



Repertoriul jurisprudenței

HOTĂRÂREA TRIBUNALULUI (Camera a patra)

19 septembrie 2019*

„Medicamente de uz uman – Suspendarea autorizației de introducere pe piață a substanțelor de contrast de uz uman care conțin gadolinu – Articolele 31 și 116 din Directiva 2001/83/CE – Principiul precauției – Egalitate de tratament – Proportionalitate – Imparțialitate”

În cauza T-783/17,

GE Healthcare A/S, cu sediul în Oslo (Norvegia), reprezentată de D. Scannell, barrister, de G. Castle și de S. Oryszczuk, solicitors,

reclamantă,

împotriva

Comisiei Europene, reprezentată de M. Wilderspin și de A. Sipos, în calitate de agenți,

pârâtă,

având ca obiect o cerere întemeiată pe articolul 263 TFUE, prin care se urmărește anularea Deciziei de punere în aplicare C(2017) 7941 final a Comisiei din 23 noiembrie 2017 privind, în cadrul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 6 noiembrie 2001 de instituire a unui cod comunitar cu privire la medicamentele de uz uman (JO 2001, L 311, p. 67, Ediție specială, 13/vol. 33, p. 3), autorizațiile de introducere pe piață a substanțelor de contrast de uz uman care conțin gadolinu și una sau mai multe dintre substanțele active „acid gadobenice, gadobutrol, gadodiamidă, acid gadopentetic, acid gadoteric, gadoteridol, gadoversetamidă și acid gadoxetic”, în măsura în care această decizie privește Omniscan,

TRIBUNALUL (Camera a patra),

compus din domnul H. Kanninen, președinte, domnul L. Calvo-Sotelo Ibáñez-Martín (raportor) și doamna I. Reine, judecători,

grefier: domnul P. Cullen, administrator,

având în vedere faza scrisă a procedurii și în urma ședinței din 29 ianuarie 2019,

pronunță prezenta

* Limba de procedură: engleza.

Hotărâre

I. Istoricul cauzei

- 1 Reclamanta, GE Healthcare A/S, este o filială norvegiană deținută în întregime de GE Healthcare Inc. Ea face parte din grupul de societăți GE Healthcare, care desfășoară mai multe activități medicale și farmaceutice în întreaga lume.
- 2 Reclamanta este producătorul substanței Omniscan (gadodiamidă) și este titular al autorizațiilor de introducere pe piață (denumite în continuare „AIP”) a acestei substanțe în 15 state membre.
- 3 Omniscan este o substanță de contrast cu structură liniară pe bază de gadolinium (denumit în continuare „gadolinium liniar”), spre deosebire de substanțele de contrast tot pe bază de gadolinium, dar cu structură macrociclică (denumit în continuare „gadolinium macrociclic”). Acesta este administrat intravenos și este utilizat ca amplificator de contrast pentru ameliorarea imaginilor obținute în imagistica prin rezonanță magnetică (denumită în continuare „RMN”) și în angiografia prin rezonanță magnetică. Substanțele de contrast pe bază de gadolinium permit ameliorarea vizualizării tumorilor și a leziunilor pacienților și optimizarea preciziei diagnosticului bolilor cronice precum cancerul și afecțiunile cardiace. Acestea sunt clasificate drept medicamente.
- 4 În cursul anului 2010, Comitetul pentru medicamente de uz uman (denumit în continuare „CHMP”) a constatat existența unei legături între substanțele de contrast pe bază de gadolinium și fibroza sistemică nefrogenă a pacienților care suferă de insuficiență renală severă. Această constatare a condus la adoptarea unor măsuri de gestionare a acestui risc. Măsurile respective includ avertismente care figurează în informațiile referitoare la substanță, restricții în utilizarea de către pacienții care suferă de insuficiență renală și o contraindicație pentru pacienții cu insuficiență renală gravă sau acută.
- 5 La 14 ianuarie 2016, a avut loc o evaluare comună a unor documente care reunesc și analizează reacțiile adverse cauzate de medicamente, cu alte cuvinte a unor rapoarte periodice actualizate privind siguranța (denumite în continuare „RPAS”). Cu ocazia acestei evaluări a RPAS privind substanțele de contrast pe bază de gadolinium, Comitetul consultativ pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență (denumit în continuare „PRAC”) a observat că unele publicații menționau o retenție a gadoliniului în corpul uman, în special în creier, dar nu fusese identificată nicio consecință clinică a acestei retenții până în acel moment. În acel stadiu, PRAC a apreciat că balanța beneficiu-risc a Omniscan era pozitivă. Cu toate acestea, PRAC a recomandat să se adauge acumularea și retenția gadoliniului în creier în planul de gestionare a riscurilor și să se precizeze în acesta că semnificația clinică a retenției menționate era o informație care lipsea. În sfârșit, PRAC a sugerat că această acumulare și consecințele sale clinice făceau obiectul unei evaluări detaliate.
- 6 La 9 martie 2016, Comisia Europeană a formulat sesizarea prevăzută la articolul 31 din Directiva 2001/83, pentru motivul că o reexaminare a substanțelor de contrast pe bază de gadolinium ar trebui să permită o evaluare mai detaliată a dovezilor privind acumularea acestora în creier. Comisia a adăugat că o asemenea evaluare ar trebuie să permită și o reevaluare a balanței beneficiu-risc a acestor substanțe pentru a se stabili dacă se impunea menținerea, modificarea, suspendarea sau retragerea AIP-urilor.
- 7 Articolul 31 alineatul (1) primul paragraf din Directiva 2001/83 prevede o procedură potrivit căreia, „[i]n situații speciale în care sunt implicate interesele Uniunii, statele membre, Comisia sau solicitantul ori titularul autorizației de introducere pe piață sesizează [CHMP] în vederea aplicării procedurii prevăzute la articolele 32, 33 și 34 înainte de adoptarea oricărei decizii privind solicitarea, suspendarea sau retragerea unei [AIP], ori cu privire la orice altă modificare a condițiilor unei [AIP] care apare necesară”. În plus, al doilea paragraf al articolului 31 alineatul (1) din Directiva 2001/83 prevede că,

„[i]n cazul în care sesizarea are loc în urma evaluării datelor de farmacovigilență referitoare la un medicament autorizat, se sesizează [PRAC] [...] [PRAC] emite o recomandare [...] Recomandarea finală este transmisă [CHMP] [...]”.

