



Raccolta della giurisprudenza

SENTENZA DEL TRIBUNALE (Sesta Sezione)

19 dicembre 2019*

«Medicinali per uso umano – Domanda di autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale Fanaptum – iloperidone – Decisione di rifiuto della Commissione – Regolamento (CE) n. 726/2004 – Valutazione scientifica dei rischi e benefici di un medicinale – Obbligo di motivazione – Errore manifesto di valutazione – Proporzionalità – Parità di trattamento»

Nella causa T-211/18,

Vanda Pharmaceuticals Ltd, con sede in Londra (Regno Unito), rappresentata da M. Meulenbelt, B. Natens, A.-S. Melin e C. Muttin, avvocati,

ricorrente,

contro

Commissione europea, rappresentata da L. Haasbeek e A. Sipos, in qualità di agenti,

convenuta,

avente ad oggetto una domanda fondata sull'articolo 263 TFUE e diretta all'annullamento, da un lato, della decisione di esecuzione C (2018) 252 final della Commissione, del 15 gennaio 2018, recante diniego di autorizzazione all'immissione in commercio, ai sensi del regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 31 marzo 2004, che stabilisce le 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), per il medicinale per uso umano Fanaptum – iloperidone e, dall'altro, del parere nonché della relazione di valutazione del comitato per i medicinali per uso umano dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA) del 9 novembre 2017,

IL TRIBUNALE (Sesta Sezione),

composto da D. Spielmann (relatore), facente funzione di presidente, Z. Csehi e O. Spineanu-Matei, giudici,

cancelliere: P. Cullen, amministratore

vista la fase scritta del procedimento e in seguito all'udienza dell'8 luglio 2019,

ha pronunciato la seguente

* Lingua processuale: l'inglese.

Sentenza

Fatti

- 1 La ricorrente, Vanda Pharmaceuticals Ltd, negli Stati Uniti è titolare di un'autorizzazione all'immissione in commercio (in prosieguo: l'«AIC») per il medicinale Fanaptum, che contiene la sostanza attiva iloperidone (in prosieguo: l'«iloperidone»).
- 2 Il medicinale Fanaptum, indicato per il trattamento dei sintomi della schizofrenia negli adulti, ha un profilo corrispondente ad un antipsicotico cosiddetto di «seconda generazione». È commercializzato negli Stati Uniti dal 2010, nonché in Israele e in Messico dal 2012.
- 3 Il 4 dicembre 2015, la ricorrente ha presentato all'Agenzia europea dei medicinali (EMA) una domanda di AIC del medicinale Fanaptum, in applicazione dell'articolo 4 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), quale modificato.
- 4 Tale domanda, presentata a norma dell'articolo 3, paragrafo 2, lettera a), del regolamento n. 726/2004, si basava su un fascicolo composto da informazioni amministrative, dati qualitativi esaurienti, dati clinici e non clinici basati su proprie sperimentazioni e studi condotti dalla ricorrente e da riferimenti bibliografici che sostituiscono e avvalorano determinate sperimentazioni o studi.
- 5 Il 5 maggio 2017, l'EMA ha istituito un gruppo scientifico consultivo incaricato di trattare le questioni sollevate dal comitato per i medicinali per uso umano (in prosieguo: il «CHMP»). In tale contesto, la ricorrente ha diffuso una nota informativa e ha effettuato una presentazione.
- 6 Il 17 maggio 2017, la ricorrente ha fornito una spiegazione orale al CHMP. Ha trattato le questioni in sospeso attraverso una presentazione.
- 7 Il 20 luglio 2017, il CHMP ha emesso un parere negativo e ha adottato una relazione di valutazione, raccomandando il rifiuto di AIC per il medicinale Fanaptum.
- 8 Il 27 luglio 2017, la ricorrente ha chiesto all'EMA di riesaminare il parere negativo del CHMP del 20 luglio 2017. Il 26 settembre 2017, la ricorrente ha presentato una motivazione dettagliata a sostegno di detta domanda di riesame.
- 9 Il 30 ottobre 2017, è stato istituito un altro gruppo scientifico consultivo per trattare le questioni sollevate dal CHMP durante la procedura di riesame relativa all'iloperidone. In tale contesto, la ricorrente ha effettuato una presentazione.
- 10 Il 5 novembre 2017, l'ultima relazione di valutazione congiunta è stata distribuita a tutti i membri del CHMP. Il 6 novembre 2017, la ricorrente ha ricevuto la «relazione di valutazione congiunta aggiornata dei correlatori sui motivi invocati a sostegno della procedura di riesame», datata 11 ottobre 2017.
- 11 Il 6 novembre 2017, la ricorrente ha ricevuto il verbale della riunione del gruppo scientifico consultivo dell'ottobre 2017. La ricorrente ha presentato le proprie osservazioni in merito a tale verbale in pari data.
- 12 Il 7 novembre 2017, la ricorrente ha fornito una spiegazione orale al CHMP.
- 13 Durante tale audizione, il CHMP e la ricorrente hanno esaminato i motivi dettagliati del riesame. La ricorrente ha spiegato la sua domanda di riesame mediante una presentazione.

- 14 Il 9 novembre 2017, sono stati forniti alla ricorrente un documento intitolato «Conclusioni scientifiche e motivi di rifiuto» contenente il parere dell'EMA formulato dal CHMP (in prosieguo: il «parere del CHMP») nonché la relazione di valutazione scientifica del CHMP (in prosieguo: la «relazione di valutazione del CHMP»).
- 15 Il 15 gennaio 2018, la Commissione europea ha adottato la decisione di esecuzione C (2018) 252 final recante diniego di un'AIC a norma del regolamento n. 726/2004 per il «Fanaptum – iloperidone», un medicinale per uso umano (in prosieguo: la «decisione di esecuzione»), notificata alla ricorrente il 16 gennaio 2018.
- 16 L'allegato I della decisione di esecuzione, intitolato «Conclusioni scientifiche e motivi di rifiuto presentati dall'EMA», che corrisponde al parere del CHMP, afferma in particolare quanto segue:

«Tenuto conto di tutti i dati clinici e non clinici disponibili (compreso lo studio completo dedicato all'intervallo QTc, il programma clinico globale e i casi di morti cardiache/improvvisi rimaste senza spiegazione, nelle sperimentazioni cliniche e dopo l'immissione in commercio), l'iloperidone possiede un notevole potenziale aritmogeno in funzione dell'esposizione. Si ritiene che le [misure di minimizzazione del rischio] proposte non consentano di affrontare adeguatamente il rischio individuato in questo caso specifico. Di conseguenza, la sicurezza dell'iloperidone non è stata sufficientemente dimostrata.

Peraltro, l'efficacia dell'iloperidone è moderata. Inoltre, il medicinale ha mostrato un inizio lento di azione, che costituisce una preoccupazione maggiore per il trattamento di un'acuta esacerbazione della schizofrenia. Di conseguenza, e tenendo conto della sicurezza globale e del profilo di efficacia dell'iloperidone, è impossibile identificare la popolazione di pazienti per i quali il beneficio del trattamento sarebbe considerato superiore ai principali problemi di sicurezza.

Tenuto conto degli elementi che precedono, il rapporto rischio/beneficio dell'iloperidone è considerato negativo».

Procedimento e conclusioni delle parti

- 17 Con atto introduttivo depositato presso la cancelleria del Tribunale il 26 marzo 2018, la ricorrente ha proposto il presente ricorso.
- 18 Con atto depositato presso la cancelleria del Tribunale il 4 maggio 2018, la ricorrente ha presentato una domanda motivata, ai sensi dell'articolo 66 del regolamento di procedura del Tribunale, affinché taluni dati contenuti in allegato al ricorso non siano menzionati nei documenti attinenti alla presente causa che potrebbero essere accessibili al pubblico. Alla luce delle precisazioni fornite dalla ricorrente, è stato deciso di dare seguito favorevole a tale richiesta.
- 19 Con atto depositato presso la cancelleria del Tribunale il 13 luglio 2018, la Commissione ha depositato il controricorso.
- 20 La replica è stata depositata presso la cancelleria del Tribunale il 18 settembre 2018.
- 21 Il 30 ottobre 2018, la Commissione ha depositato presso la cancelleria del Tribunale una controreplica, in seguito alla quale è stata chiusa la fase scritta del procedimento.
- 22 Con atto depositato presso la cancelleria del Tribunale il 27 novembre 2018, la ricorrente ha chiesto lo svolgimento di un'udienza di discussione, ai sensi dell'articolo 106, paragrafo 2, del regolamento di procedura.

- 23 Su proposta del giudice relatore, il Tribunale (Sesta Sezione) ha deciso di avviare la fase orale e, nell'ambito delle misure di organizzazione del procedimento previste dall'articolo 89 del regolamento di procedura, ha posto taluni quesiti alle parti ai fini di una risposta scritta. Le parti hanno ottemperato a tali misure entro il termine impartito.
- 24 Le parti hanno svolto le loro difese orali e hanno risposto ai quesiti posti dal Tribunale all'udienza dell'8 luglio 2019.
- 25 La ricorrente chiede che il Tribunale voglia:
- dichiarare il ricorso ricevibile;
 - annullare, da un lato, la decisione di esecuzione e, dall'altro, il parere e la relazione di valutazione del CHMP del 9 novembre 2017;
 - in subordine, annullare unicamente la decisione di esecuzione;
 - condannare la Commissione alle spese.
- 26 La Commissione chiede che il Tribunale voglia:
- respingere il ricorso in quanto parzialmente irricevibile e, ad ogni modo, infondato;
 - condannare la ricorrente alle spese.

In diritto

Sulla ricevibilità

- 27 La Commissione eccepisce l'irricevibilità del presente ricorso di annullamento nella parte in cui è diretto contro il parere e la relazione di valutazione del CHMP. Essa sostiene che, sebbene, per giurisprudenza costante, questi due atti costituiscano parte integrante della decisione di esecuzione, tuttavia essi costituiscono solo misure preparatorie di tale decisione. Nella sua controreplica, la Commissione precisa che, sebbene nella replica la ricorrente sembri affermare di non aver mai inteso chiedere l'annullamento del parere e della relazione di valutazione del CHMP in modo indipendente, tale intenzione non emerge chiaramente dalle conclusioni presentate nel ricorso.
- 28 La ricorrente osserva che la Commissione non contesta la ricevibilità del presente ricorso nella parte in cui è diretto contro la decisione di esecuzione. Contrariamente a quanto lascerebbe intendere la Commissione, essa ritiene inoltre di non sostenere che il parere e la relazione di valutazione del CHMP debbano «essere oggetto di un ricorso di annullamento distinto e indipendente». Poiché, conformemente alla giurisprudenza, il parere e la relazione di valutazione del CHMP costituiscono parte integrante della decisione di esecuzione, l'atto impugnato sarebbe costituito da questi tre atti.
- 29 Secondo una giurisprudenza consolidata, solo i provvedimenti che fissano definitivamente la posizione dell'istituzione al termine di questa procedura costituiscono atti impugnabili ai sensi dell'articolo 263 TFUE, ad eccezione dei «provvedimenti intermedi il cui scopo è quello di preparare la decisione finale» (sentenza dell'11 novembre 1981, IBM/Commissione, 60/81, EU:C:1981:264, punto 10; v. anche sentenze del 26 gennaio 2010, Internationaler Hilfsfonds/Commissione, C-362/08 P, EU:C:2010:40, punto 52 e giurisprudenza ivi citata, e del 15 marzo 2017, Stichting Woonpunt e a./Commissione, C-415/15 P, EU:C:2017:216, punto 44 e giurisprudenza ivi citata).

- 30 Dalla giurisprudenza risulta inoltre che, nell'ambito della procedura di esame di una domanda di AIC, il parere scientifico finale – nella fattispecie il parere del CHMP – costituisce una misura intermedia il cui obiettivo è quello di preparare la decisione su tale domanda. Si tratta di un atto preparatorio che non fissa definitivamente la posizione della Commissione e che non è dunque un atto impugnabile ai sensi della giurisprudenza citata al precedente punto 29 (v., in tal senso, sentenza del 18 dicembre 2003, Olivieri/Commissione e EMEA, T-326/99, EU:T:2003:351, punto 53).
- 31 Queste considerazioni si applicano mutatis mutandis alla relazione di valutazione del CHMP, che a sua volta fa parte del parere del CHMP. Un parere o una relazione di valutazione del CHMP non può essere considerato l'atto definitivo, poiché il suo unico scopo è quello di preparare il progetto di decisione della Commissione conformemente all'articolo 10, paragrafo 1, del regolamento n. 726/2004 e la decisione definitiva della Commissione, che deve essere adottata sulla base dell'articolo 10, paragrafo 2, del regolamento n. 726/2004.
- 32 Inoltre, dalla giurisprudenza risulta che, nella misura in cui una decisione costituisce una mera conferma del parere dell'EMA, il contenuto di tale parere, come d'altronde quello della relazione di valutazione su cui si basa, costituisce parte integrante della motivazione di tale decisione, in particolare per quanto riguarda la valutazione scientifica del medicinale in questione (sentenza dell'11 giugno 2015, Laboratoires CTRS/Commissione, T-452/14, non pubblicata, EU:T:2015:373, punto 60; v. anche, in tal senso, sentenza del 18 dicembre 2003, Olivieri/Commissione e EMEA, T-326/99, EU:T:2003:351, punto 55).
- 33 Di conseguenza, né il parere del CHMP né la sua relazione di valutazione, che sono collegabili alla decisione di esecuzione, possono essere oggetto di un ricorso di annullamento distinto e indipendente. Infatti, le domande di annullamento del parere e della relazione del CHMP sono prive di contenuto autonomo e di fatto si confondono con quelle dirette contro la decisione di esecuzione.
- 34 Di conseguenza, e sebbene la ricorrente abbia indicato in udienza che con il presente ricorso non intendeva chiedere «separatamente» l'annullamento del parere e della relazione di valutazione del CHMP, il ricorso di annullamento deve essere dichiarato irricevibile nella parte in cui è diretto contro il parere e la relazione di valutazione del CHMP. Per contro, il presente ricorso è ricevibile nella parte in cui è diretto contro la decisione di esecuzione (in prosieguo: la «decisione impugnata»).
- 35 Ciò premesso, nel valutare la motivazione e la fondatezza della decisione impugnata, occorre tener conto del parere e della relazione di valutazione del CHMP. Infatti, nei limiti in cui tale decisione è una mera conferma del parere dell'EMA, il contenuto di tale parere, come d'altronde quello della relazione di valutazione su cui si basa, costituisce parte integrante della motivazione della suddetta decisione, in particolare per quanto riguarda la valutazione scientifica del medicinale di cui trattasi.
- 36 Per quanto riguarda la versione esatta della relazione di valutazione da prendere in considerazione, questione oggetto di discussioni tra le parti, si tratta senz'altro della relazione del CHMP del 9 novembre 2017.
- 37 Infatti, poiché, come indicato nel considerando 23 del regolamento n. 726/2004, «[l']elaborazione dei pareri dell'[EMA] su ogni questione relativa ai medicinali per uso umano dovrebbe spettare esclusivamente a un comitato per i medicinali per uso umano» e non ai singoli membri di tale comitato, la «relazione di valutazione congiunta aggiornata dei correlatori sui motivi invocati ai fini delle procedure di riesame» dell'11 ottobre 2017, che, come sostiene la ricorrente, sarebbe stata distribuita a tutti i membri del CHMP il 5 novembre 2017, in linea di principio, non può essere presa in considerazione come «ultima relazione di valutazione».

