le conclusioni sono state adottate solamente dai membri restanti, tra cui il professor T. Ciò non toglie che le conclusioni del gruppo di esperti sono state adottate collegialmente da sette membri. Orbene, la collegialità costituisce una garanzia d’imparzialità (v., in tal senso e per analogia, sentenza del 19 febbraio 2009, *CIF, Gorostiaga Atxalandabaso/Parlamento*, C-308/07 P, EU:C:2009:103, punto 44). Inoltre, contrariamente a quanto suggerito dalla ricorrente, nulla indica che, in ragione delle sue funzioni o del suo status, il professor T. abbia esercitato un’influenza preponderante in seno a tale gruppo ristretto. In particolare, egli non ne assumeva la presidenza.
- 183 Risulta poi dal verbale della riunione del 5 settembre 2016 che il gruppo di esperti non ha preso specificamente posizione sui rischi e sui benefici dell’omniscan, ma su un insieme di molecole derivate dal gadolinio. Esso si è così limitato a esaminare, da un punto di vista generale, la questione della

capacità del gadolinio di raggiungere il cervello e di accumularvisi, i rischi connessi a tale accumulo, la questione dell'eventuale intercambiabilità dei mezzi di contrasto a base di gadolinio lineare e macrociclico, la possibilità o meno di isolare gruppi di pazienti per i quali la somministrazione del gadolinio avrebbe presentato un rischio maggiore, la questione sulla possibilità di modificare il modo in cui i mezzi di contrasto vengono utilizzati per minimizzare i rischi e quali studi avrebbero potuto essere intrapresi.

- 184 Inoltre, il PRAC ha consultato il 19 giugno 2017 un secondo gruppo di esperti, di cui il professor T non faceva parte. Anche se questo secondo gruppo aveva un mandato diverso dal primo, come sostenuto dalla ricorrente, ciò non toglie che si è pronunciato sui motivi di riesame che essa aveva presentato.
- 185 Inoltre, si deve osservare che il PRAC si è basato, in particolare, su una cinquantina di studi pubblicati nel 2016 e nel 2017 (v. precedente punto 63), che ha esaminato con cura citando molti degli stessi diverse volte e valutandone i meriti e la portata, come attestato dal fascicolo.
- 186 Infine, i motivi della decisione impugnata devono essere trovati nel parere del CHMP che ha proceduto alla propria valutazione e ha attenuato la seconda raccomandazione del PRAC, com'è stato constatato al precedente punto 79.
- 187 Dalle considerazioni che precedono discende che la partecipazione del professor T. al gruppo di esperti non risulta decisiva né per lo svolgimento né per l'esito del procedimento che ha condotto alla decisione impugnata. Pertanto, tale partecipazione non porta a constatare che il procedimento, valutato nella sua globalità, non offriva garanzie sufficienti per escludere qualsiasi legittimo dubbio in merito all'imparzialità dell'interessato.
- 188 Di conseguenza, il motivo vertente sulla violazione del principio di imparzialità va respinto.

b) Sul fatto che le autorità interessate non hanno proceduto a un esame completo di tutte le osservazioni presentate

- 189 La ricorrente deduce, in primo luogo, che non si è tenuto conto dei motivi che essa aveva presentato a sostegno della sua domanda di riesame. Essa sostiene, in secondo luogo, che non sono stati corretti errori di fatto relativi all'indicazione specifica dell'omniscan per l'imaging di perfusione del miocardio, ai tassi di gadolinio nel cervello, alla durata della sua ritenzione e alla posologia dei mezzi di contrasto. Essa fa valere, in terzo luogo, che le autorità competenti non si sono pronunciate su questioni riguardanti i limiti degli studi sulle RMI, sull'esistenza di incoerenze nella raccolta dei dati e sull'apparente convinzione del PRAC secondo cui talune pubblicazioni erano state sponsorizzate dai titolari di AIC.
- 190 La ricorrente non specifica tuttavia i motivi della sua domanda di riesame che non sarebbero stati presi in considerazione, né quali siano stati gli errori di fatto relativi all'indicazione specifica dell'omniscan per l'imaging di perfusione del miocardio che sarebbero stati commessi. Essa non individua neppure gli errori di fatto, concernenti i tassi di gadolinio nel cervello, la durata della sua ritenzione e la posologia dei mezzi di contrasto, che non sarebbero stati corretti. Inoltre, non precisa le questioni inerenti ai limiti degli studi sulle RMI e le incoerenze nella raccolta dei dati sui quali il PRAC, il CHMP e la Commissione non si sarebbero pronunciati. Essa si limita, per tutte queste censure, a rinviare agli allegati del suo ricorso. Orbene, non spetta al Tribunale ricercare e individuare, negli allegati, i motivi e argomenti sui quali, a suo parere, il ricorso dovrebbe essere fondato, atteso che gli allegati assolvono una funzione meramente probatoria e strumentale (v. sentenza del 31 maggio 2018, Kaddour/Consiglio, T-461/16, EU:T:2018:316, punto 113 e giurisprudenza citata). Le censure in questione sono quindi semplicemente enunciate senza essere supportate da un'argomentazione, contrariamente alla regola prevista dall'articolo 76, lettera d), del regolamento di procedura. Ne

consegue che le censure della ricorrente devono essere dichiarate irricevibili. Peraltro, il fatto che non si sarebbe specificamente replicato alla censura della ricorrente relativa all'apparente convinzione del PRAC secondo cui alcune pubblicazioni erano state sponsorizzate dai titolari di AIC non può condurre all'annullamento della decisione impugnata, dal momento che, a partire dal 16 agosto 2017, l'EMA precisava che una sponsorizzazione non doveva essere considerata, di per sé, incidente sulle conclusioni di uno studio.