- 8 În temeiul unei prime recomandări din 9 martie 2017, PRAC a recomandat în special suspendarea AIP pentru Omniscan.
- 9 La 20 martie 2017, reclamanta a solicitat reexaminarea primei recomandări a PRAC. În cadrul cererii de reexaminare respective, reclamanta a susținut că această primă recomandare se baza pe erori și pe omisiuni, că nu s-a făcut o evaluare justă a raportului beneficiu-risc al Omniscan și că principiul precauției nu fusese aplicat în mod corect. Pe de altă parte, reclamanta a contestat compunerea grupului de experți consultat de PRAC. În sfârșit, reclamanta a considerat că suspendarea AIP pentru Omniscan era disproporționată având în vedere posibilitatea de adoptare a altor măsuri de minimizare a riscurilor.
- 10 PRAC a formulat o a doua recomandare la 6 iulie 2017. Aceasta nu diferă deloc de prima.
- 11 PRAC a admis astfel că gadoliniul putea fi detectat în creier după administrarea sa. El a remarcat de asemenea că consecințele clinice pe termen lung ale retenției sale în creier rămăneau necunoscute și că, chiar dacă nu a fost încă demonstrată nicio reacție adversă de ordin neurologic derivată din această acumulare, datele pe termen lung erau limitate. Cu toate acestea, PRAC a considerat că lipsa sau insuficiența informațiilor disponibile cu privire la efectele gadoliniului în studiile de caz nu poate fi considerată dovadă a lipsei de toxicitate a acestei substanțe în creier. Ținând seama în special de datele care sugerează o dechelare a substanțelor liniare *in vivo* și de zonele creierului afectate, PRAC a considerat că erau plauzibile unele efecte nocive cum ar fi probleme ale motricității fine sau tulburări cognitive, precum și posibile interacțiuni cu unele boli. Prin urmare, PRAC a apreciat că îngrijorările legate de eventualitatea unor leziuni neurologice asociate cu acumularea de gadolinium în creier erau rezonabile și serioase. Cu toate acestea, PRAC a exprimat opinia că, deși substanțele pe bază de gadolinium liniar și macrociclic aveau, ambele, capacitatea de a afecta creierul, substanțele liniare au fost reținute în acesta timp de un an sau mai mult, în timp ce substanțele macrociclice nu au indicat decât o creștere temporară a concentrației de gadolinium în creier și au fost eliminate mai rapid.
- 12 Pe de altă parte și în timp ce reclamanta susținea că Omniscan beneficia de o indicație unică pentru imagistica perfuziei miocardice în patru state membre datorită interesului specific pe care îl prezenta pentru această imagistică, PRAC a contestat acest interes. PRAC a observat că Omniscan beneficia și de o indicație pentru un RMN al întregului corp care includea imagini ale inimii, inclusiv imagistica perfuziei miocardice. PRAC a amintit de asemenea că folosirea substanțelor de contrast pe bază de gadolinium era contraindicată pentru pacienții care sufereau de insuficiență renală gravă sau acută, însă a constatat că, în urma introducerii unor măsuri de minimizare a riscurilor în anul 2010, nu a fost observat niciun caz confirmat nou de fibroză sistemică nefrogenă. PRAC a mai menționat apariția unor plăci cutanate în urma injectării de gadolinium liniar. În sfârșit, în ceea ce privește reacțiile de hipersensibilitate, PRAC a recunoscut că rezumatul caracteristicilor Omniscan includea deja avertismente și măsuri de reducere a riscului adecvate, dar a arătat de asemenea că preținsele diferențe dintre Omniscan și alte substanțele de contrast pe bază de gadolinium erau, în această privință, mult prea mici pentru a influența balanța beneficiu-risc.
- 13 Având în vedere ceea ce precedă și ținând seama de existența produselor de substituție și de existența unor îngrijorări serioase în ceea ce privește eventualele tulburări neurologice, precum și de riscurile deja asociate utilizării unor substanțe de contrast pe bază de gadolinium liniar, inclusiv de riscul semnificativ de fibroză sistemică nefrogenă și de apariție a unor plăci cutanate, PRAC a considerat că pacienții nu pot suporta aceste riscuri în așteptarea unor dovezi științifice concludente cu privire la reacțiile neurotoxice pe termen lung ale Omniscan și că avantajul acestei substanțe în materie de contrast în RMN nu prelua asupra acestor riscuri.