- 38 Come giustamente rilevato dalla Commissione, la relazione di cui trattasi è un documento che espone i punti di vista dei correlatori e che è stato predisposto per facilitare il dibattito scientifico con la ricorrente e all'interno dell'organo collegiale del CHMP. Il suddetto documento non riflette in alcun caso i pareri definitivi del CHMP, in quanto quest'ultimo si esprime attraverso pareri o raccomandazioni scientifici adottati in modo consensuale o a maggioranza assoluta dei suoi membri.
- 39 Tuttavia, sebbene le relazioni di valutazione intermedie elaborate nell'ambito della procedura di valutazione, compresi i documenti predisposti dai correlatori, come, nella fattispecie, la «relazione di valutazione congiunta aggiornata» dell'11 ottobre 2017 elaborata nell'ambito della procedura di riesame, debbano essere tenute distinte dalla relazione di valutazione definitiva del CHMP, non si può escludere fin dall'inizio che tali documenti intermedi siano atti a fornire al Tribunale delucidazioni su alcuni aspetti. In particolare, tali documenti possono essere presi in considerazione per determinare se le conclusioni scientifiche adottate in via definitiva dal CHMP nell'ambito della procedura di esame della domanda di AIC di cui trattasi nel caso di specie non siano viziate da un difetto di motivazione o da errori manifesti di valutazione.

Nel merito

- 40 La ricorrente deduce cinque motivi a sostegno del proprio ricorso. Il primo motivo verte sul fatto che la valutazione dei rischi di aritmia che l'iloperidone potrebbe comportare è viziata da un difetto di motivazione, da un errore manifesto di valutazione e da una violazione del principio della parità di trattamento. Il secondo motivo verte sul fatto che la valutazione delle misure di minimizzazione del rischio (in prosieguo: le «MMR») proposte per l'iloperidone è viziata da un difetto di motivazione, da un errore manifesto di valutazione nonché da una violazione del principio di proporzionalità sancito all'articolo 5, paragrafi 1 e 4, TUE, e del principio della parità di trattamento. Il terzo motivo verte sul fatto che la valutazione delle conseguenze dell'inizio lento d'azione dell'iloperidone è viziata da un difetto di motivazione e da una violazione del principio di proporzionalità. Il quarto motivo verte sul fatto che l'obbligo di identificare una popolazione per la quale l'iloperidone darebbe risultati migliori rispetto ad altri prodotti viola i principi di attribuzione e di proporzionalità (sanciti all'articolo 5, paragrafi da 1 a 3, TUE), l'articolo 12 e l'articolo 81, paragrafo 2, del regolamento n. 726/2004 nonché il principio della parità di trattamento. Il quinto e ultimo motivo verte sul fatto che la valutazione globale del rapporto rischio/beneficio dell'iloperidone è viziata da una motivazione insufficiente e, in ogni caso, è manifestamente errata.

Considerazioni preliminari sulla natura e la portata del controllo giurisdizionale

- 41 Nel caso di specie, sembra opportuno formulare, in via preliminare, una serie di considerazioni generali riguardanti, in primo luogo, la procedura centralizzata di AIC dei medicinali per uso umano (quale disciplinata in particolare dal regolamento n. 726/2004) e, in secondo luogo, la natura e la portata del controllo che il Tribunale è invitato ad effettuare quando un richiedente un'AIC contesta le conclusioni scientifiche che hanno indotto gli organi competenti a proporre di rifiutare l'AIC.

– Richiami sulle principali caratteristiche della procedura centralizzata di AIC dei medicinali, quale disciplinata dal regolamento n. 726/2004

- 42 Dalla motivazione del regolamento n. 726/2004 (v. segnatamente il considerando 19) emerge che la procedura centralizzata di autorizzazione dei medicinali ivi prevista si basa su una valutazione scientifica condotta dall'EMA del più alto livello possibile della qualità, della sicurezza e dell'efficacia dei medicinali. Infatti, uno dei principali obiettivi del regime di autorizzazione previsto da detta disciplina è di garantire che ai pazienti non vengano somministrati medicinali con un rapporto rischio/beneficio negativo. A tal riguardo, conformemente all'articolo 6, paragrafo 1, 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), come modificata dalla direttiva 2012/26/UE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 25 ottobre 2012, che modifica la direttiva 2001/83 per quanto riguarda la farmacovigilanza (GU 2012, L 299, pag. 1), «nessun medicinale può essere immesso in commercio in uno Stato membro senza un'autorizzazione all'immissione in commercio delle autorità competenti di detto Stato membro rilasciata a norma della [suddetta] direttiva oppure senza un'autorizzazione a norma del regolamento (...) n. 726/2004 in combinato disposto con il regolamento (CE) n. 1901/2006 [del Parlamento europeo e del Consiglio, del 12 dicembre 2006, relativo ai medicinali per uso pediatrico e che modifica il regolamento (CEE) n. 1768/92, la direttiva 2001/20/CE, la direttiva 2001/83/CE e il regolamento (CE) n. 726/2004 (GU 2006, L 378, pag. 1)]».

- 43 Da una lettura congiunta dell'articolo 1, punto 28 bis, e dell'articolo 26 della direttiva 2001/83 nonché dell'articolo 12 del regolamento n. 726/2004, alla luce del considerando 14 del medesimo regolamento, risulta che l'AIC è rifiutata quando, dopo la verifica delle informazioni e dei documenti pertinenti, risulta, in particolare, che il rapporto rischio/beneficio del medicinale di cui trattasi non è considerato favorevole. A tal riguardo, si tratta di valutare gli effetti terapeutici positivi del medicinale interessato in relazione ai rischi connessi al suo uso, vale a dire qualsiasi rischio per la salute del paziente o per la salute pubblica connesso alla qualità, alla sicurezza o all'efficacia del medicinale (v. articolo 1, punto 28, della direttiva 2001/83).
- 44 In tale contesto, l'onere della prova che ricorrono i presupposti per l'autorizzazione di un medicinale grava sul richiedente che deve segnatamente fornire dati scientifici al fine di dimostrare l'innocuità e l'efficacia del medicinale (v., in tal senso, sentenza 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 187 e 188). A tal riguardo, l'articolo 12, paragrafo 1, del regolamento n. 726/2004, prevede espressamente che l'AIC venga negata qualora, in esito alla verifica delle informazioni e dei documenti sottoposti a norma dell'articolo 6 del regolamento in parola risulti che il richiedente non abbia dimostrato in misura adeguata o sufficiente la qualità, la sicurezza o l'efficacia del medicinale per uso umano. In altri termini, non spetta all'autorità incaricata dell'esame dell'AIC provare che un prodotto non è sicuro, ma al richiedente dell'AIC dimostrare che il medicinale in questione presenta un rapporto rischio/beneficio favorevole.
- 45 Inoltre, la decisione di rilasciare o meno un'AIC, che deve basarsi su un elevato livello di tutela della salute pubblica, deve essere adottata esclusivamente in base ai criteri di sicurezza, efficacia e innocuità derivanti dalle disposizioni del diritto dell'Unione europea applicabili. Sebbene non si possa escludere che il richiedente un'AIC possa basarsi su dati pre- e post commercializzazione relativi a paesi terzi, in termini assoluti non si può invocare come argomento la circostanza che un'AIC è stata rilasciata in tali paesi (v., per analogia, per quanto riguarda l'ottenimento dello status di medicinale orfano, sentenza del 9 settembre 2010, *Now Pharm/Commissione*, T-74/08, EU:T:2010:376, punto 57).
- 46 A tal riguardo, va sottolineato che, al pari delle condizioni sostanziali di sospensione o di revoca di un'AIC, le condizioni di rilascio di un'AIC devono essere interpretate conformemente al principio generale elaborato dalla giurisprudenza secondo il quale la tutela della salute pubblica deve incontestabilmente assumere un'importanza preponderante rispetto a considerazioni di ordine economico (v. sentenza del 19 aprile 2012, *Artegodan/Commissione*, C-221/10 P, EU:C:2012:216, punto 99 e giurisprudenza ivi citata). Inoltre, il principio di precauzione, che costituisce un principio generale del diritto dell'Unione, legittima segnatamente la Commissione a limitarsi a dimostrare che sussistono indizi seri e concludenti che consentono ragionevolmente di dubitare dell'innocuità del medicinale di cui trattasi o anche dell'esistenza di un rapporto rischio/beneficio favorevole (v., per analogia, per quanto riguarda le decisioni di sospensione, revoca o modifica di un'AIC, sentenza del 3 dicembre 2015, *PP Nature-Balance Lizenz/Commissione*, C-82/15 P, non pubblicata, EU:C:2015:796, punto 23 e giurisprudenza ivi citata).

- 47 Concretamente e come le parti concordano nel riconoscere, il processo di valutazione di qualsiasi domanda di AIC si basa su diverse fasi di valutazione e di discussione scientifiche con il richiedente l'AIC. In un primo momento, infatti, i dati presentati nella domanda sono valutati in parallelo da due gruppi indipendenti (i gruppi dei correlatori), che riferiscono le loro prime conclusioni e raccomandazioni. Questi ultimi sono oggetto di una prima valutazione scientifica ad opera del CHMP. A seguito di questa prima valutazione, in un secondo momento, il CHMP avvia una discussione con il richiedente in merito alla valutazione generale, evidenziando eventuali lacune nei dati e nell'analisi presentate e, se del caso, procedendo ad una o più richieste di informazioni prima di formulare una conclusione definitiva. La conclusione definitiva su una domanda di AIC viene quindi adottata solo dopo vari cicli di discussioni, durante i quali vengono redatti diversi documenti intermedi, tra cui possono esserci le relazioni di alcuni relatori. Questi documenti intermedi rispecchiano solo lo stato di avanzamento della valutazione in una determinata fase. Una volta che il CHMP è soddisfatto della valutazione, siffatte relazioni vengono esaminate criticamente dai valutatori *inter pares* a livello di comitato e sono modificate sulla base dei risultati delle discussioni del comitato.
- 48 Nell'ambito di tale processo di valutazione, «l'elaborazione dei pareri dell'[EMA] su ogni questione relativa ai medicinali per uso umano dovrebbe spettare esclusivamente [al CHMP]» (v. considerando 23 e articolo 5, paragrafo 2, del regolamento n. 726/2004). Di conseguenza, i documenti eventualmente redatti dai correlatori – nella specie, in particolare, la relazione di valutazione congiunta dell'11 ottobre 2017 (distribuita a tutti i membri del CHMP il successivo 5 novembre) al quale la ricorrente intende, in parte, fare riferimento – devono essere tenuti distinti dalla relazione di valutazione finale del CHMP su cui si basa la decisione impugnata.

– *Sull'estensione e sulla portata del controllo giurisdizionale*

- 49 Si impongono inoltre talune precisazioni in merito all'estensione e alla portata del controllo giurisdizionale che nella specie è oggetto di discussione tra le parti. Nella sua replica, la ricorrente sostiene infatti che la Commissione, proponendo un'interpretazione eccessivamente restrittiva dell'estensione del controllo giurisdizionale, tenta una «strategia di opacizzazione» volta a convincere il Tribunale a non esaminare la fondatezza dei motivi dedotti e ad impedirgli di affrontare diverse questioni fondamentali relative alla compatibilità della decisione impugnata con il diritto dell'Unione. Orbene, dalla giurisprudenza emergerebbe che il giudice dell'Unione è in condizione di valutare la legittimità della valutazione scientifica operata dal CHMP (v., in tal senso, sentenza del 7 marzo 2013, Acino/Commissione, T-539/10, non pubblicata, EU:T:2013:110, punto 92 e giurisprudenza ivi citata) e, se del caso, di verificare se l'irregolarità di tale valutazione integra una violazione delle forme sostanziali che inficia la legittimità della decisione della Commissione (v. in tal senso, sentenza 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 197).
- 50 A tal riguardo, secondo la giurisprudenza, in linea di principio, occorre distinguere il controllo che il giudice dell'Unione può essere chiamato ad effettuare, da un lato, sulla legittimità esterna del parere scientifico del CHMP e, dall'altro, sull'esercizio da parte della Commissione del suo potere discrezionale (v., in tal senso, sentenze del 7 marzo 2013, Acino/Commissione, T-539/10, non pubblicata, EU:T:2013:110, punto 92, e dell'11 dicembre 2014, PP Nature-Balance Lizenz/Commissione, T-189/13, non pubblicata, EU:T:2014:1056, punto 33; v. anche, in tal senso e per analogia, sentenza 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 199).
- 51 In merito all'esercizio, da parte della Commissione, del proprio potere discrezionale, occorre rammentare che, per giurisprudenza costante, poiché le autorità dell'Unione dispongono di un ampio potere discrezionale, segnatamente quanto alla valutazione degli elementi di fatto di ordine scientifico e tecnico altamente complessi per determinare la natura e l'ampiezza delle misure che esse adottano, il sindacato del giudice dell'Unione deve limitarsi ad esaminare se l'esercizio di un tale potere non sia

viziato da un errore manifesto o da uno sviamento di potere o ancora se tali autorità non abbiano manifestamente oltrepassato i limiti del loro potere discrezionale. In un tale contesto, il giudice dell'Unione non può, infatti, sostituire la sua valutazione degli elementi di fatto di ordine scientifico e tecnico a quella delle autorità dell'Unione, uniche depositarie di tale compito secondo quanto previsto dal Trattato FUE (v., in tal senso, sentenze del 21 luglio 2011, Etimine, C-15/10, EU:C:2011:504, punto 60; del 30 aprile 2015, Polynt e Sitre/ECHA, T-134/13, non pubblicata, EU:T:2015:254, punto 52, e dell'11 maggio 2017, Deza/ECHA, T-115/15, EU:T:2017:329, punto 163).