- ¹⁹¹ In ogni caso, dal fascicolo risulta che la domanda di riesame della ricorrente ha causato la riunione di un gruppo di esperti. I motivi esposti dalla ricorrente a sostegno di tale domanda sono stati valutati e commentati dai relatori e dal co-relatore nelle loro relazioni di valutazione datate 28 giugno 2017. In particolare, è stato constatato ai precedenti punti 111, 113 e 117 che il PRAC aveva riesaminato la sua prima raccomandazione riguardante l'utilità dell'omniscan per l'imaging di perfusione del miocardio alla luce dei motivi della domanda di riesame della ricorrente, e che l'asserito errore commesso a tal riguardo alla luce dell'AIC rilasciata al gadovist per tutto il corpo da parte dell'Istituto tedesco non era dimostrato. Inoltre, il CHMP ha effettuato anch'esso un esame del rapporto rischi/benefici del gadolinio e ha, d'altronde, attenuato la seconda raccomandazione del PRAC (v. precedente punto 79).
- ¹⁹² Peraltro, come sostiene la Commissione, l'esistenza di un disaccordo scientifico tra la ricorrente e il PRAC o il CHMP non significa che non siano state prese in considerazione le sue osservazioni relative all'indicazione specifica dell'omniscan per l'imaging di perfusione del miocardio, ai tassi di gadolinio nel cervello, alla durata della ritenzione di quest'ultimo e alla posologia dei mezzi di contrasto.
- ¹⁹³ Ne consegue che deve essere respinta la censura mossa dalla ricorrente in relazione al fatto che le autorità interessate non avrebbero proceduto a un esame completo di tutte le osservazioni che essa aveva presentato, così come il motivo concernente la violazione del principio di buona amministrazione.
- ¹⁹⁴ Alla luce dell'insieme delle suesposte considerazioni, poiché nessun motivo è fondato, si deve concludere che il ricorso dev'essere respinto nel suo insieme.

IV. Sulle spese

- ¹⁹⁵ Ai sensi dell'articolo 134, paragrafo 1, del regolamento di procedura, la parte soccombente è condannata alle spese se ne è stata fatta domanda. La ricorrente, rimasta soccombente, dev'essere condannata alle spese, conformemente alle conclusioni della Commissione, spese che includono quelle relative al procedimento per provvedimenti provvisori.

Per questi motivi,

IL TRIBUNALE (Quarta Sezione)

dichiara e statuisce:

- 1) **Il ricorso è respinto.**
- 2) **La GE Healthcare A/S è condannata alle spese, incluse quelle relative al procedimento per provvedimenti provvisori.**

Kanninen

Calvo-Sotelo Ibáñez-Martín

Reine

Così deciso e pronunciato a Lussemburgo il 19 settembre 2019.

Firme

Indice

I. Fatti	1
II. Procedimento e conclusioni delle parti	5
III. In diritto	6
A. Sulla questione se il ricorso possa essere stato proposto a nome di tutti i titolari delle AIC dell'omniscan	6
B. Sui motivi di ricorso	7
1. Sul primo e sul secondo motivo, vertenti rispettivamente sulla violazione dell'articolo 116 della direttiva 2001/83 e del principio di precauzione	7
a) Osservazioni preliminari	7
b) Sulla valutazione dei rischi del gadolinio lineare e dell'omniscan in particolare	8
1) Sui rischi di tipo neurologico	8
i) Sulla valutazione del PRAC	9
– Sull'assenza di prove nuove	9
– Quanto all'inversione dell'onere della prova	10
ii) Sulla valutazione del CHMP	11
– Sul fatto che il CHMP non avrebbe proceduto alla propria valutazione	12
– Sul fatto che il CHMP si sarebbe discostato da alcune valutazioni del PRAC	12
2) Sui rischi diversi da quelli di tipo neurologico	14
c) Sulla valutazione dei benefici del gadolinio lineare e dell'omniscan in particolare	14
1) Sul beneficio dell'omniscan per l'imaging di perfusione del miocardio	14
i) Sugli argomenti di tipo medico	14
ii) Sugli argomenti diversi da quelli di tipo medico	15
– Sul vantaggio dell'omniscan per l'imaging di perfusione del miocardio	15
– Sul vantaggio dell'Omniscan per quanto riguarda i rischi d'ipersensibilità	17
d) Conclusione sul primo e sul secondo motivo	18

2. Sul terzo motivo, vertente sulla violazione del principio di parità di trattamento e di non discriminazione	18
a) Sul primo caso di discriminazione asserita	18
b) Sul secondo caso di asserita discriminazione	19
c) Sul terzo caso di asserita discriminazione	19
d) Sul quarto caso di asserita discriminazione	20
3. Sul quarto motivo, vertente sulla violazione del principio di proporzionalità	21
4. Sul quinto motivo, vertente sulla violazione del principio di buona amministrazione	23
a) Sull'imparzialità del procedimento	24
b) Sul fatto che le autorità interessate non hanno proceduto a un esame completo di tutte le osservazioni presentate	26
IV. Sulle spese	27