- 14 În cele din urmă, PRAC, în cea de a doua recomandare a sa, și-a reiterat concluzia că raportul beneficiu-risc al substanțelor de contrast pe bază de gadoliniu liniar nu mai era favorabil și că, în afara excepțiilor, AIP-urile lor trebuiau să fie suspendate, în timp ce AIP-urile substanțelor macrociclice trebuiau numai să fie modificate. La fel ca în prima sa recomandare, PRAC a propus ca această suspendare să nu poată fi ridicată decât cu condiția ca titularii de AIP-uri să furnizeze date care să indice existența unor beneficii semnificative pe plan clinic care nu erau încă stabilite și care ar prevala asupra riscurilor asociate substanței, fie că substanța nu conducea la retenția gadoliniului în țesuturi, inclusiv în creier.
- 15 A doua recomandare a PRAC a fost transmisă către CHMP. CHMP și-a emis avizul la 20 iulie 2017. În pofida unor opinii divergente ale reprezentanților din 12 state membre și ale reprezentanților norvegieni și islandezi, acesta și-a exprimat în esență acordul cu recomandările PRAC. În special, acesta a considerat că balanța beneficiu-risc a Omniscan nu mai este favorabilă.
- 16 CHMP nu a fost de acord însă cu anumite puncte din cea de a doua recomandare a PRAC.
- 17 Mai întâi, CHMP nu și-a însușit afirmația PRAC potrivit căreia substanțele macrociclice nu prezintă decât o creștere temporară a gadoliniului în creier și sunt eliminate rapid. Acesta a apreciat că era suficient să se observe că „cantitățile de gadoliniu din creier [...] au arătat diferențe între substanțele liniare și cele macrociclice în ceea ce privește acumularea în timp”.
- 18 În continuare, având în vedere utilizarea pe scară largă a gadoliniului și lipsa de date privind reacțiile adverse ale acumulării sale în creier, CHMP a considerat că aceste reacții adverse și eventualele interacțiuni ale acestei substanțe cu unele boli erau mai curând „posibile” decât „plauzibile”, întrucât „plauzibil” ar implica un risc de prejudiciu mai ridicat.
- 19 În sfârșit, CHMP a apreciat că riscul apariției unor plăci cutanate asociate de PRAC cu expunerea la gadoliniu liniar nu se baza decât pe un număr limitat de cazuri și nu ar putea constitui, prin urmare, un motiv pertinent de suspendare a AIP-urilor.
- 20 În urma avizului CHMP, Comisia a transmis proiectul său de decizie Comitetului permanent pentru medicamente de uz uman, la 1 septembrie 2017, marcând astfel începutul unui termen în care statele membre își pot prezenta observațiile. Republica Cehă, Italia și Polonia au emis obiecții împotriva acestui proiect.
- 21 Din luna august până în luna noiembrie a anului 2017, reclamanta și Comisia au mai avut un schimb de scrisori cu privire la avizul CHMP.
- 22 La 23 noiembrie 2017, Comisia a adoptat Decizia de punere în aplicare C(2017) 7941 final privind, în cadrul articolului 31 din Directiva 2001/83, autorizațiile de introducere pe piață a substanțelor de contrast de uz uman care conțin gadoliniu și una sau mai multe dintre substanțele active „acid gadobenice, gadobutrol, gadodiamidă, acid gadopentetic, acid gadoteric, gadoteridol, gadoversetamidă și acid gadoxetic” (denumită în continuare „decizia atacată”).
- 23 În temeiul articolului 3 primul paragraf și al anexei IB la această decizie, statele membre trebuie să suspende AIP-urile pentru substanțele de contrast pe bază de gadoliniu liniar, printre care și Omniscan. Potrivit articolului 3 al doilea paragraf și anexei IV la aceeași decizie, suspendarea AIP-urilor nu poate fi ridicată decât cu condiția ca titularul lor să furnizeze date care să indice existența unor beneficii semnificative pe plan clinic care nu erau încă stabilite și care prevalează asupra riscurilor asociate substanței în discuție, fie că faptul că această substanță nu este supusă unei dechelări semnificative și nu conduce la retenția gadoliniului în țesuturi. Cu toate acestea, din articolul 3 al treilea și al cincilea paragraf din decizia respectivă rezultă că statele membre pot amâna suspendarea AIP pentru o perioadă care nu depășește 12 luni, atunci când consideră că medicamentele în cauză sunt cruciale.

24 Din considerentele (4) și (5) ale deciziei atacate reiese că motivele acesteia se regăsesc în evaluarea științifică a CHMP, care este anexată.

II. Procedura și concluziile părților

25 Prin cererea introductivă depusă la grefa Tribunalului la 1 decembrie 2017, reclamanta a introdus prezenta acțiune.

26 Prin act separat depus la grefa Tribunalului la 1 decembrie 2017, reclamanta a introdus o cerere de măsuri provizorii. Această cerere a fost respinsă prin Ordonanța din 11 iulie 2018, GE Healthcare/Comisia (T-783/17 R, EU:T:2018:503), și s-a dispus soluționarea cererii privind cheltuielile de judecată odată cu fondul.

27 La 20 februarie 2018, Comisia a depus memoriul în apărare.

28 La 17 aprilie 2018, reclamanta a depus replica.

29 La 4 iunie 2018, Comisia a depus duplica.

30 La propunerea judecătorului raportor, Tribunalul (Camera a patra) a decis deschiderea fazei orale a procedurii.

31 Prin scrisoarea din 6 noiembrie 2018, Tribunalul a notificat Comisiei o măsură de organizare a procedurii la care aceasta a răspuns la 23 noiembrie 2018.

32 Pledoariile părților și răspunsurile acestora la întrebările adresate de Tribunal au fost ascultate în ședința din 29 ianuarie 2019. În această ședință, reclamanta a confirmat că acțiunea sa se limita la anularea deciziei atacate în măsura în care aceasta privește Omniscan.

33 Reclamanta solicită Tribunalului:

- anularea deciziei atacate;
- obligarea Comisiei la plata cheltuielilor de judecată.