- 52 Va precisato che il potere discrezionale delle autorità dell'Unione, che implica un controllo giurisdizionale limitato del suo esercizio, non riguarda esclusivamente la natura e la portata delle disposizioni da adottare, ma anche, in una certa misura, l'accertamento dei dati di base. Tuttavia, un siffatto controllo giurisdizionale, pur avendo portata limitata, richiede che le autorità dell'Unione da cui promana l'atto di cui trattasi siano in grado di dimostrare dinanzi al giudice dell'Unione che l'atto è stato adottato attraverso un effettivo esercizio del loro potere discrezionale, che presuppone la valutazione di tutti gli elementi e di tutte le circostanze rilevanti della situazione che tale atto era inteso a disciplinare (v. sentenza dell'8 luglio 2010, Afton Chemical, C-343/09, EU:C:2010:419, punti 33 e 34 e giurisprudenza ivi citata; sentenze del 30 aprile 2015, Polynt e Sitre/ECHA, T-134/13, non pubblicata, EU:T:2015:254, punto 53, e dell'11 maggio 2017, Deza/ECHA, T-115/15, EU:T:2017:329, punto 164).
- 53 Per quanto riguarda il controllo giurisdizionale del parere del CHMP – e per estensione della sua relazione di valutazione – il Tribunale non può sostituire la propria valutazione a quella del CHMP. Infatti, il controllo giurisdizionale è esercitato solo sulla regolarità del funzionamento del comitato e sulla coerenza interna e la motivazione del suo parere. Sotto quest'ultimo profilo, esso consiste nel verificare se siffatti atti contengono una motivazione che consenta di valutare le considerazioni su cui si basano e se stabiliscono un nesso comprensibile tra gli accertamenti medici o scientifici e le conclusioni che ne scaturiscono (v., in tal senso, sentenze del 7 marzo 2013, Acino/Commissione, T-539/10, non pubblicata EU:T:2013:110, punto 93, e del 5 dicembre 2018, Bristol-Myers Squibb Pharma/Commissione e EMA, T-329/16, non pubblicata, EU:T:2018:878, punto 99; v. anche, in tal senso e per analogia, sentenza 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).
- 54 Va tuttavia rilevato che, nel caso di specie, la Commissione non si è discostata dal parere del CHMP, il cui contenuto, così come quello della relazione di valutazione su cui si basa, costituisce parte integrante della motivazione di tale decisione, in particolare per quanto riguarda la valutazione scientifica del medicinale in questione (v. punti 16 e 35 supra). La Commissione ha quindi approvato i rilievi espressi nel suddetto parere. Pertanto, va considerato che il controllo giurisdizionale gravante sul Tribunale, in particolare quello dell'errore manifesto di valutazione, deve esercitarsi su tutte le considerazioni contenute in tale parere e nella relazione di valutazione summenzionata (v., in tal senso, sentenza del 5 dicembre 2018, Bristol-Myers Squibb Pharma/Commissione e EMA, T-329/16, non pubblicata, EU:T:2018:878, punto 98).

Sul primo motivo, vertente sul fatto che la valutazione dei rischi di aritmia che l'iloperidone potrebbe comportare è viziata da un difetto di motivazione, da un errore manifesto di valutazione e dalla violazione del principio della parità di trattamento

- 55 Con il primo motivo, la ricorrente afferma, in sostanza, che la decisione impugnata è viziata da un difetto di motivazione, da errori manifesti di valutazione e da una violazione del principio della parità di trattamento per quanto riguarda la valutazione dei rischi connessi al potenziale aritmogeno dell'iloperidone derivante dal prolungamento dell'intervallo QT, un'alterazione dell'attività elettrica del cuore (in prosieguo: l'«intervallo QT»), che può causare una frequenza cardiaca anomala tale da provocare, in determinate circostanze, una prognosi vitale.

- 56 In primo luogo, la ricorrente deduce che la valutazione dei rischi di aritmia effettuata nel caso di specie si discosterebbe dalle linee guida in vigore, segnatamente dagli orientamenti forniti nella valutazione clinica del rischio di prolungamento dell'intervallo QT/QTc e di effetto proaritmico associato ai medicinali non antiaritmici (*CHMP/ICH/2/04, note for guidance on the clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs*; in prosieguo: gli «orientamenti QT»), che definiscono i parametri pertinenti ai fini della valutazione dei rischi associati ai medicinali che possono provocare un prolungamento dell'intervallo QT. In particolare, pur discostandosi dalle conclusioni della relazione di valutazione congiunta dell'11 ottobre 2017, il CHMP avrebbe omesso, da un lato, di chiarire in che modo i dati e calcoli forniti dalla ricorrente erano stati giudicati non pertinenti e, dall'altro, di tener conto dell'esperienza acquisita dopo l'immissione in commercio dell'iloperidone.
- 57 In secondo luogo, la ricorrente ritiene che tale valutazione dei rischi non sia conforme alla prassi attuale dell'EMA e, di conseguenza, violi il principio della parità di trattamento. In particolare, la ricorrente fa valere che, contrariamente all'approccio adottato in sede di valutazione di altri prodotti anch'essi destinati al trattamento della schizofrenia, ossia la lurasidone e il cisapride, il CHMP ha rifiutato di prendere in considerazione i numerosi dati posteriori all'immissione in commercio da essa forniti ed in particolare le esperienze positive acquisite per l'iloperidone in altri mercati, anche tenendo conto di un elevato tasso di «sottosegnalazione».
- 58 In terzo luogo, la ricorrente fa valere che, poiché il CHMP non ha esposto le ragioni per cui si è discostato dai dati presentati dalla ricorrente sui due aspetti menzionati al precedente punto 56, le conclusioni del CHMP dovrebbero essere considerate insufficientemente motivate e, in ogni caso, manifestamente errate. In tale contesto, la ricorrente precisa che, in assenza di una motivazione convincente, essa può solo presumere che la decisione di rifiuto in esame nel caso di specie sia stata motivata, da una parte, dall'affermazione non suffragata del gruppo scientifico consultivo dell'ottobre 2017, basata sull'opinione personale di uno dei suoi membri secondo cui l'iloperidone ha causato un numero «molto elevato» di morti improvvise e inaspettate e, d'altra parte, dalla partecipazione a tale gruppo di un esperto svolgente funzioni di consulente per un prodotto concorrente dell'iloperidone.
- 59 La Commissione conclude per il rigetto del primo motivo, che, a suo avviso, tende più ad indicare un disaccordo con le conclusioni scientifiche su cui si basa la decisione impugnata che a rimettere in discussione un difetto di motivazione.

– *Sull'osservanza dell'obbligo di motivazione*

- 60 Secondo costante giurisprudenza, la motivazione prescritta dall'articolo 296, secondo comma, TFUE dev'essere adeguata alla natura dell'atto e deve fare emergere in forma chiara e non equivoca l'iter logico seguito dall'istituzione da cui esso promana, in modo da consentire agli interessati di conoscere le ragioni del provvedimento adottato e permettere al giudice competente di esercitare il proprio controllo. L'obbligo di motivazione deve essere valutato in funzione delle circostanze concrete, in particolare del contenuto dell'atto, della natura dei motivi adottati e dell'interesse che i destinatari o altre persone che l'atto riguarda direttamente e individualmente possono avere a ricevere spiegazioni. La motivazione non deve necessariamente specificare tutti gli elementi di fatto e di diritto pertinenti, in quanto l'accertamento se la motivazione di un atto soddisfi i requisiti di cui all'articolo 296 TFUE va effettuato alla luce non solo del suo tenore, ma anche del suo contesto e del complesso delle norme giuridiche che disciplinano la materia interessata (v. sentenze del 2 aprile 1998, Commissione/Sytraval e Brink's France, C-367/95 P, EU:C:1998:154, punto 63 e giurisprudenza ivi citata e del 28 marzo 2017, Rosneft, C-72/15, EU:C:2017:236, punto 122 e giurisprudenza ivi citata).
- 61 Per quanto riguarda più in particolare le decisioni che si pronunciano su un'AIC, l'articolo 81, paragrafo 1, del regolamento n. 726/2004, in forza del quale ogni decisione di rilascio, rifiuto, modificazione, sospensione, ritiro o revoca di un'AIC, espone nel dettaglio le ragioni su cui si fonda, è

un mero richiamo esplicito dell'obbligo generale di motivazione previsto dall'articolo 296, secondo comma, TFUE (v., in tal senso, sentenza del 10 aprile 2014, Acino/Commissione, C-269/13 P, EU:C:2014:255, punti 121 e 122).

- 62 Nella specie, il rifiuto di rilasciare l'AIC controversa è stato deciso in base ad una relazione di valutazione del CHMP e del parere del CHMP (quest'ultimo è stato riportato nell'allegato I della decisione impugnata sotto il titolo «Conclusioni scientifiche e motivi di rifiuto presentati dall'EMA»), che, come ricordato nei rilievi preliminari sopra riportati (v. segnatamente punto 32 supra), costituisce parte integrante della suddetta decisione.
- 63 Orbene, da tali atti risulta che sono state chiaramente esposte le ragioni scientifiche, esaminate in diverse decine di pagine, per le quali si ritiene che l'iloperidone, stante soprattutto il suo potenziale aritmogeno, presentasse rischi per la sicurezza dei pazienti. In particolare, il CHMP, nella sua relazione di valutazione, ha concluso che dai dati presentatigli emergerebbe che, nonostante le MMR proposte, il medicinale di cui trattasi comportava un prolungamento dell'intervallo QT, che, in determinate situazioni, poteva rivelarsi fatale per il paziente.
- 64 Quanto al parere del CHMP, esso indica, tra i motivi di rifiuto dell'AIC, quanto segue:
- «Tenuto conto di tutti i dati clinici e non clinici disponibili (compreso lo studio completo dedicato all'intervallo QTc, il programma clinico globale e i casi di morti cardiache/ improvvise rimaste senza spiegazione durante le sperimentazioni cliniche e in seguito all'immissione in commercio), l'iloperidone possiede un notevole potenziale aritmogeno in funzione dell'esposizione. Si ritiene che le [MMR] proposte non consentano di far fronte adeguatamente al rischio individuato in questo caso specifico. Di conseguenza, la sicurezza dell'iloperidone non è stata sufficientemente dimostrata».
- 65 Più in generale, il parere e la relazione di valutazione del CHMP indicano con precisione le ragioni su cui si basa la decisione impugnata. Da essi emerge in forma chiara e inequivocabile l'iter logico seguito dall'istituzione da cui essa promana, in modo da consentire alla ricorrente di conoscere le ragioni del provvedimento adottato e da permettere al Tribunale di esercitare il suo controllo. Va inoltre necessariamente osservato che la questione del potenziale aritmogeno dell'iloperidone, nel caso di specie, è stata al centro delle preoccupazioni espresse dal CHMP in merito alla sicurezza di questa sostanza, sia nel suo primo parere del 20 luglio 2017 che nella sua relazione di valutazione finale del successivo 9 novembre (elaborato nell'ambito della procedura di riesame a seguito della richiesta della ricorrente). In particolare, il CHMP ha ritenuto che, nonostante le MMR proposte, comprese quelle presentate in fase di riesame della domanda di AIC, il rischio di prolungamento dell'intervallo QT rimanesse significativo. In particolare, il CHMP aveva ritenuto preoccupante il fatto che la sostanza fosse degradata nell'organismo mediante enzimi epatici la cui attività poteva essere ridotta in alcuni pazienti o mediante l'assunzione di altri farmaci. Poiché l'entità di siffatto rischio è stata considerata superiore al beneficio atteso, il CHMP ha confermato il suo parere negativo sull'AIC dell'iloperidone.
- 66 Si deve quindi ritenere che il parere e la relazione di valutazione del CHMP su cui si basa la decisione impugnata non siano viziati da un difetto di motivazione, in quanto hanno consentito agli interessati di conoscere le ragioni del provvedimento adottato e hanno consentito al Tribunale di esercitare il suo controllo.
- 67 Risulta quindi che, con i suoi argomenti, la ricorrente intende in realtà denunciare il fatto che le conclusioni scientifiche adottate dal CHMP sono manifestamente errate e violano il principio della parità di trattamento.
- 68 È alla luce di tali precisazioni preliminari che occorre esaminare le varie censure della ricorrente.

– Sull'affermazione secondo cui la valutazione dei rischi presentata dall'iloperidone non è conforme alle linee guida relative al prolungamento dell'intervallo QT/QTc.

- 69 La ricorrente deduce che il CHMP non ha rispettato le linee guida applicabili e, in particolare, gli orientamenti QT, nel valutare la sicurezza dell'iloperidone.
- 70 In via preliminare, occorre notare che gli organi incaricati in particolare del trattamento delle domande di AIC, tra cui l'EMA, possono essere chiamati ad elaborare orientamenti destinati non solo ad orientare tale trattamento, ma anche ad informare i richiedenti, per esigenze di trasparenza e prevedibilità, dei parametri di cui si terrà conto in sede di valutazione dei dati scientifici e tecnici che sono tenuti a fornire a sostegno della loro domanda.
- 71 Sebbene tali «orientamenti» o «linee guida» non siano giuridicamente vincolanti, essi possono essere presi in considerazione, in una certa misura, nella valutazione del rapporto rischio/beneficio di un medicinale a titolo di elementi complementari (v., per analogia, sentenza del 16 ottobre 2003, AstraZeneca, C-223/01, EU:C:2003:546, punto 28). Ciò vale in particolare quando, come nel caso di specie, sono in gioco questioni tecnicamente o scientificamente complesse.
- 72 Per quanto riguarda gli orientamenti QT, di cui è proprio questione nel caso di specie, la loro ragion d'essere risiede nella constatazione, ricordata nella loro introduzione, secondo cui alcuni farmaci hanno l'effetto indesiderato di ritardare la ripolarizzazione cardiaca – fenomeno che può essere osservato attraverso un prolungamento di quello che viene comunemente designato come l'intervallo QT sull'elettrocardiogramma di superficie (in prosieguo: l'«ECG») – e, in definitiva, di creare condizioni favorevoli a fenomeni di morte improvvisa.
- 73 Nella specie non si contesta che il potenziale aritmogeno di una sostanza, che può essere rilevato a causa di un prolungamento significativo dell'intervallo QT/QTc, costituisce un rischio di evidente gravità, al quale dovrebbe essere attribuita particolare importanza nella valutazione dei medicinali preliminare alla loro immissione in commercio. Il punto 5.1 degli orientamenti QT precisa, in tal senso, che «[u]n prolungamento significativo dell'intervallo QT/QTc, con o senza aritmie documentate, potrebbe giustificare la non approvazione di un medicinale o la sospensione del suo sviluppo clinico, in particolare quando il medicinale non apporta alcun vantaggio evidente rispetto a un trattamento alternativo disponibile e quando siffatto trattamento sembra essere appropriato per la maggior parte dei pazienti».
- 74 Nel caso di specie, con i suoi argomenti, la ricorrente intende, in sostanza, criticare la mancata presa in considerazione degli orientamenti QT per quanto riguarda tre aspetti, vale a dire la definizione dello scenario più sfavorevole, la presa in considerazione dei dati pertinenti e le soglie da utilizzare nella valutazione della sicurezza dei medicinali.
- 75 In primo luogo, per quanto riguarda la presa in considerazione, nel caso di specie, dello «scenario più sfavorevole» (worst case scenario), gli orientamenti QT specificano in particolare che «è importante definire lo “scenario più sfavorevole” per i medicinali che hanno mostrato effetti sull'intervallo QT/QTc nell'ambito di una valutazione dei rischi (ossia l'intervallo QT/QTc misurato nella popolazione di pazienti target al momento del massimo effetto del medicinale e nelle condizioni dei tassi sanguigni più elevati che possono essere raggiunti durante la terapia)».
- 76 Orbene, senza commettere errori manifesti di valutazione il CHMP ha ritenuto che, nell'ambito della valutazione dei rischi presentati dall'iloperidone, lo scenario più sfavorevole riguardava i pazienti cui erano stati prescritti anche farmaci che inibivano leggermente le principali vie metaboliche dell'iloperidone. Come spiegato dalla Commissione nelle sue memorie scritte, è riconosciuto che il potenziale aritmogeno dell'iloperidone aumenta in funzione del livello di concentrazione nel sangue di questa sostanza. In altri termini, più lenta è la metabolizzazione dell'iloperidone, maggiore è l'esposizione del paziente a siffatta sostanza e, quindi, maggiore è il rischio.