34 Comisia solicită Tribunalului:

- respingerea acțiunii;
- obligarea reclamantei la plata cheltuielilor de judecată.

III. În drept

A. Cu privire la aspectul dacă acțiunea a fost introdusă în numele tuturor titularilor de AIP pentru Omniscan

35 Potrivit Comisiei, în cererea sa introductivă, reclamanta ar afirma că nu acționează doar în nume propriu, ci și în numele celorlalți titulari de AIP pentru Omniscan care fac parte din grupul GE Healthcare. În aceste condiții, ea precizează că reclamanta nu a furnizat elemente de probă în acest sens decât în anexa la replica sa și, prin urmare, tardiv, așa încât acțiunea nu ar putea fi extinsă la acești alți titulari. În plus, reclamanta nu ar fi vizată în mod direct de suspendarea AIP-urilor deținute de alte societăți.

- 36 Reclamanta răspunde că este vizată în mod direct și individual de decizia atacată, întrucât aceasta afectează AIP-urile pentru Omniscan deținute de alte societăți din grupul GE Healthcare, precum și de alte două societăți distribuitoare în Cipru și în Germania, deoarece ea este singurul producător al acestei substanțe, iar această decizie o împiedică să o introducă pe piață. În plus, aceasta depune, în anexă la replică, documente care emană de la aceste societăți, prin care se stabilește că ea acționează în numele lor. În sfârșit, în răspuns la o întrebare adresată de Tribunal în ședință, reclamanta a confirmat că acționa în numele tuturor titularilor de AIP pentru Omniscan, aspect de care s-a luat act în procesul-verbal de ședință.
- 37 În această privință, trebuie amintit că, în temeiul articolului 21 primul paragraf din Statutul Curții de Justiție a Uniunii Europene și al articolului 76 primul paragraf litera (a) din Regulamentul de procedură al Tribunalului, cererea introductivă trebuie să cuprindă numele și domiciliul reclamantului.
- 38 Or, în speță, cererea introductivă nu a fost introdusă în mod explicit decât în numele reclamantei. În plus, mandatul anexat la cererea introductivă și acordat consilierilor reclamantei nu a fost emis decât de către aceasta și doar în numele său. În plus, împrejurarea că, pentru a demonstra admisibilitatea acțiunii sale, reclamanta a indicat în trecere, în cererea sa introductivă, că decizia atacată aducea atingere, de asemenea, intereselor societății-mamă a acesteia și celorlalte societăți din grupul GE Healthcare nu poate demonstra că ea nu acționa doar în nume propriu, ci și în numele și pe seama altor entități, de altfel neidentificate în actul de sesizare a instanței. În aceste împrejurări, cererea introductivă trebuie să fie considerată introdusă doar în numele reclamantei.
- 39 Comunicarea, în stadiul replicii, a unor documente redactate în cursul procedurii și care atestă că reclamanta acționează și în numele altor societăți nu poate modifica întinderea acțiunii. Aceasta nu poate nici să fie considerată, după cum solicită în van reclamanta, o precizare a poziției adoptate în cererea introductivă, o clarificare a argumentației care este dezvoltată în aceasta sau un răspuns la elemente noi. Punerea în aplicare a unei asemenea comunicări, pe de o parte, ar încălca articolul 21 primul paragraf din Statutul Curții de Justiție a Uniunii Europene, articolul 76 primul paragraf litera (a) din Regulamentul de procedură, precum și natura replicii și, pe de altă parte, ar permite evitarea regulilor intervenției, prevăzute la articolele 142-144 din regulamentul menționat.
- 40 În consecință, fără a fi necesar să se analizeze capacitatea reclamantei de a reprezenta alte societăți în fața Tribunalului, trebuie să se considere că acțiunea a fost introdusă doar în numele acesteia.

B. Cu privire la motive

- 41 În susținerea acțiunii sale, reclamanta invocă cinci motive, întemeiate, primul, pe încălcarea articolului 116 din Directiva 2001/83, al doilea, pe nerespectarea principiului precauției, al treilea, pe încălcarea principiului egalității de tratament și nediscriminării, al patrulea, pe nerespectarea principiului proporționalității și, al cincilea, pe încălcarea principiului bunei administrări.
- 42 În răspunsul la o întrebare adresată de Tribunal în ședință, reclamanta și-a exprimat acordul cu privire la faptul că primele două motive sunt legate între ele. În consecință, este necesar ca acestea să fie examinate împreună.

1. Cu privire la primul și la al doilea motiv, întemeiate pe încălcarea articolului 116 din Directiva 2001/83 și, respectiv, a principiului precauției