- 77 Contrariamente a quanto sostenuto dalla ricorrente, per giungere a tale conclusione, il CHMP non si è limitato ad un ragionamento teorico, ma ha preso in considerazione tutti i dati che erano stati portati a sua conoscenza, e in particolare i dati scientifici clinici e non clinici che gli erano stati presentati (v. punti da 81 a 88 supra).
- 78 Inoltre, e in ogni caso, sebbene la definizione dello scenario più sfavorevole, ai sensi degli orientamenti QT, assuma una certa importanza nella valutazione dei rischi posti dai medicinali che comportano un prolungamento dell'intervallo QT, nel presente caso, risulta che il CHMP abbia concluso che il rapporto rischio/beneficio dell'iloperidone era negativo indipendentemente dalla popolazione considerata, in quanto è scientificamente difficile identificare a priori una popolazione per la quale la metabolizzazione dell'iloperidone era ridotta.
- 79 Invitata in udienza a fornire spiegazioni in merito all'importanza e alla portata della definizione dello «scenario più sfavorevole», la Commissione ha quindi spiegato, senza essere contraddetta su questo punto, che era particolarmente difficile, se non impossibile, definire a priori i fattori inibitori della metabolizzazione dell'iloperidone, essendo così numerosi e imprevedibili. In particolare, essa ha indicato che l'assunzione concomitante di prodotti di consumo corrente o diffuso (come ad esempio, camomilla, liquirizia o vitamina D) potrebbe essere tale da rallentare la metabolizzazione dell'iloperidone – esponendo così le persone interessate ai rischi posti da questa sostanza sul piano cardiaco – anche per pazienti che, in linea di principio, dato il loro profilo genetico, sono in grado di metabolizzare rapidamente detta sostanza.
- 80 Ne consegue che non solo la definizione della sottopopolazione per la quale il rischio presentato dall'iloperidone aumenterebbe non è inficiata da un errore manifesto di valutazione, ma che, inoltre, e in ogni caso, il CHMP ha concluso che detto rischio esisteva indipendentemente dalla popolazione o dallo scenario considerato.
- 81 In secondo luogo, per quanto riguarda gli elementi presi in considerazione dal CHMP per giungere alle sue conclusioni sul potenziale aritmogeno dell'iloperidone, essi consistono, come menzionato nel parere del CHMP, in quattro fonti di dati. Il CHMP si riferiva infatti a «tutti i dati clinici e non clinici disponibili (compreso lo studio completo dedicato all'intervallo QTc, [al] programma clinico globale e ai casi di morti cardiache/improvvisi rimaste senza spiegazione in sperimentazioni cliniche e dopo l'immissione in commercio)».
- 82 Anzitutto, per quanto riguarda i dati preclinici, il CHMP ha osservato quanto segue:
- «L'iloperidone e il metabolita P88 hanno presentato una maggiore affinità per il canale hERG rispetto agli altri agenti antipsicotici, così come una potenziale prolungata durata d'azione, in funzione della concentrazione, nelle fibre di Purkinje del cane. Benché negli studi sul cane non sia stato osservato alcun effetto sull'ECG, si considera che l'iloperidone presenti rischi elevati di comportare torsioni di punta, il che rappresenta un rischio maggiore per la sicurezza dei pazienti».
- 83 Per quanto attiene poi allo studio completo dedicato all'intervallo QTc, la relazione di valutazione del CHMP afferma quanto segue:
- «Lo studio completo 2328 dedicato all'intervallo QTc è reputato dimostrare l'esistenza di un prolungamento considerevole dell'intervallo QT. Sono stati selezionati pazienti in modo aleatorio al fine di ricevere l'iloperidone (ILO) 8 mg due volte al giorno, l'ILO 12 mg due volte al giorno (la dose terapeutica massima raccomandata), l'ILO 24 mg una volta al giorno, la ziprasidone 80 mg due volte al giorno (testimone positivo) o la quetiapina 375 mg due volte al giorno (testimone negativo) in assenza (periodo 1) e in presenza di un'inibizione metabolica semplice (periodo 2) e duplice (2D 6 & 3A 4 – periodo 3). Il fatto che nessun soggetto in questo studio abbia presentato un valore dell'intervallo QT o QTc superiore a 500 ms non è necessariamente rassicurante, poiché si tratta di un gruppo di soggetti che non hanno fattori di rischio e che presentavano un intervallo di QT

normale alla base e il numero di soggetti partecipanti alla sperimentazione (circa 30 persone per gruppo) era esiguo. L'osservazione di una variazione del valore dell'intervallo QTc di oltre 60 ms a Tmax in sette soggetti dei gruppi di trattamento con l'iloperidone dimostra che esiste un rischio potenziale maggiore per la sicurezza. Occorre anche notare, per quanto riguarda lo stesso studio, che su 94 pazienti esposti all'iloperidone a diverse dosi senza inibizione metabolica (periodo 1 del trattamento) nella popolazione dell'intervallo QTc secondario, rispettivamente 43 e 2 pazienti hanno sviluppato un prolungamento dell'intervallo QTcF di oltre 30 e 60 ms».

- 84 Inoltre, per quanto riguarda il programma clinico globale, nella relazione di valutazione del CHMP vengono formulati i seguenti rilievi:

«Per quanto riguarda i dati clinici sulla sicurezza, gruppo “sicurezza” 1, il 4,5% dei pazienti trattati con l'iloperidone, indipendentemente dalla dose (4-24 mg/giorno), ad un certo punto della sperimentazione clinica, ha presentato un prolungamento di oltre 60 ms. Nel gruppo “ziprasidone” (160 mg/giorno), detto tasso era dell'1,6%.

3 pazienti, ad un certo punto, hanno presentato un intervallo QTcF di oltre 500 ms (gruppo che ha ricevuto 10-16 mg/giorno di iloperidone). Tale risultato non è stato osservato nel gruppo “ziprasidone”, anche se meno pazienti sono stati esposti al suddetto medicinale.

(...)

Nel gruppo “iloperidone” si sono verificati più decessi che in qualsiasi altro gruppo; inoltre, 6 dei suddetti decessi potrebbero essere correlati al prolungamento dell'intervallo QT (aritmia, arresto cardiaco improvviso e morte improvvisa). Poiché 4 423 pazienti sono stati esposti all'iloperidone durante il programma di sperimentazione clinica, lo 0,14% di tutti i pazienti è stato vittima di morte improvvisa o di morte legata ad un evento cardiaco, ossia un numero che esprime i danni rispetto a 714. In altri termini, su 714 pazienti trattati con l'iloperidone, uno sarà vittima di morte improvvisa o di decesso di origine cardiaca».

- 85 Dall'insieme dei suddetti dati risulta che, contrariamente a quanto sostenuto dalla ricorrente, è stato dimostrato che l'iloperidone poteva comportare un rischio di prolungamento dell'intervallo QT di oltre 30 ms – e non un livello medio compreso tra 5 e 30 ms – il che poteva esporre i pazienti a rischi di torsioni di punta e morte improvvisa.

- 86 Infine, per quanto riguarda i dati post-immissione in commercio e segnatamente i casi di morti cardiache o improvvise rimaste senza spiegazione, registrati negli Stati Uniti, va ricordato che la relazione di valutazione del CHMP afferma quanto segue:

«Il 24 agosto 2016, 33 decessi sono stati complessivamente registrati nella banca dati globale americana Vanda di sorveglianza post immissione in commercio. 3 pazienti sono morti nel sonno, 6 sono stati vittime di morte improvvisa, 6 sono deceduti a causa di problemi cardiaci. Gli altri decessi sono dovuti a suicidio (6), motivi ignoti (7), altre ragioni (2) ed embolia polmonare (3)».

- 87 Anche ammettendo, quod non, come sostenuto dalla ricorrente nella sua replica, che il numero di morti cardiache registrate negli Stati Uniti non possa essere considerato «allarmante», il CHMP poteva, senza oltrepassare i limiti del margine di discrezionalità conferitogli nella valutazione dei dati scientifici ad esso sottoposti, ritenere che esso costituisca un indizio del potenziale pro-aritmico dell'iloperidone e quindi del rischio posto da tale sostanza in materia di sicurezza.

- 88 Il fatto che il rischio identificato sia «potenziale» giustifica che il CHMP sia indotto a formulare un parere negativo. Contrariamente a quanto sostenuto dalla ricorrente, il CHMP non può essere tenuto a dimostrare l'esistenza di un «rischio reale significativo», quale un aumento notevole della mortalità cardiaca.

- 89 Tenuto conto di tutti questi dati e considerazioni, presi globalmente, risulta che il CHMP sia giunto alla conclusione, senza commettere errori manifesti di valutazione e coerentemente agli accertamenti medici e scientifici da esso effettuati, che esisteva una popolazione di pazienti che un trattamento con l'iloperidone avrebbe esposto a rischi di sicurezza reali e inaccettabili.
- 90 In terzo luogo, per quanto riguarda la fondatezza dell'affermazione della ricorrente secondo cui i rischi di prolungamento dell'intervallo QT associato all'iloperidone non raggiungevano le «soglie di preoccupazione» definite negli orientamenti QT, va notato che tali orientamenti dispongono che, «[s]e i prolungamenti dell'intervallo QT/QTc di oltre 500 ms o di oltre 60 ms rispetto al valore di riferimento sono frequentemente utilizzati come soglie per la potenziale sospensione di un medicinale, i criteri esatti prescelti per una data sperimentazione dipendono dal livello di tolleranza dei rischi considerato appropriato per l'indicazione e il gruppo di pazienti di cui trattasi».
- 91 Ne consegue che gli orientamenti QT non definiscono una soglia che, in termini assoluti, sarebbe rappresentativa di un rischio tale da poter concludere che un medicinale non è sicuro, e ancor meno una soglia il cui superamento sarebbe tale da giustificare un rifiuto di AIC. Pertanto, se, come d'altronde osservato dal CHMP, «un prolungamento di oltre 60 ms rispetto al valore di riferimento durante un trattamento farmacologico è preoccupante e porterebbe generalmente alla sospensione del medicinale», nulla consente di escludere che un medicinale che comporta un prolungamento dell'intervallo QT inferiore a detta cifra possa, in determinate circostanze, presentare un rischio in materia di sicurezza.
- 92 Inoltre e in ogni caso, nel suo parere il CHMP ha segnatamente fatto menzione delle seguenti conclusioni:
- «Durante l'esame dei risultati dello studio completo dedicato all'intervallo QTc, su 94 pazienti esposti all'iloperidone a dosi diverse senza inibizione metabolica nella popolazione secondaria dell'intervallo QTc, 43 e 2 pazienti hanno sviluppato rispettivamente un prolungamento dell'intervallo QTcF di oltre 30 e 60 ms».
- 93 Tale conclusione poggia su una serie di dati clinici, menzionati nella relazione di valutazione del CHMP, nei seguenti termini:
- «Per quanto riguarda i dati clinici sulla sicurezza, gruppo sicurezza 1, durante le sperimentazioni cliniche, ad un certo punto, è stato osservato un aumento superiore a 60 ms per il 4,5% dei pazienti trattati con l'iloperidone, indipendentemente dalla dose ricevuta (da 4 a 24 mg/giorno). Nel gruppo ziprasidone (160 mg/giorno), tale tasso era dell'1,6%.
- 3 pazienti, ad un certo punto, hanno presentato un intervallo QTcF di oltre 500 ms (gruppo trattato con l'iloperidone 10-16 mg/giorno). Un simile risultato non è stato osservato nel gruppo "ziprasidone", anche se meno pazienti sono stati esposti a tale medicinale».
- 94 Dai rilievi suesposti emerge che sia il parere che la relazione del CHMP menzionano chiaramente e in conformità con gli orientamenti QT per quali ragioni taluni risultati degli studi clinici presentati, che includevano diversi metodi di calcolo e di presentazione, indicavano che l'assunzione di iloperidone rimaneva associata ad un rischio reale di aritmia cardiaca (torsioni di punta) che può causare morte improvvisa.

– Sull'affermazione secondo cui la relazione di valutazione del CHMP non è in linea con l'attuale prassi dell'EMA in quanto non si è tenuto conto dell'esperienza positiva successivamente alla commercializzazione dell'iloperidone

95 La ricorrente fa valere che il CHMP ha rifiutato di prendere in considerazione i dati post-immissione in commercio relativi all'iloperidone, in particolare i dati raccolti negli Stati Uniti dopo che tale sostanza è stata immessa in commercio. Il suddetto rifiuto non solo sarebbe contrario all'attuale prassi dell'EMA, ma violerebbe anche il principio della parità di trattamento, poiché in passato il CHMP ha tenuto conto di siffatti dati ai fini dell'autorizzazione di altri medicinali.