a) Observații introductive

- 43 Întrucât reclamanta invocă în special articolul 116 din Directiva 2001/83, trebuie amintit, cu titlu introductiv, că acest articol prevede că autoritățile competente suspendă, revocă sau modifică o AIP în cazul în care se consideră că medicamentul este nociv sau că nu are efect terapeutic sau că raportul beneficii-riscuri nu este favorabil sau că medicamentul nu are compoziția calitativă și cantitativă declarată.
- 44 Aceste condiții de modificare, de suspendare sau de revocare a unei AIP sunt alternative, iar nu cumulative (Hotărârea din 11 decembrie 2014, PP Nature-Balance Lizenz/Comisia, T-189/13, nepublicată, EU:T:2014:1056, punctul 41). În plus, ele trebuie să fie interpretate conform principiului general degajat de jurisprudență, potrivit căruia trebuie să se recunoască în mod incontestabil protecției sănătății publice o importanță preponderentă în raport cu considerațiile economice (Hotărârea din 19 aprilie 2012, Artegodan/Comisia, C-221/10 P, EU:C:2012:216, punctul 99).
- 45 Pe de altă parte, principiul precauției, care constituie un principiu general al dreptului Uniunii, abilitază autoritățile competente, în caz de incertitudine, să ia măsurile adecvate pentru prevenirea anumitor riscuri potențiale privind sănătatea publică, siguranța și mediul, fără a trebui să se aștepte demonstrarea deplină a caracterului real și grav al acestor riscuri (a se vedea în acest sens Hotărârea din 10 aprilie 2014, Acino/Comisia, C-269/13 P, EU:C:2014:255, punctul 57 și jurisprudența citată).
- 46 În consecință, în conformitate cu principiul precauției, riscurile privind sănătatea pe care motivele menționate la articolul 116 primul paragraf din Directiva 2001/83 au drept scop să le prevină nu trebuie să aibă un caracter concret, ci doar un caracter potențial (a se vedea în acest sens Hotărârea din 10 aprilie 2014, Acino/Comisia, C-269/13 P, EU:C:2014:255, punctul 59, și Hotărârea din 3 decembrie 2015, PP Nature-Balance Lizenz/Comisia, C-82/15 P, nepublicată, EU:C:2015:796, punctul 23).
- 47 În acest sistem, articolul 116 primul paragraf din Directiva 2001/83 conferă drepturi întreprinderilor titulare ale unei AIP, întrucât le garantează menținerea AIP-urilor atât timp cât nu este stabilită existența uneia dintre condițiile de modificare, de suspendare sau de revocare a acestora (a se vedea în acest sens Hotărârea din 19 aprilie 2012, Artegodan/Comisia, C-221/10 P, EU:C:2012:216, punctul 96). Prin urmare, în ceea ce privește sarcina probei, autorității competente, în speță Comisiei, îi revine obligația de a stabili că sunt îndeplinite condițiile referitoare la revocarea, la suspendarea sau la modificarea unei AIP, prevăzute la articolul 116 din Directiva 2001/83 (Hotărârea din 7 martie 2013, Acino/Comisia, T-539/10, nepublicată, EU:T:2013:110, punctul 79).
- 48 Ținând seama de principiul precauției, Comisia poate totuși să se limiteze la a furniza indicii serioase și concludente care, fără a înlătura incertitudinea științifică, permit în mod rezonabil să se pună la îndoială inocuitatea medicamentului în cauză, efectul său terapeutic, existența unui raport beneficiu-risc favorabil sau compoziția calitativă și cantitativă declarată a acestuia (Hotărârea din 3 decembrie 2015, PP Nature-Balance Lizenz/Comisia, C-82/15 P, nepublicată, EU:C:2015:796, punctul 23, și Hotărârea din 7 martie 2013, Acino/Comisia, T-539/10, nepublicată, EU:T:2013:110, punctul 66).
- 49 Cu toate acestea, adoptarea unei decizii de modificare, de suspendare sau de revocare a unei AIP a unui medicament nu este justificată decât dacă această decizie este susținută de date științifice sau medicale obiective și noi (Hotărârea din 26 noiembrie 2002, Artegodan și alții/Comisia, T-74/00, T-76/00, T-83/00-T-85/00, T-132/00, T-137/00 și T-141/00, EU:T:2002:283, punctele 174, 177 și 191-194, și Hotărârea din 11 decembrie 2014, PP Nature-Balance Lizenz/Comisia, T-189/13, nepublicată, EU:T:2014:1056, punctele 44 și 75).

- 50 În această privință, autoritatea competentă este obligată să indice principalele rapoarte și expertize științifice pe care se întemeiază și să precizeze, în cazul unei divergențe semnificative, motivele pentru care se îndepărtează de la concluziile rapoartelor sau ale expertizelor prezentate de întreprinderile în cauză. Această obligație se impune în special în caz de incertitudine științifică. Este vorba să se procedeze în mod contradictoriu și transparent, pentru a se garanta că substanța vizată a făcut obiectul unei evaluări științifice detaliate și obiective, bazată pe o confruntare a tezelor științifice celor mai reprezentative și a pozițiilor științifice exprimate de laboratoarele farmaceutice în cauză (a se vedea în acest sens Hotărârea din 26 noiembrie 2002, Artegoda și alții/Comisia, T-74/00, T-76/00, T-83/00-T-85/00, T-132/00, T-137/00 și T-141/00, EU:T:2002:283, punctul 200, și Hotărârea din 11 decembrie 2014, PP Nature-Balance Lizenz/Comisia, T-189/13, nepublicată, EU:T:2014:1056, punctul 52).
- 51 În aceste condiții, trebuie amintit, după cum a admis reclamanta în ședință, că Tribunalul nu poate înlocui aprecierea PRAC și a CHMP cu propria apreciere. Controlul său jurisdicțional se exercită numai asupra legalității funcționării lor, precum și asupra coerenței interne și a motivării recomandării PRAC și ale avizului emis de CHMP. Cu privire la acest ultim aspect, instanța este abilitată exclusiv să verifice dacă recomandarea și avizul conțin o motivare care permite să se aprecieze considerațiile pe care se întemeiază și dacă stabilesc o legătură comprehensibilă între constatările medicale sau științifice și concluziile pe care le prezintă (a se vedea în acest sens Hotărârea din 11 decembrie 2014, PP Nature-Balance Lizenz/Comisia, T-189/13, nepublicată, EU:T:2014:1056, punctul 52).
- 52 Acestea sunt considerațiile în lumina cărora trebuie apreciate argumentele reclamantei. Ele privesc evaluarea, aflată la baza deciziei atacate, atât a riscurilor, cât și a beneficiilor gadoliniului liniar și ale Omniscan în special.

b) Cu privire la evaluarea riscurilor gadoliniului liniar și ale Omniscan în special

- 53 Reclamanta critică, mai întâi, evaluarea riscurilor de reacții adverse de ordin neurologic asociate utilizării gadoliniului liniar, apoi evaluarea altor riscuri legate de această utilizare. Ea arată, în acest context, că principiul precauției impune ca un risc pentru sănătatea publică să aibă un caracter plauzibil, iar nu pur ipotetic sau teoretic. Or, acest caracter plauzibil nu ar reieși din analiza aflată la baza deciziei atacate.