96 La suddetta argomentazione non può essere accolta.

97 In primo luogo, non può essere condivisa l'affermazione della ricorrente secondo cui, nella fattispecie, l'EMA non avrebbe tenuto conto dei dati post-immissione in commercio. Dal fascicolo risulta infatti che il CHMP ha effettivamente tenuto conto dell'esperienza acquisita dopo l'immissione in commercio dell'iloperidone, in particolare sul mercato americano, ma l'ha ritenuta inconcludente.

98 Infatti, il punto 2.6 della relazione di valutazione del CHMP menziona, sotto il sottotitolo «Esperienza post-immissione in commercio» (Post marketing experience), quanto segue:

«[I]l 24 agosto 2016, 33 decessi sono stati registrati complessivamente nella banca dati globale americana Vanda di sorveglianza post-immissione in commercio. 3 pazienti sono morti nel sonno, 6 sono stati vittime di morte improvvisa, 6 sono deceduti a causa di problemi cardiaci. Gli altri decessi sono dovuti a suicidio, (6), motivi ignoti (7), altre ragioni (2) ed embolia polmonare (3)».

99 Tuttavia, in tale relazione viene precisato, nei seguenti termini, che i dati post-immissione in commercio forniti dalla ricorrente non sono stati giudicati attendibili:

«Per quanto riguarda l'esperienza acquisita dopo l'immissione in commercio, è difficile trarre conclusioni dal calcolo effettuato dalla ricorrente riguardo all'aumento della mortalità, a causa delle difficoltà incontrate nella valutazione del tasso di corrispondenza e del presunto tasso di sottodichiarazione. Da un punto di vista qualitativo, secondo il valutatore, e tenendo conto dell'età del paziente, del tempo trascorso dall'inizio del trattamento e delle circostanze di morte, 15 casi potrebbero essere considerati più probabilmente legati all'iloperidone. Almeno un caso mortale potrebbe essere stato preceduto da un'aritmia ventricolare e da torsioni di punta».

100 Come spiegato dalla Commissione nelle sue memorie scritte e chiarito durante l'udienza di discussione, il CHMP, prima dell'esame qualitativo dei dati relativi al periodo successivo alla commercializzazione dell'iloperidone, ha valutato l'analisi quantitativa degli stessi dati presentati dalla ricorrente.

101 Tuttavia, si è ritenuto che tale analisi quantitativa fosse poco attendibile, a causa di due lacune metodologiche.

102 La prima lacuna individuata riguardava la circostanza secondo cui il confronto presentato dalla ricorrente per dimostrare l'assenza di un aumento della mortalità si basava su popolazioni non comparabili. La relazione di valutazione del CHMP precisa in tal senso:

«I dati disponibili e la mancanza di interscambiabilità (e in una certa misura di comparabilità) tra le popolazioni poste a confronto non consente di escludere, confermare o quantificare un aumento della mortalità cardiaca nel programma di sviluppo clinico».

103 La seconda lacuna che inficiava l'analisi quantitativa presentata dalla ricorrente, secondo il CHMP, risiedeva nella circostanza secondo cui la scelta del livello di sottodichiarazione effettuata dalla ricorrente era arbitraria e non poteva essere presa in considerazione. La relazione di valutazione del CHMP, al riguardo, afferma quanto segue:

«Del pari, sembra impossibile stimare l'entità della sottodichiarazione dei casi di decesso associati all'iloperidone. Non si può considerare che i dati notificati spontaneamente dopo l'immissione in commercio forniscano notevoli assicurazioni in merito all'innocuità cardiaca. Esistono varie ragioni per cui si può supporre una sottodichiarazione alquanto significativa dei decessi legati all'iloperidone. In generale è impossibile dimostrare con certezza che la morte cardiaca improvvisa è il risultato di un prolungamento iatrogeno dell'intervallo QT e di un'aritmia ventricolare, data l'assenza di un marcatore post mortem. Anche qualora si sospetti che si tratti di una causa probabile di decesso, un eventuale nesso causale con il trattamento non può essere dichiarato, atteso che il prolungamento dell'intervallo QT è un effetto ben noto dell'iloperidone».

104 È importante sottolineare che, dato il margine discrezionale a disposizione degli organi incaricati di esaminare i dati scientifici forniti a sostegno di una domanda di AIC, le conclusioni e le valutazioni del CHMP potrebbero essere censurate solo se fosse dimostrato che esse erano, in base al fascicolo, senza alcun nesso con gli accertamenti medici e scientifici. Orbene, la ricorrente non ha dimostrato per quali motivi si debba concludere che ciò sia avvenuto nel caso di specie. Non è stata quindi in grado di spiegare per quali motivi i dati quantitativi da essa forniti a sostegno della sua domanda di AIC fossero tali da mettere in discussione la valutazione del potenziale aritmogeno dell'iloperidone e, quindi, l'esistenza del rischio individuato dal CHMP.

105 In tale contesto, va ricordato che l'imperativo della sicurezza imposto in materia di salute pubblica (v., in tal senso, sentenza del 19 aprile 2012, *Artegodan/Commissione*, C-221/10 P, EU:C:2012:216, punto 99 e giurisprudenza ivi citata) implica logicamente che gli organi possano, in presenza di dubbi sull'attendibilità delle informazioni fornite a sostegno di una domanda di AIC, propendere a favore di un rifiuto di AIC.

106 Orbene, nel caso di specie, la ricorrente non è stata in grado di dimostrare che le conclusioni cui era giunto il CHMP in relazione ai dati post-immissione in commercio registrati in paesi terzi, in particolare negli Stati Uniti, erano incoerenti o viziati da un errore di analisi. Su tale punto, la relazione di valutazione del CHMP contiene una motivazione che consente di valutare le considerazioni su cui si basa il parere del CHMP e stabilisce un nesso comprensibile tra gli accertamenti scientifici pertinenti e le conclusioni tratte.

107 In secondo luogo, la ricorrente non è stata in grado di dimostrare che la Commissione si era discostata dalla prassi seguita fino ad allora nel prendere in considerazione i dati post-immissione in commercio forniti a sostegno delle domande di AIC di taluni medicinali, in particolare la lurasidone e il cisapride. Nel considerare poco convincenti i dati post-immissione in commercio forniti dalla ricorrente, il CHMP non ha opposto a quest'ultima un rifiuto in via di principio alla presa in considerazione di tali dati per la valutazione dell'innocuità dell'iloperidone, ma ha cercato di verificarne l'attendibilità sul piano scientifico.

– *Sull'affermazione secondo cui il CHMP è stato indebitamente influenzato dalle osservazioni del gruppo di esperti ad hoc del 30 ottobre 2017*

108 La ricorrente afferma, in sostanza, che, non avendo il CHMP motivato la sua decisione di rifiuto di AIC, essa può solo «presumere» che la decisione impugnata trovi spiegazione in base a due elementi, vale a dire, in primo luogo, l'affermazione non avvalorata del gruppo scientifico consultivo dell'ottobre 2017, essa stessa basata sull'opinione personale di uno dei suoi membri, secondo cui l'iloperidone ha

causato un numero «molto elevato» di morti improvvise e inaspettate e, in secondo luogo, la partecipazione a questo gruppo di un esperto che era consulente di un'impresa produttrice di un medicinale concorrente rispetto a quello contenente l'iloperidone.

- 109 Siffatta argomentazione non può essere accolta.
- 110 In primo luogo, per quanto attiene all'affermazione secondo cui il CHMP sarebbe stato indebitamente influenzato dal gruppo scientifico consultivo dell'ottobre 2017, essa non è suffragata da prove.
- 111 A tale riguardo, va ricordato che tale gruppo è stato convocato a seguito di una richiesta in tal senso presentata dalla ricorrente a norma dell'articolo 62, paragrafo 1, del regolamento n. 726/2004 nell'ambito della procedura di riesame.
- 112 Come ricordato dalla Commissione, non era dimostrato che tale gruppo di esperti scientifici, che aveva un ruolo puramente consultivo e le cui relazioni non erano quindi vincolanti per il CHMP, abbia avuto un'influenza indebita nell'elaborazione della relazione di valutazione del CHMP.
- 113 In secondo luogo, occorre pronunciarsi sull'affermazione secondo cui uno dei membri del gruppo scientifico consultivo dell'ottobre 2017 aveva esercitato le funzioni di consulente per un prodotto concorrente, sebbene l'iloperidone fosse in corso di valutazione. Come sottolineato dalla Commissione, secondo la politica dell'EMA in materia di gestione degli interessi concorrenti, gli esperti che dichiarano di fornire attualmente servizi di consulenza per un prodotto specifico sono autorizzati a partecipare alle riunioni di un gruppo scientifico consultivo o di un gruppo di esperti ad hoc, con la limitazione che non possono partecipare al gruppo quando quest'ultimo viene consultato sul prodotto specifico dichiarato. Orbene, nel caso di specie, i due gruppi di esperti ad hoc riguardavano l'iloperidone e non il prodotto incluso nella dichiarazione di interessi dell'esperto (ossia la cariprazina). Pertanto, dopo aver valutato i documenti della dichiarazione di interessi secondo le procedure stabilite, si è giunti alla conclusione che non sussisteva alcun conflitto di interessi nei confronti dell'esperto in questione ed egli è stato autorizzato a partecipare a pieno titolo ai due gruppi di esperti ad hoc.
- 114 Tuttavia, la ricorrente ha indicato nella sua replica che essa non intendeva fare un'accusa positiva relativa al «conflitto di interessi», ma solo un tentativo di spiegazione per comprendere il ragionamento seguito dal CHMP in assenza, a suo avviso, di una motivazione convincente nella decisione impugnata.
- 115 Invitata in udienza a precisare l'esatta portata delle sue affermazioni, la ricorrente ha confermato che non intendeva rimettere in discussione una violazione del principio di imparzialità o un qualsiasi conflitto di interessi, circostanza di cui si è preso atto nel verbale d'udienza, ma che avrebbe collocato i suoi argomenti sotto il profilo del difetto di motivazione.
- 116 Pertanto, devono essere respinte in quanto infondate sia l'affermazione relativa ad un'indebita influenza del gruppo scientifico consultivo dell'ottobre 2017 sul CHMP sia l'affermazione relativa ad un'eventuale indebita influenza che avrebbe potuto avere un esperto che ha partecipato a tale gruppo.
- 117 Tenuto conto di tutte le considerazioni che precedono, occorre respingere il presente motivo in quanto infondato.

Sul secondo motivo, vertente sul fatto che la valutazione delle MMR proposte per l'iloperidone è viziata da un difetto di motivazione, da un errore manifesto di valutazione nonché da una violazione del principio di proporzionalità, sancito dall'articolo 5, paragrafi 1 e 4, TUE, e del principio della parità di trattamento

- 118 Con il secondo motivo, la ricorrente contesta, in sostanza, l'affermazione secondo cui le «MMR proposte non consentirebbero di affrontare in modo adeguato il rischio individuato (...)», la quale, in definitiva, ha indotto l'EMA a concludere che nel caso di specie esisteva un rapporto rischio/beneficio negativo. La ricorrente contesta quindi la valutazione delle MMR proposte per l'iloperidone, tra cui figurava la possibilità di limitare l'AIC per tale medicinale al trattamento di seconda linea. Essa sostiene che siffatta valutazione non solo è viziata da un difetto di motivazione e da errori manifesti di valutazione (prima censura), ma viola anche i principi di proporzionalità e di parità di trattamento (seconda censura).
- 119 La Commissione respinge gli argomenti della ricorrente e conclude per il rigetto del presente motivo.
- 120 Prima di esaminare le varie censure sollevate dalla ricorrente nell'ambito del presente motivo, è importante precisare che le MMR sono generalmente intese a prevenire o ridurre il verificarsi di reazioni avverse, tutto sommato inevitabili, associate all'esposizione ad un medicinale, o a ridurre la gravità o l'impatto sul paziente in caso di reazioni avverse. Tali MMR mirano ad ottimizzare l'uso sicuro ed efficace di un prodotto farmaceutico durante tutto il suo ciclo di vita. Gli operatori del settore della farmacovigilanza concordano comunemente nel riconoscere che tanto la pianificazione e l'attuazione delle MMR quanto la valutazione della loro efficacia sono elementi chiave della gestione dei rischi. La sufficienza o meno delle MMR presentate può quindi rivelarsi cruciale in qualsiasi decisione sull'AIC di un medicinale.
- 121 Nel caso di specie, le MMR proposte consistevano non solo in misure «di routine», ossia indicazioni e avvertenze classiche nel foglietto illustrativo e nel riassunto delle caratteristiche del prodotto, ma anche in misure mediche di accompagnamento più avanzate, come l'uso della genotipizzazione e il monitoraggio mediante ECG. Quale complemento di tutte le misure proposte, la ricorrente ha anche fatto valere che doveva essere ipotizzato il ricorso all'iloperidone come farmaco di seconda linea.

– Sulla censura secondo cui la valutazione delle MMR sarebbe viziata da una violazione dell'obbligo di motivazione e da errori manifesti di valutazione

- 122 La ricorrente sostiene che la valutazione delle MMR da essa presentata a sostegno della sua domanda di AIC è viziata da un difetto di motivazione e, in ogni caso, è manifestamente errata. A suo giudizio, il CHMP non avrebbe fornito, nella sua relazione di valutazione, motivi plausibili per cui le MMR proposte, tra cui la possibilità di limitare l'AIC al trattamento di seconda linea (ossia per i casi in cui altri prodotti non sono efficaci o non sono tollerati dai pazienti), non sono stati considerati sufficienti per gestire i rischi per la sicurezza presentati dall'iloperidone.
- 123 La ricorrente sottolinea che, per gestire i rischi di prolungamento dell'intervallo QT, essa ha presentato quattro tipi di MMR frequentemente applicate sul mercato dell'Unione, in particolare per i prodotti destinati al trattamento della schizofrenia. In primo luogo, essa sostiene di aver incluso, secondo prassi corrente, nel riassunto delle caratteristiche del prodotto e nel foglietto illustrativo destinato ai pazienti avvertenze rigorose e precauzioni d'uso specifiche che indicano che il prodotto poteva causare un prolungamento dell'intervallo QT ed avere effetti indesiderati, con la menzione che sono stati segnalati decessi improvvisi. In secondo luogo, essa afferma di avere, in conformità con la prassi corrente e seguendo sul punto le raccomandazioni del CHMP, menzionato le precauzioni d'uso, o addirittura controindicazioni, per prevenire la somministrazione di iloperidone a pazienti a rischio relativamente elevato, ossia a pazienti che erano intrinsecamente esposti al rischio di subire effetti indesiderati teoricamente associati ad un prolungamento dell'intervallo QT. In terzo luogo, essa

avrebbe proposto, sempre conformemente alle raccomandazioni del CHMP, di indicare nel riassunto delle caratteristiche del prodotto che la genotipizzazione doveva essere effettuata per tutti i pazienti prima dell'inizio del trattamento in modo da individuare i pazienti che presentano un determinato genotipo per i quali l'iloperidone doveva essere controindicato. In quarto luogo, essa avrebbe accettato e proposto di limitare l'avvio del trattamento con iloperidone agli ambienti con disponibilità di un cardiologo e di richiedere che il monitoraggio mediante ECG venga effettuato prima e durante il trattamento con iloperidone.

124 La ricorrente sostiene che la combinazione delle quattro MMR citate nonché la proposta di limitare il trattamento con iloperidone alla «seconda linea», che essa ha presentato, secondo quanto suggerito dal gruppo scientifico consultivo istituito nel maggio 2017, nell'ambito della sua richiesta di riesame per mezzo di un complesso algoritmo di trattamento, avrebbe dovuto indurre il CHMP a concludere che i rischi presentati erano adeguatamente gestiti, cosa che non ha fatto. Le conclusioni del CHMP, che non stabilirebbero alcun nesso comprensibile tra gli accertamenti scientifici, sarebbero quindi viziate da un difetto di motivazione e da errori manifesti di valutazione segnatamente in ordine all'esame delle misure di genotipizzazione e al ricorso all'ECG, nonché per quanto riguarda la proposta di uso in seconda linea.

125 Nella specie, va ricordato che il CHMP ha ritenuto che le MMR proposte non fossero sufficienti per gestire adeguatamente il rischio rilevato, ossia il notevole potenziale aritmogeno dell'iloperidone.

126 Il parere del CHMP, riportato nell'allegato I della decisione impugnata, enuncia sinteticamente quanto segue:

«Dato il complesso nesso causale tra l'esposizione all'iloperidone ed eventi come le torsioni di punta, compresi elementi sconosciuti ed aleatori ed elementi che possono variare in modo imprevedibile, si ritiene che le [MMR] proposte non consentano di affrontare il rischio individuato nella prassi clinica. Ad esempio, la proposta di effettuare degli ECG al Tmax stimato potrebbe non consentire la determinazione del Tmax effettivo a causa di fattori intrinseci o estrinseci, con conseguente sottostima del prolungamento dell'intervallo QTcF.

Inoltre, la fattibilità della corretta attuazione di tutte le misure in tutti gli ambienti clinici è discutibile per ragioni pratiche (ad esempio, la disponibilità di cardiologi sufficientemente qualificati), come menzionato dagli esperti durante la riunione ad hoc».

127 Quanto alla relazione di valutazione del CHMP, essa chiarisce i motivi per cui le MMR proposte sono state considerate insufficienti.

128 In particolare, risulta che, nella fase del primo esame della domanda di AIC di cui trattasi nel caso di specie, il CHMP ha indicato quanto segue:

«Alla luce di tutti i dati clinici e non clinici disponibili (compreso lo studio completo dedicato all'intervallo QTc, il programma clinico globale e i casi di morti cardiache/ improvvise rimaste senza spiegazione durante le sperimentazioni cliniche e dopo l'immissione in commercio), l'iloperidone possiede un notevole potenziale aritmogeno in funzione dell'esposizione. Il fatto che il metabolismo dell'iloperidone dipenda ampiamente dal CYP3A 4 e dal CYP2D 6 aumenta i rischi di interazioni tra medicinali e rende il metabolismo del medicinale estremamente sensibile ai polimorfismi genetici. Le MMR, quali la genotipizzazione del CYP2D 6 o un monitoraggio ECG avanzato, non sono state giudicate sufficienti per minimizzare tale rischio».

129 Dalla relazione di valutazione del CHMP risulta altresì che il CHMP, nella fase di riesame della domanda di AIC, ha mantenuto le sue conclusioni secondo cui le MMR proposte non erano sufficienti per i seguenti motivi:

«Si riconosce che, per un prodotto di nicchia destinato all'uso in un numero limitato di pazienti, le MMR proposte appaiono fattibili in alcuni, ma probabilmente non in tutti gli ambienti clinici dell'UE. Tuttavia, l'idoneità delle misure proposte a rispondere adeguatamente ai rischi è contestata in presenza di fonti di variabilità note e ignote. Alcuni esempi di queste ultime possono essere fornite, ma è impossibile, per definizione, stilare un elenco esaustivo:

- la raccomandazione di eseguire ECG a Tmax potrebbe essere resa impossibile da fattori intrinseci o estrinseci;
- una maggiore esposizione con inibitori non controindicati del metabolismo dell'iloperidone potrebbe variare significativamente in presenza di un debole margine di sicurezza.

Del pari, la proposta volta ad abbassare la soglia di controindicazione del[l'iloperidone] prendendo come riferimento l'intervallo QT alla base non può essere accolta a causa della variabilità di tale misura in uno stesso soggetto all'interno della popolazione interessata».

130 Nella parte intitolata «Conclusione e valutazione aggiornata del rapporto rischio/beneficio», riportata al punto 4 della relazione di valutazione del CHMP, quest'ultimo ha concluso quanto segue:

«Tenuto conto di tutti i dati clinici e non clinici disponibili (compreso lo studio completo dedicato all'intervallo QTc, il programma clinico globale e i casi di morti cardiache/improvvisi rimasta senza spiegazione durante le sperimentazioni cliniche e dopo l'immissione in commercio), l'iloperidone possiede un notevole potenziale aritmogeno in funzione dell'esposizione. Si ritiene che le MMR proposte non consentano di affrontare adeguatamente il rischio individuato in questo caso specifico. Pertanto, la sicurezza dell'iloperidone non è stata sufficientemente dimostrata».

131 Va rilevato che, da un lato, il parere e la relazione di valutazione del CHMP su cui si basa la decisione impugnata non sono viziati da una motivazione insufficiente per quanto riguarda le MMR e che, dall'altro, nella sua relazione di valutazione, il CHMP ha formulato, come richiesto dalla giurisprudenza, una serie di motivi plausibili a sostegno della sua conclusione secondo cui le MMR proposte non erano in grado di ovviare agli effetti potenzialmente indesiderati dell'iloperidone.

132 In primo luogo, per quanto riguarda le prime due categorie di MMR proposte, denominate «di routine», ossia le indicazioni e le avvertenze contenute nel riassunto delle caratteristiche del prodotto e nel foglietto illustrativo, come specificato dalla Commissione nel controricorso, da tutte queste indicazioni risulta che, data la gravità del rischio individuato, la pertinenza delle MMR «semplici», quali le avvertenze nel riassunto delle caratteristiche del prodotto e nel foglietto illustrativo, è stata esclusa.

133 In secondo luogo, per quanto riguarda la MMR consistente nel ricorso alla genotipizzazione, sembra che, in sostanza, il CHMP la ritenga insufficiente per due motivi principali.

134 In primo luogo, il CHMP ha concluso che la genotipizzazione poteva controllare solo parzialmente i rischi derivanti dall'esposizione all'iloperidone. Come spiegato dalla Commissione nelle sue memorie scritte, poiché è noto che questa sostanza ha un potenziale aritmogeno crescente in funzione dell'esposizione, è risultato che, più alto è il tasso di presenza nel sangue di detta sostanza, maggiore è il rischio di aritmia cardiaca che può essergli fatale. Al contrario, più l'iloperidone è metabolizzato velocemente, minore è il rischio. Orbene, dai dati portati a conoscenza del CHMP emerge che l'iloperidone è essenzialmente metabolizzato da due enzimi, ossia il citocromo P450 3A 4 (CYP3A 4) e

il citocromo P450 2D 6 (CYP2D 6), che possono essere inibiti in caso di assunzione di farmaci. Orbene, in un caso del genere, la genotipizzazione non consente di individuare con sufficiente affidabilità i pazienti per i quali l'assunzione di iloperidone genera rischi significativi.

135 Tale analisi è chiaramente esposta dal CHMP nella sua relazione di valutazione nei seguenti termini:

«Le moltiplicazioni della C_{max} per un fattore fino a 2,3 osservate con l'inibizione metabolica non sono trascurabili e, soprattutto, costituiscono un valore medio; esse non descrivono la misura in cui taluni individui potrebbero presentare un aumento molto più forte della C_{max} d'iloperidone in presenza di potenti inibitori del CYP3A 4 e del CYP2D 6. Ciò dipende dall'attività delle vie metaboliche minori dell'iloperidone, che potrebbe essere estremamente variabile. In sede di valutazione dei rischi di [torsioni di punta] dovute a un medicinale, l'effetto medio sulla popolazione è meno rilevante dello scenario più sfavorevole. Non esiste alcun dato che consenta di determinare il probabile effetto sulle concentrazioni di medicinali in pazienti con una debole attività delle vie metaboliche minori per l'iloperidone in presenza di leggeri inibitori del CYP3A 4 e del CYP2D 6».

136 In secondo luogo, e anche ammettendo che l'esposizione all'iloperidone possa essere controllata in modo soddisfacente facendo ricorso alla genotipizzazione, dalla relazione di valutazione del CHMP risulta che si è ritenuto che, sebbene esistesse, a priori, un nesso evidente tra il prolungamento dell'intervallo QT (e quindi il potenziale aritmogeno) e tale esposizione, quest'ultima non era l'unico fattore legato all'uso dell'iloperidone che poteva provocare effetti quali le torsioni di punta che potevano portare al decesso del paziente. In altre parole, si è ritenuto che il fatto di controllare l'esposizione all'iloperidone, segnatamente attraverso la genotipizzazione, non fosse sufficiente a mitigare adeguatamente i rischi associati all'assunzione di questo medicinale.

137 Nella relazione di valutazione, il CHMP ha pertanto spiegato quanto segue:

«Gli esperti hanno osservato che il nesso causale tra l'esposizione all'iloperidone ed eventi come le torsioni di punta era complesso e coinvolgeva elementi sconosciuti o aleatori che, per definizione, sarebbero molto difficili da controllare nell'ambito di qualsiasi piano di minimizzazione del rischio da attuare in ambito clinico».

138 In terzo luogo, per quanto riguarda la valutazione della MMR consistente nel ricorso all'ECG, si applicano mutatis mutandis le conclusioni raggiunte per quanto riguarda il ricorso alla genotipizzazione.

139 Infatti, il ricorso in tale MMR a «T_{max}», che consiste in una stima del tempo trascorso fino al raggiungimento della massima concentrazione plasmatica, è stato considerato non sufficientemente efficace tenuto conto di un certo numero di fattori intrinseci (legati ad ogni paziente) ed estrinseci (legati alla disponibilità in ambito clinico di un cardiologo per provvedere al monitoraggio dei pazienti affetti da schizofrenia).

140 Per quanto riguarda il ricorso all'ECG nella fase iniziale, ossia la fase in cui si prevede di prescrivere l'iloperidone, il CHMP ha osservato che esso non permetteva necessariamente di ottenere informazioni attendibili sull'intervallo QT del paziente. La relazione di valutazione del CHMP afferma quindi che «la proposta di abbassare la soglia di controindicazione per l'[iloperidone] prendendo come riferimento l'intervallo QT nella fase iniziale non può essere accettata, a causa della variabilità di tale misura nello stesso soggetto all'interno della popolazione interessata».

141 In altri termini, secondo il CHMP, poiché i valori raccolti per mezzo di un'ECG variano notevolmente da un individuo all'altro e sono quindi imprevedibili, il ricorso al monitoraggio mediante ECG non sembra essere una misura pienamente soddisfacente per controllare gli effetti dell'assunzione

dell'iloperidone. Non sembra quindi possibile definire un valore che possa fungere da allarme per i professionisti interessati. In definitiva, secondo il CHMP, era quindi lecito dubitare che il ricorso a detto strumento fosse affidabile come mezzo di controllo dei rischi presentati dall'iloperidone.

142 In quarto luogo, per quanto riguarda la proposta di utilizzare l'iloperidone come farmaco di «seconda linea», ossia nel caso in cui il trattamento del paziente con un altro medicinale non sia stato soddisfacente, occorre esaminare, in linea con i rilievi precedenti, se sussiste un nesso comprensibile tra gli accertamenti scientifici portati a conoscenza dell'EMA e la raccomandazione negativa di cui trattasi nel caso di specie.

143 A tal proposito, dal fascicolo sottoposto al Tribunale emerge che a seguito del parere negativo espresso dal CHMP il 20 luglio 2017 e a sostegno della sua richiesta di riesame, la ricorrente ha proposto che l'iloperidone sia «indicato per il trattamento in seconda linea della schizofrenia negli adulti».

144 In questa prospettiva, la ricorrente aveva ravvisato due sottocategorie della popolazione globale per le quali intendeva dimostrare un rapporto rischio/beneficio positivo per l'iloperidone, vale a dire, in primo luogo, i pazienti affetti da schizofrenia che si erano stabilizzati e, in secondo luogo, i pazienti che si trovavano in un episodio di crisi acuta e che non potevano essere completamente stabilizzati da un altro medicinale a causa di un problema di tolleranza.

145 Orbene, il rapporto rischio/beneficio è stato considerato negativo in considerazione dei principali problemi di sicurezza per queste due sottopopolazioni (allo stesso modo in cui lo erano per la popolazione globale). A tal proposito, la relazione di valutazione del CHMP stabilisce un nesso comprensibile tra gli accertamenti medici o scientifici e le conclusioni che contiene riguardo all'uso dell'iloperidone come farmaco di seconda linea.

146 Se, come concordano nel riconoscere le parti, ad oggi esistono ancora esigenze mediche non soddisfatte in pazienti affetti da schizofrenia, in particolare quelli che soffrono di acatisia, ciò riguarda, secondo i dati forniti durante la procedura di riesame di cui trattasi nel caso di specie, i pazienti che avrebbero bisogno di accedere a un medicinale con nessuna o quasi nessuna propensione a causare un siffatto disturbo. Orbene, ciò non avviene per quanto riguarda l'iloperidone, che, come indicato dal CHMP nella sua relazione di valutazione, presenta «una propensione bassa, ma non estremamente bassa, a causare sintomi extrapiramidali in senso lato».

147 In quinto e ultimo luogo, per quanto riguarda l'affermazione secondo cui il CHMP non avrebbe fornito le ragioni che spiegano perché le MMR proposte, considerate nel loro insieme e non separatamente, non sarebbero sufficienti a gestire i rischi per la sicurezza posti dall'iloperidone, essa è priva di fondamento.