1) Cu privire la riscurile de ordin neurologic

- 54 În ceea ce privește riscurile de ordin neurologic, reclamanta contestă succesiv evaluarea PRAC și pe cea a CHMP.

i) Cu privire la evaluarea PRAC

- 55 Reclamanta apreciază că niciun element de probă nou nu susține evaluarea PRAC potrivit căreia Omniscan ar prezenta riscuri de ordin neurologic pentru pacienți și că acesta a răsturnat în mod nelegal sarcina probei care îi revenea în această privință.

– Cu privire la lipsa unei probe noi

- 56 Reclamanta susține că principiul precauției nu exonerează autoritatea de obligația sa de a furniza indicii serioase și concludente care să permită punerea la îndoială a inocuității sau a eficacității medicamentului în discuție. În special, ulterior acordării unei AIP, sarcina probei ar reveni autorității, iar aceasta nu ar putea să suspende o AIP decât pe baza unor date noi, iar nu pe baza unei simple reevaluări a riscurilor deja examinate anterior.

- 57 Or, în speță, nu ar exista nicio probă solidă, convingătoare și nouă că ar rezulta un risc de leziune neurologică pentru pacienți din utilizarea gadoliniului liniar și din acumularea acestuia în creier. Studiile cu privire la retenția gadoliniului în organism și toxicitatea acestuia ar fi fost deja disponibile la momentul procedurii de evaluare unică a rapoartelor periodice actualizate privind siguranța. PRAC le-ar fi examinat deja la acel moment și ar fi concluzionat că, în lipsa probei unui prejudiciu, raportul beneficiu-risc al Omniscan ar fi în continuare favorabil. Datele mai recente nu ar fi condus la dezvoltarea cunoștințelor, cu excepția faptului că ar fi revelat o persistență a gadoliniului macrociclic în creier și eliminarea doar parțială a acestuia. În plus, un studiu al clinicii M. din Statele Unite ar stabili că tulburările cognitive sau alte tulburări neurologice nu ar putea fi asociate cu Omniscan.
- 58 Această argumentație a reclamantei nu este însă convingătoare.
- 59 Mai întâi, potrivit jurisprudenței citate la punctele 45, 48 și 49 de mai sus, conform principiului precauției, suspendarea unei AIP nu trebuie să fie întemeiată pe probe solide și convingătoare, după cum susține reclamanta. Este suficient ca aceasta să se bazeze pe indicii serioase și concludente, rezultate din date științifice sau medicale noi, care nu înlătură în mod necesar orice incertitudine științifică, cu condiția să genereze în mod rezonabil îndoeli cu privire, printre altele, la existența unui raport beneficiu-risc favorabil.
- 60 În continuare, trebuie observat că, potrivit articolului 107e alineatele (2) și (3) din Directiva 2001/83, procedura de evaluare unică a RPAS presupune pregătirea unui raport de către un raportor în termen de 60 de zile de la data primirii RPAS, posibilitatea statelor membre și a titularului AIP de a prezenta observații în termen de 30 de zile de la data primirii raportului de către acestea, actualizarea raportului menționat de către raportor în termen de 15 zile de la data primirii observațiilor amintite și adoptarea de către PRAC a raportului final și a unei recomandări în cadrul reuniunii care urmează acestei actualizări. Procedura de evaluare unică a RPAS implică astfel o analiză critică a raportului beneficiu-risc al unui produs medicamentos, care ține seama de orice informație nouă cu privire la medicament și care poate conduce la modificarea, la suspendarea sau la retragerea AIP. Totuși, această procedură rămâne relativ concisă. De asemenea, o analiză științifică mai aprofundată se poate dovedi necesară și poate impune deschiderea unei alte proceduri, precum cea prevăzută la articolele 31 și 32 din Directiva 2001/83. În esență, această procedură, mai complexă, presupune întocmirea unui raport preliminar de către unul sau doi raportori, precum în speță, trimiterea acestui raport pentru observații titularilor de AIP și statelor membre, întocmirea, în funcție de aceste observații, a unui raport actualizat, adoptarea unei recomandări de către PRAC – toate acestea în termen de 150 de zile –, posibilitatea titularilor de AIP de a solicita o reexaminare, posibilitatea reunirii unor experți, adoptarea unei noi recomandări de către PRAC, comunicarea acestei noi recomandări către CHMP, adoptarea de către acesta a unui aviz și comunicarea lui Comisiei, titularilor de AIP și statelor membre, înainte ca aceasta să ia o decizie.
- 61 Or, având în vedere datele recente, PRAC a considerat, în cadrul procedurii de evaluare unică a RPAS, că balanța beneficiu-risc a Omniscan a rămas pozitivă, dar și că semnificația clinică a retenției gadoliniului în creier era o informație care lipsea și că această retenție, precum și consecințele sale clinice ar necesita o evaluare detaliată. Această sugestie a determinat Curtea să deschidă procedura întemeiată pe articolul 31 din Directiva 2001/83, care a avut ca rezultat decizia atacată.
- 62 În aceste împrejurări, datele disponibile în stadiul procedurii de evaluare unică a RPAS nu pot fi considerate ca fiind date deja evaluate pe deplin și nu pot justifica o suspendare a AIP pentru Omniscan în urma procedurii în litigiu.
- 63 În orice caz, din a doua recomandare a PRAC reiese că acesta s-a bazat printre altele pe 50 de studii publicate în anii 2016 și 2017, cu alte cuvinte ulterior procedurii de evaluare unică a RPAS.