148 A tal proposito, va ricordato che nel parere del CHMP viene affermato che «[t]enuto conto del complesso nesso causale tra l'esposizione all'iloperidone ed eventi come le torsioni di punta, compresi elementi sconosciuti ed aleatori ed elementi che possono variare in modo imprevedibile, si ritiene che le [MMR] proposte non consentano di affrontare adeguatamente il rischio individuato nella prassi clinica».

149 Come si evince anche dalla posizione del gruppo ad hoc del 30 ottobre 2017, si è giunti alla conclusione che, indipendentemente dalla combinazione delle MMR, un certo numero di pazienti sarebbe esposto a un rischio significativo per la sicurezza associato in particolare allo sviluppo di torsioni di punta. Tra le altre considerazioni, detto gruppo ha rilevato quanto segue:

«[G]li esperti hanno osservato che il nesso causale tra l'esposizione all'iloperidone ed eventi come le torsioni di punta era complesso e coinvolgeva elementi sconosciuti o aleatori che, per definizione, sarebbero stati molto difficili da controllare nell'ambito di qualsiasi piano di minimizzazione dei rischi da attuare in ambito clinico. Tenuto conto di siffatte considerazioni e dei dati disponibili, la maggior

parte degli esperti ha concluso che era impossibile progettare un insieme di [MMR] che consentirebbero di affrontare adeguatamente i rischi riscontrati e che le misure proposte finirebbero per produrre una falsa impressione di sicurezza».

- 150 Alla luce di tutte le considerazioni sopra esposte, si deve ritenere che la conclusione secondo cui le MMR proposte dalla ricorrente ai fini del rilascio di un'AIC per l'iloperidone sono insufficienti, non sia viziata da un difetto di motivazione o da errori manifesti di valutazione.

– *Sulla censura vertente su una violazione del principio di proporzionalità*

- 151 La ricorrente sostiene che la valutazione delle MMR proposte è contraria al principio di proporzionalità. Essa fa valere che il rifiuto in blocco di tali MMR – e quindi il rifiuto di rilasciare un'AIC – va oltre quanto necessario per raggiungere l'obiettivo di equilibrare rischi e benefici. Tale rifiuto non costituirebbe la misura meno gravosa per una minimizzazione sufficiente dei rischi associati all'iloperidone. Ad avviso della ricorrente, il CHMP avrebbe potuto imporre le MMR realizzabili per fare in modo che l'iloperidone fosse prescritto e somministrato in modo da gestire i rischi e garantire un livello accettabile di sicurezza.
- 152 Secondo una giurisprudenza costante, il principio di proporzionalità, ora sancito all'articolo 5 TUE, esige che gli atti delle istituzioni dell'Unione siano idonei a realizzare i legittimi obiettivi perseguiti dalla normativa di cui trattasi e non eccedano i limiti di quanto è necessario alla realizzazione di tali obiettivi, fermo restando che, qualora sia possibile una scelta tra più misure appropriate, si deve ricorrere a quella meno gravosa e che gli inconvenienti causati non devono essere sproporzionati rispetto agli scopi perseguiti (v. sentenza del 4 maggio 2016, Pillbox 38, C-477/14, EU:C:2016:324, punto 48 e giurisprudenza ivi citata).
- 153 In un settore come quello di cui trattasi nella presente controversia, in cui la pubblica autorità interessata è chiamata ad effettuare valutazioni complesse, solo la manifesta inidoneità di una misura adottata in tale settore, in relazione all'obiettivo che le istituzioni competenti intendono perseguire, può inficiare la legittimità di tale misura (v., in tal senso, sentenze del 4 maggio 2016, Pillbox 38, C-477/14, EU:C:2016:324, punto 49 e giurisprudenza ivi citata, e del 16 marzo 2016, Dextro Energy/Commissione, T-100/15, EU:T:2016:150, punto 80 e giurisprudenza ivi citata).
- 154 Per valutare il rispetto del principio di proporzionalità nel settore della salute pubblica, occorre tener conto del fatto che la salute e la vita delle persone occupano una posizione preminente fra i beni e gli interessi protetti dal Trattato FUE (v., in tal senso, sentenza del 19 aprile 2012, Artegodan/Commissione, C-221/10 P, EU:C:2012:216, punto 99 e giurisprudenza ivi citata; v. anche, per analogia, per quanto riguarda il rispetto da parte degli Stati membri di siffatto principio nel settore della salute pubblica, sentenza dell'8 giugno 2017, Medisanus, C-296/15, EU:C:2017:431, punto 82 e giurisprudenza ivi citata).
- 155 Il Tribunale ha statuito che, considerando proprio il carattere esclusivo dei criteri di sicurezza, efficacia e qualità sanciti nell'ambito del sistema dell'Unione di armonizzazione del rilascio e della gestione delle AIC di medicinali, è unicamente in riferimento a tali criteri che si valutava il carattere proporzionato di un provvedimento di sospensione o di revoca di un'AIC. Ne consegue che gli interessi rilevanti nell'ambito del controllo di proporzionalità coincidono con gli interessi connessi alla tutela della salute pubblica presi in considerazione in sede di applicazione della normativa pertinente (v., in tal senso, sentenza del 3 marzo 2010, Artegodan/Commissione, T-429/05, EU:T:2010:60, punto 128).

- 156 Nel caso di specie, risulta che gli argomenti sviluppati dalla ricorrente si confondono sostanzialmente con quelli esaminati ai precedenti punti da 125 a 150 nell'ambito dei rilievi dedicati all'esame della prima censura del secondo motivo, secondo cui il CHMP avrebbe commesso errori manifesti di valutazione nell'esame delle MMR proposte per affrontare i problemi di sicurezza associati all'iloperidone.
- 157 Poiché si è ritenuto che tali MMR, prese isolatamente o in combinazione tra loro, non fossero sufficienti per concludere che esisteva un rapporto rischio/beneficio positivo, il CHMP era inevitabilmente indotto a formulare un parere sfavorevole all'AIC di detto medicinale. In altri termini, poiché, in presenza di un medicinale con un rapporto rischio/beneficio negativo, non esiste un'alternativa meno gravosa della decisione di dare un seguito sfavorevole ad una domanda di AIC per tale medicinale, non si può sostenere che il rifiuto di AIC, contenuto nella decisione impugnata, è manifestamente sproporzionato.

– Sulla censura vertente su una violazione del principio della parità di trattamento

- 158 La ricorrente ritiene che il CHMP abbia violato il principio della parità di trattamento in quanto ha applicato un trattamento diverso alle MMR proposte per l'iloperidone rispetto a quello riservato all'analisi delle MMR proposte per altri medicinali destinati al trattamento della schizofrenia. In particolare, per quanto riguarda il sertindolo, il monitoraggio mediante ECG e il trattamento di seconda linea sarebbero stati accettati come MMR. Del pari, anziché rifiutare il rilascio di un AIC per la cariprazina, il CHMP avrebbe accettato che i problemi di sicurezza riscontrati per tale medicinale fossero presi in considerazione nelle informazioni relative al prodotto e nelle specifiche di quest'ultimo.
- 159 A tal riguardo, è ben noto che il principio della parità di trattamento richiede che situazioni comparabili non siano trattate in modo differente e situazioni differenti non siano trattate in modo identico, a meno che un siffatto trattamento non risulti obiettivamente giustificato (v. sentenze del 29 aprile 2004, Novartis Pharmaceuticals, C-106/01, EU:C:2004:245, punto 69 e giurisprudenza ivi citata, del 4 maggio 2016, Pillbox 38, C-477/14, EU:C:2016:324, punto 35 e giurisprudenza ivi citata e del 9 settembre 2010, CSL Behring/Commissione e EMA, T-264/07, EU:T:2010:371, punto 113 e giurisprudenza ivi citata).
- 160 Orbene, nella specie, poiché i dati scientifici relativi alla sicurezza dei medicinali sono diversi, non si può parlare di situazioni comparabili.
- 161 Per quanto riguarda più precisamente i dati relativi al prolungamento dell'intervallo QT e, di conseguenza, il potenziale aritmogeno dell'iloperidone, che hanno assunto un rilievo centrale nella valutazione del rapporto rischio/beneficio di cui trattasi nel caso di specie, dai dati forniti dalla Commissione, dati che non sono stati seriamente contestati dalla ricorrente, risulta che le conclusioni scientifiche divergono da quelle adottate per la cariprazina e il sertindolo. In particolare, per quanto riguarda il sertindolo, la Commissione ha precisato che i dati presentati avevano permesso di escludere l'esistenza di indicatori di torsioni di punta, il che non era avvenuto nella valutazione dell'iloperidone. Per quanto riguarda la comparabilità delle valutazioni scientifiche vertenti rispettivamente sulla cariprazina e sull'iloperidone, la Commissione ha indicato i motivi per cui sussistono differenze oggettive quanto ai risultati delle analisi sul prolungamento dell'intervallo QT riguardo alle soglie di sicurezza definite negli orientamenti QT.
- 162 Infatti, come emerge dalla relazione di valutazione del CHMP, gli esperti consultati sembrano concordi nel riconoscere che esiste un potenziale aritmogeno significativo per l'iloperidone a causa del prolungamento dell'intervallo QT, mentre ciò non è avvenuto per la cariprazina e il sertindolo.

- 163 Inoltre, in risposta al quesito scritto posto dal Tribunale nell'ambito delle misure di organizzazione del procedimento, la Commissione ha precisato che il sertindolo, il cui rapporto rischio/beneficio non è stato rivalutato dal 2002 in seguito alla sospensione dell'AIC che lo riguarda, non si ritrova in nessuno dei medicinali autorizzati conformemente alla procedura centralizzata a partire da tale data. In risposta ad un quesito posto in udienza, è stato confermato che i parametri considerati in passato nella valutazione del potenziale aritmogeno di alcune sostanze erano meno rigorosi di quelli attualmente applicabili e che il contesto normativo applicabile in tale settore era cambiato dal 1997.
- 164 Da tutte le considerazioni suesposte risulta che l'affermazione della ricorrente sulla presunta violazione del principio della parità di trattamento è priva di fondamento e deve essere respinta.
- 165 Di conseguenza, occorre respingere il secondo motivo.

Sul terzo motivo, vertente sul fatto che la valutazione delle conseguenze dell'inizio lento di azione dell'iloperidone è viziata da un difetto di motivazione e da una violazione del principio di proporzionalità sancito dall'articolo 5, paragrafi 1 e 4, TUE

- 166 La ricorrente sostiene che la valutazione delle conseguenze dell'inizio lento di azione dell'iloperidone, che sarebbe intrinsecamente incoerente, è viziata da un difetto di motivazione e da una violazione del principio di proporzionalità. Essa deduce che, nel considerare che questo inizio lento di azione costituiva una «preoccupazione maggiore» per il trattamento di un'acuta esacerbazione della schizofrenia e, di conseguenza, un ulteriore motivo per rifiutare un AIC per tale medicinale, il CHMP non ha tenuto conto di tre circostanze essenziali. In primo luogo, emergerebbe dalle linee guida sull'indagine clinica dei medicinali, compresi i preparati a rilascio prolungato nel trattamento della schizofrenia (*guideline on clinical investigation of medicinal products, including depot preparations in the treatment of schizophrenia*), pubblicate dall'EMA il 20 settembre 2012 (EMA/CHMP/40072/2010 Rev. 1), che indicano che l'efficacia a breve termine di un medicinale può essere dimostrata mediante una sperimentazione clinica di sei settimane, che un'efficacia immediata non deve necessariamente essere dimostrata per attestare l'efficacia dei prodotti destinati al trattamento di tale malattia. In secondo luogo, per quanto riguarda il trattamento di una malattia cronica, l'inizio d'azione del medicinale destinato a curarla non dovrebbe svolgere un ruolo decisivo, soprattutto quando è prescritto come farmaco di seconda linea, ossia quando il ricorso ad altri prodotti si è rivelato inefficace o non è stato tollerato. In terzo luogo, nella sua relazione di valutazione lo stesso CHMP avrebbe ammesso che l'inizio lento d'azione «non sarebbe, di per sé, considerato un ostacolo» all'approvazione dell'iloperidone. Il CHMP avrebbe quindi ritenuto che tale inizio d'azione limiterebbe unicamente le situazioni cliniche in cui poteva essere ipotizzato il ricorso al medicinale in parola.
- 167 Il Tribunale ricorda che, come si evince dal parere del CHMP (v. punto 16 supra), quest'ultimo ha concluso che l'inizio lento d'azione dell'iloperidone costituiva «una delle principali preoccupazioni per il trattamento di un'esacerbazione acuta della schizofrenia».
- 168 Anzitutto, per quanto riguarda l'affermazione secondo cui siffatte conclusioni sarebbero contraddittorie e quindi viziate da un difetto di motivazione, essa si basa su una lettura distorta del parere e della relazione di valutazione del CHMP.
- 169 Certamente, nella sua relazione di valutazione il CHMP ha rilevato che «[i]l lento inizio d'azione riconosciuto, di per sé, non sarebbe considerato un ostacolo all'approvazione dell'iloperidone».
- 170 Ciò non significa, tuttavia, che tale inizio d'azione non possa avere un impatto sul rapporto rischio/beneficio di un determinato medicinale.