64 Este adevărat că PRAC a invocat de asemenea, în cea de a doua recomandare a sa, faptul, dovedit deja din anul 2010, că substanțele de contrast pe bază de gadoliniu liniar au fost asociate unui risc semnificativ de fibroză sistemică nefrogenă. Totuși, această constatare nu constituie motivul determinant al celei de a doua recomandări a PRAC și al deciziei atacate. După cum susține Comisia, acest risc a fost utilizat drept exemplu de reacție adversă a eliberării gadoliniului liniar în țesuturi și a acumulării sale ulterioare, întărind temerea că gadoliniul eliberat în creier poate avea, de asemenea, un efect toxic. Or, datele deja cunoscute anterior pot fi luate în considerare fără a se încălca principiul precauției și articolul 116 din Directiva 2001/83, întrucât acestea sunt utilizate numai pentru confirmarea opiniei pe care autoritatea și-o formează pe baza unor date noi.

65 Având în vedere ceea ce precedă, trebuie să se admită că a doua recomandare a PRAC a fost întemeiată pe date științifice sau medicale noi.

– *Cu privire la răsturnarea sarcinii probei*

66 Reclamanta reproșează PRAC că și-a bazat cea de a doua recomandare pe faptul că lipsa sau insuficiența datelor nu putea fi considerată o dovadă a inexistenței unui risc de reacție neurologică adversă asociat retenției gadoliniului în creier. PRAC i-ar fi transferat astfel, în mod nelegal, sarcina probei care revine autorităților competente.

67 După examinarea datelor observaționale disponibile, PRAC a considerat că, deși consecințele clinice ale retenției gadoliniului în creier erau necunoscute sau rămâneau neclare, lipsa sau insuficiența unor date rezultate din rapoartele de caz nu poate fi considerată o dovadă a inexistenței unui risc de reacție neurologică adversă.

68 Recomandarea PRAC nu poate fi însă redusă doar la această afirmație.

69 Mai întâi, PRAC s-a întemeiat pe studii care arată că gadoliniul, indiferent dacă este liniar sau macrociclic, are capacitatea de a traversa bariera hemato-encefalică și de a ajunge la creier.

70 În continuare, PRAC a citat autori care afirmă că substanțele de contrast pe bază de gadoliniu liniar eliberează mai mult gadoliniu în mediul lor tisular decât substanțele macrociclice, din cauza stabilității lor inferioare, și, prin urmare, au o tendință mai mare de a se acumula în acest loc. Astfel, el a observat că substanțele liniare sunt reținute în creier într-o proporție de zece ori mai mare decât substanțele macrociclice și rămân prezente în acesta pentru o perioadă de până la un an sau chiar mai mare.

71 PRAC a arătat de asemenea că, în pofida unei utilizări pe scară largă a gadoliniului, nu exista niciun studiu care să demonstreze semne clinice de neurotoxicitate în urma unei expuneri la gadoliniu, după mai mult de 50 de săptămâni de la administrarea acestuia intravenos, sau semne histopatologice peste o anumită concentrație. Cu toate acestea, PRAC a atras atenția asupra faptului că datele privind efectele pe termen lung ale retenției gadoliniului în creier erau încă limitate și că reacțiile adverse care puteau fi asociate acestei acumulări puteau fi întârziate și subtile, iar raportarea lor spontană, supusă unor diverse riscuri. În special, PRAC a luat în considerare studiul clinicii M. prezentat de reclamantă în susținerea substanței sale, dar l-a respins, în principal pentru că rezultatele acestuia erau limitate din cauza dimensiunii eșantionului de pacienți luat în considerare, a monitorizării relativ scurte a efectelor potențiale pe termen lung și a lipsei de informații detaliate privind metodele statistice utilizate și fiabilitatea acestora. De asemenea, PRAC a considerat că studiile bazate pe experimente realizate pe animale sănătoase care au primit doze de gadoliniu intravenos nu puteau fi considerate ca acoperind variabila bolilor care pot fi întâlnite la om, care ar putea fi agravate de retenția gadoliniului în creier. Pe de altă parte, PRAC a identificat o serie de alte studii care sugerează o legătură între o expunere la gadoliniu și diverse reacții adverse, cum ar fi dureri de cap, tulburări de vedere sau de auz, simptome digestive, respiratorii sau musculo-scheletale sau chiar probleme ale motricității fine sau dificultăți cognitive, în funcție de zonele din creier afectate de acumularea gadoliniului și de dechelarea acestuia. PRAC a amintit de asemenea că toxicitatea gadoliniului a fost evidențiată în cazurile în care acesta a

fost injectat direct în sistemul nervos central al șobolanilor, prin faptul că acesta provoacă modificări morfologice și de comportament în funcție de doza primită. În sfârșit, după cum s-a arătat deja, PRAC a amintit, ca dovadă a toxicității prezenței gadoliniului liniar în țesuturi, că acesta a fost asociat unui risc semnificativ de fibroză sistemică nefrogenă.