- 171 Nel presente caso, nella sua relazione di valutazione il CHMP ha considerato che l'inizio lento d'azione dell'iloperidone potrebbe avere un'importanza clinica nel trattamento di esacerbazioni acute della schizofrenia, vale a dire nel trattamento dei pazienti della seconda sottopopolazione identificata. Tale constatazione, nelle circostanze del caso di specie, era atta a confermare l'esistenza di un rapporto rischio/beneficio negativo.
- 172 Nella sua relazione di valutazione, il CHMP ha osservato quanto segue:
- «[L]'efficacia dell'iloperidone è moderata. Inoltre, il medicinale ha mostrato un inizio lento d'azione, il che costituisce una preoccupazione maggiore per il trattamento di un'acuta esacerbazione della schizofrenia. Di conseguenza, e tenendo conto della sicurezza globale e del profilo di efficacia dell'iloperidone, è impossibile identificare la popolazione di pazienti per i quali il beneficio del trattamento sarebbe considerato superiore ai principali problemi di sicurezza».
- 173 Non convince poi nemmeno l'affermazione secondo cui il CHMP avrebbe violato il principio di proporzionalità, nei limiti in cui non ha autorizzato – né addirittura ipotizzato – un'indicazione limitata per l'iloperidone.
- 174 A tale proposito, va rammentato che il principio di proporzionalità richiede che gli atti delle istituzioni non eccedano i limiti di quanto è idoneo e necessario per la realizzazione degli obiettivi legittimi perseguiti dalla normativa di cui trattasi, fermo restando che, qualora sia possibile una scelta tra più misure appropriate, si deve ricorrere a quella meno gravosa e che gli inconvenienti causati non devono essere sproporzionati rispetto agli scopi perseguiti (v. giurisprudenza ricordata al precedente punto 152).
- 175 Per quanto riguarda più precisamente la questione se occorra o meno dare un seguito favorevole a una domanda di AIC di un medicinale, il bilancio rischio/beneficio di tale medicinale, effettuato dalle autorità incaricate dell'esame di tale domanda, occupa una posizione centrale. Se si conclude che esiste un rapporto rischio/beneficio negativo, la domanda di AIC deve essere respinta. Come indicato dalla Commissione, la prescrizione di un siffatto medicinale deve essere impedita e non può quindi essere lasciata alla discrezione degli operatori sanitari.
- 176 Di conseguenza, nei limiti in cui il CHMP ha espresso un parere sfavorevole sul rapporto rischio/beneficio dell'iloperidone, non può essere validamente accusato di aver violato il principio di proporzionalità rifiutando il rilascio di un'AIC «limitata» per tale medicinale, in quanto quest'ultima non costituisce una misura «meno gravosa» e «adeguata» ipotizzabile per raggiungere gli obiettivi perseguiti.
- 177 Da tutte le considerazioni suesposte emerge che le conclusioni adottate in merito alle conseguenze dell'inizio d'azione dell'iloperidone non sono né viziate da un difetto di motivazione né contrarie al principio di proporzionalità.
- 178 Pertanto, il terzo motivo non può essere accolto e dev'essere respinto in quanto infondato.

Sul quarto motivo, vertente sul fatto che l'obbligo di identificare una popolazione per la quale l'iloperidone darebbe risultati migliori rispetto ad altri prodotti viola i principi di attribuzione e di proporzionalità (sanciti all'articolo 5, paragrafi da 1 a 3, TUE), l'articolo 12 e l'articolo 81, paragrafo 2, del regolamento n. 726/2004 nonché il principio della parità di trattamento

- 179 La ricorrente afferma, in sostanza, che, imponendole di dimostrare la «superiorità» dell'iloperidone rispetto ad altri farmaci di seconda linea contro la schizofrenia, la decisione impugnata viola il principio di attribuzione, il principio di sussidiarietà, il principio della parità di trattamento, nonché l'articolo 12 e l'articolo 81, paragrafo 2, del regolamento n. 726/2004, poiché queste ultime disposizioni stabiliscono i motivi precisi per cui una domanda di AIC può essere respinta.
- 180 Sotto un primo profilo, la ricorrente sostiene che, imponendole una tale dimostrazione – in particolare mediante «l'identificazione di una popolazione» per la quale l'iloperidone presenta vantaggi unici rispetto ad altri prodotti destinati al trattamento della schizofrenia, e persino rispetto ai prodotti attualmente disponibili nel loro complesso – il CHMP ha fissato e applicato una condizione supplementare di approvazione. La ricorrente deduce che, sebbene durante la procedura di riesame abbia segnalato che tale condizione era contraria al diritto dell'Unione, il CHMP l'avrebbe mantenuta e applicata nella sua relazione di valutazione. Di conseguenza, quest'ultimo avrebbe violato i principi di attribuzione e di sussidiarietà nonché le disposizioni dell'articolo 12, paragrafo 1, e dell'articolo 81, paragrafo 2, del regolamento n. 726/2004, secondo cui un'AIC può essere rifiutata solo se il richiedente non ha dimostrato in modo adeguato o sufficiente la qualità, la sicurezza o l'efficacia del medicinale.
- 181 Sotto un secondo profilo, la ricorrente ritiene che, imponendo in modo inedito, nel settore dei prodotti di seconda generazione destinati al trattamento della schizofrenia, requisiti supplementari ai fini del rilascio dell'AIC per l'iloperidone, la decisione impugnata viola il principio della parità di trattamento. A giudizio della ricorrente, il CHMP, fino ad allora, non avrebbe mai richiesto, nella valutazione di tali prodotti, che essi producano risultati migliori, in particolare sul piano della tolleranza e dell'efficacia terapeutica.
- 182 La Commissione contesta gli argomenti della ricorrente e conclude per il rigetto del motivo.
- 183 Nel caso di specie, occorre rilevare che gli argomenti addotti dalla ricorrente a sostegno del presente motivo si fondano sull'erronea premessa secondo cui il CHMP le avrebbe imposto una condizione non prevista dal diritto applicabile ai fini del rilascio dell'AIC, vale a dire la dimostrazione della superiorità dell'iloperidone rispetto ad altri medicinali destinati a curare i sintomi della schizofrenia.
- 184 Infatti, da un'attenta lettura delle ragioni sottese alla decisione impugnata, in particolare della relazione di valutazione del CHMP, emerge chiaramente che è in risposta all'argomento della ricorrente secondo cui l'iloperidone rispondeva ad un «bisogno medico non soddisfatto» – in quanto detto medicinale si rivolge a persone affette da un disturbo per il quale non esiste un metodo di trattamento pienamente soddisfacente – che il CHMP è stato indotto ad effettuare un esame comparativo dei benefici che il suddetto medicinale presentava sul piano terapeutico rispetto ad altri medicinali destinati a curare i sintomi della schizofrenia di seconda generazione attualmente in commercio. In particolare, il CHMP era invitato a precisare se e in quale misura l'iloperidone presentasse un rischio meno elevato, rispetto ad altri farmaci attualmente disponibili, di causare effetti extrapiramidali, tra cui l'acatisia.
- 185 Di conseguenza, sia le censure relative ad una violazione dei principi di attribuzione e di sussidiarietà sia quelle relative ad una violazione delle disposizioni del regolamento n. 726/2004 sono prive di fondamento. Come giustamente rilevato dalla Commissione, il motivo per cui il CHMP non ha raccomandato l'AIC per l'iloperidone risiedeva nel suo rapporto rischio/beneficio negativo e non, come suggerito dalla ricorrente, nel risultato di un confronto operato tra tale sostanza e taluni medicinali autorizzati.

- 186 Per quanto attiene all'affermazione secondo cui la valutazione dell'iloperidone effettuata dal CHMP è risultata, in violazione del principio della parità di trattamento, molto più esigente di quelle aventi ad oggetto altri medicinali destinati al trattamento della schizofrenia, essa non sembra essere maggiormente convincente.
- 187 A tal riguardo, va sottolineato, in linea con quanto indicato in sede di esame del terzo motivo (v. punto 160 supra), che, essendo diversi i dati scientifici relativi alla sicurezza dei medicinali, non può trattarsi di situazioni comparabili.
- 188 Ciò è tanto più vero in quanto i medicinali in questione appartengono a classi terapeutiche diverse, poiché le considerazioni scientifiche pertinenti per la valutazione della loro sicurezza ed efficacia variano per definizione da un gruppo di malattie all'altro. In particolare, come indicato dalla Commissione, senza essere contraddetto dalla ricorrente, l'iloperidone e il cisapride appartengono a classi terapeutiche diverse. L'iloperidone è un antipsicotico che rientra nell'area terapeutica dei disturbi del sistema nervoso. Per contro, il cisapride è un medicinale destinato ai disturbi del tratto digestivo e del metabolismo.
- 189 In ogni caso, e anche ammettendo che gli organi incaricati di valutare il rapporto rischio/beneficio di un medicinale nell'ambito di una domanda di AIC presentata secondo la procedura centralizzata si siano mostrati meno rigorosi nell'identificare i rischi presentati da altri medicinali, ciò non può essere utilizzato come argomento per giustificare il rilascio di un'AIC. Infatti, la valutazione dell'efficacia, della sicurezza e dell'innocuità di un medicinale deve basarsi su un esame obiettivo delle analisi scientifiche presentate a sostegno di una domanda di AIC e non su un esame comparativo delle valutazioni effettuate da tali organi. Inoltre, è importante dimostrare che il medicinale in questione presenta vantaggi in termini di efficacia e di sicurezza tali da giustificare un rapporto rischio/beneficio positivo.
- 190 Alla luce di quanto precede, il quarto motivo deve essere respinto in quanto infondato.

Sul quinto motivo, vertente sul fatto che la valutazione globale del rapporto rischio/beneficio dell'iloperidone non è sufficientemente motivata e, in ogni caso, è manifestamente errata

- 191 La ricorrente afferma, in sostanza, che la valutazione globale del rapporto rischio/beneficio dell'iloperidone effettuata dal CHMP non è sufficientemente motivata e, in ogni caso, è manifestamente errata. Infatti, benché gli errori e i difetti di motivazione da essa individuati nell'ambito dei primi quattro motivi del presente ricorso non potessero essere considerati isolatamente come manifesti, essi avrebbero portato, nel loro insieme, a sopravvalutare i rischi e a sottovalutare gli innegabili benefici dell'iloperidone (ossia una bassa acatisia e una riduzione del tasso di ricaduta) e, di conseguenza, a concludere che il rapporto rischio/beneficio era negativo. La ricorrente fa valere che, oltre a tali benefici, il CHMP sembra aver perso di vista il fatto che la schizofrenia è una malattia grave e l'importanza dei bisogni non soddisfatti dei pazienti interessati.
- 192 La Commissione conclude per il rigetto del motivo.
- 193 Va notato che, con il presente motivo, la ricorrente non aggiunge, in sostanza, nulla di nuovo a quanto dedotto nell'ambito dei primi quattro motivi. La ricorrente si limita infatti ad affermare che il CHMP sembra aver perso di vista la gravità della malattia costituita dalla schizofrenia, l'importanza dei bisogni non soddisfatti e i benefici dell'iloperidone per curarne i sintomi (vale a dire una bassa acatisia e una significativa riduzione dei tassi di ricaduta). Essa ne deduce che siffatti elementi avrebbero dovuto ragionevolmente indurre il CHMP a formulare una raccomandazione positiva all'AIC di questo medicinale.

- ¹⁹⁴ A tale riguardo, giova ricordare che la decisione di autorizzare o meno l'immissione in commercio di un medicinale deve basarsi su un esame esigente della qualità, della sicurezza e dell'efficacia di quest'ultimo, il quale esame, in linea di principio, deve basarsi su una valutazione oggettiva dei suoi probabili effetti alla luce dei dati scientifici presentati dai richiedenti l'AIC. Infatti, è pacifico che alle esigenze imperative di salute pubblica deve essere riconosciuta massima importanza (v. segnatamente punti 45 e 46 supra).
- ¹⁹⁵ Nel caso di specie, sebbene sia certamente pacifico che sussistono notevoli bisogni medici nei trattamenti farmacologici attualmente disponibili per curare i sintomi della schizofrenia, ciò non può indurre gli organi incaricati dell'esame delle domande di AIC loro sottoposte a mostrarsi, nell'esame del rapporto rischio/beneficio presentato dal medicinale interessato, meno esigenti per quanto riguarda i parametri da prendere in considerazione nella valutazione della sicurezza del medicinale di cui trattasi.
- ¹⁹⁶ Da quanto precede risulta che il quinto motivo deve essere respinto e, di conseguenza, il ricorso nel suo insieme.

Sulle spese

- ¹⁹⁷ Ai sensi dell'articolo 134, paragrafo 1, del regolamento di procedura, la parte soccombente è condannata alle spese se ne è stata fatta domanda. Poiché la ricorrente è rimasta soccombente, deve essere condannata alle spese, conformemente alla domanda della Commissione.

Per questi motivi,

IL TRIBUNALE (Sesta Sezione),

dichiara e statuisce:

- 1) Il ricorso è respinto.**
- 2) Vanda Pharmaceuticals Ltd è condannata alle spese.**

Spielmann

Csehi

Spineanu-Matei

Così deciso e pronunciato a Lussemburgo il 19 dicembre 2019.

Il cancelliere
E. Coulon

Il presidente facente funzione

Indice

Fatti	1
Procedimento e conclusioni delle parti	3
In diritto	4
Sulla ricevibilità	4
Nel merito	6
Considerazioni preliminari sulla natura e la portata del controllo giurisdizionale	6
– Richiami sulle principali caratteristiche della procedura centralizzata di AIC dei medicinali, quale disciplinata dal regolamento n. 726/2004	6
– Sull'estensione e sulla portata del controllo giurisdizionale	8
Sul primo motivo, vertente sul fatto che la valutazione dei rischi di aritmia che l'iloperidone potrebbe comportare è viziata da un difetto di motivazione, da un errore manifesto di valutazione e dalla violazione del principio della parità di trattamento	9
– Sull'osservanza dell'obbligo di motivazione	10
– Sull'affermazione secondo cui la valutazione dei rischi presentata dall'iloperidone non è conforme alle linee guida relative al prolungamento dell'intervallo QT/QTc.	12
– Sull'affermazione secondo cui la relazione di valutazione del CHMP non è in linea con l'attuale prassi dell'EMA in quanto non si è tenuto conto dell'esperienza positiva successivamente alla commercializzazione dell'iloperidone	16
– Sull'affermazione secondo cui il CHMP è stato indebitamente influenzato dalle osservazioni del gruppo di esperti ad hoc del 30 ottobre 2017	17
Sul secondo motivo, vertente sul fatto che la valutazione delle MMR proposte per l'iloperidone è viziata da un difetto di motivazione, da un errore manifesto di valutazione nonché da una violazione del principio di proporzionalità, sancito dall'articolo 5, paragrafi 1 e 4, TUE, e del principio della parità di trattamento	19
– Sulla censura secondo cui la valutazione delle MMR sarebbe viziata da una violazione dell'obbligo di motivazione e da errori manifesti di valutazione	19
– Sulla censura vertente su una violazione del principio di proporzionalità	24
– Sulla censura vertente su una violazione del principio della parità di trattamento	25
Sul terzo motivo, vertente sul fatto che la valutazione delle conseguenze dell'inizio lento di azione dell'iloperidone è viziata da un difetto di motivazione e da una violazione del principio di proporzionalità sancito dall'articolo 5, paragrafi 1 e 4, TUE	26
Sul quarto motivo, vertente sul fatto che l'obbligo di identificare una popolazione per la quale l'iloperidone darebbe risultati migliori rispetto ad altri prodotti viola i principi di attribuzione e di proporzionalità (sanciti all'articolo 5, paragrafi da 1 a 3, TUE), l'articolo 12 e l'articolo 81, paragrafo 2, del regolamento n. 726/2004 nonché il principio della parità di trattamento	28

Sul quinto motivo, vertente sul fatto che la valutazione globale del rapporto rischio/beneficio dell'iloperidone non è sufficientemente motivata e, in ogni caso, è manifestamente errata	29
Sulle spese.....	30