- 72 PRAC s-a întemeiat în cele din urmă pe concluziile unui grup de experți pe care l-a mandatat și care a constatat, pe de o parte, acumularea gadoliniului liniar în creier, având în vedere tendința acestuia spre dechelare, și, pe de altă parte, faptul că acumularea respectivă ar putea, în mod plauzibil, să aibă reacții adverse.
- 73 Trebuie să se constate că PRAC s-a întemeiat astfel pe o apreciere a unor date științifice sau medicale obiective care în mod cert nu înlătură orice incertitudine științifică, dar care ar putea totuși să constituie indicii serioase și concludente, pe de o parte, cu privire la acumularea gadoliniului liniar în creier într-o proporție și pentru o durată mai semnificative decât în cazul gadoliniului macrociclic și, pe de altă parte, cu privire la potențialele efecte toxice ale acumulării menționate.
- 74 În aceste împrejurări, PRAC a fost în măsură să considere, fără a răsturna sarcina probei, că lipsa sau insuficiența datelor provenite din rapoartele de caz nu poate fi considerată o dovadă a inexistenței unui risc de reacție neurologică adversă, din moment ce dispunea de elemente care generau îndoieli rezonabile în acest sens.
- 75 Criticile pe care le invocă reclamanta împotriva evaluării de către PRAC a riscurilor unor efecte neurotoxice legate de retenția gadoliniului în creier nu sunt, așadar, întemeiate.

ii) Cu privire la evaluarea CHMP

- 76 Reclamanta susține în esență că CHMP nu a efectuat, în principal, propria sa evaluare și că, în orice caz, prin faptul că s-a îndepărtat de anumite evaluări ale PRAC, a subminat recomandarea acestuia.

– Cu privire la faptul că CHMP nu ar fi efectuat propria sa evaluare

- 77 În ceea ce privește reacțiile adverse de ordin neurologic, reclamanta susține că, în opinia sa, CHMP și-a exprimat în esență acordul cu privire la a doua recomandare a PRAC fără să fi efectuat propria sa evaluare.
- 78 Cu toate acestea, trebuie amintit că autoritatea este obligată să prezinte dovada unei veritabile examinări numai atunci când există o serie de indicii suficient de concordante, care vin să susțină argumentația reclamantului referitoare la lipsa unei asemenea examinări (a se vedea în acest sens Hotărârea din 28 septembrie 2004, Tenreiro/Comisia, T-216/03, EU:T:2004:276, punctul 59).
- 79 Or, faptul că CHMP a împărtășit în mare măsură opinia PRAC nu înseamnă că nu ar fi efectuat propria sa evaluare a datelor medicale sau științifice disponibile. Acest lucru este valabil cu atât mai mult cu cât titularii de AIP au fost în măsură să își susțină poziția în fața CHMP la 18 iulie 2017 și cu cât, după ce a expus conținutul celei de a doua recomandări a PRAC și a indicat că este de acord în general cu concluziile acesteia, CHMP le-a nuanțat înainte de a furniza propriile concluzii. În sfârșit, opiniile divergente ale reprezentanților din 12 state membre și ale reprezentanților norvegieni și islandezi anexate la avizul CHMP evidențiază existența unei dezbateri în cadrul acestuia.
- 80 Prin urmare, nu s-a dovedit că CHMP nu a efectuat propria sa evaluare a riscurilor neurologice care pot rezulta în urma unei expuneri la gadolinu.

– Cu privire la faptul că CHMP s-ar fi îndepărtat de anumite evaluări ale PRAC

- 81 Reclamanta arată că CHMP s-a îndepărtat de anumite evaluări ale PRAC, a cărui recomandare ar fi „subminat-o” astfel. Potrivit reclamantei, ar rezulta că elementele aflate la baza propriului său aviz și a deciziei atacate nu ar fi nici solide, nici convingătoare.
- 82 Reclamanta arată, în primul rând, că, în ceea ce privește faptul că ar trebui să se distingă substanțele de contrast pe bază de gadolinium liniar de cele pe bază de gadolinium macrociclic, CHMP a considerat necesar să corecteze afirmația PRAC potrivit căreia „substanțele macrociclice” nu indică decât o creștere temporară a [gadoliniului] în creier și sunt eliminate rapid. CHMP ar fi considerat suficient să constate că „cantitățile de gadolinium din creier pe perioade mai lungi au arătat diferențe între substanțele liniare și cele macrociclice în ceea ce privește acumularea în timp”.
- 83 Cu toate acestea, nuanța adusă astfel de CHMP nu repune în discuție constatarea că gadoliniul liniar este supus dechelării într-o măsură mai mare decât gadoliniul macrociclic și că este reținut mai mult timp în creier. Or, în special pe baza acestor constatări, PRAC și CHMP au făcut distincție între substanțele de contrast în funcție de apartenența lor la aceste două tipuri de gadolinium, iar Comisia a suspendat, cu anumite excepții, AIP-urile aferente unora, iar nu pe cele aferente celorlalte. Prin urmare, contrar celor pretinse de reclamantă, formularea diferită adoptată de CHMP nu este de natură să fragilizeze motivele care susțin decizia atacată.
- 84 Reclamanta arată, în al doilea rând, că, în avizul său, CHMP a apreciat că nu se putea susține, așa cum a făcut PRAC, că efectele negative și interacțiunile potențiale ale gadoliniului cu bolile erau „plauzibile”. Reclamanta constată de asemenea că CHMP a considerat preferabilă folosirea adjectivului „posibil” în locul adjectivului „plauzibil”, deoarece „plauzibil” implica „un potențial de prejudiciu mai semnificativ”. Aceasta arată că, pentru același motiv, CHMP a considerat că trebuie să omită termenul „încă” din concluzia PRAC potrivit căreia „[nu a] fost încă demonstrată nicio reacție neurologică adversă, cum ar fi tulburări cognitive sau motorii, derivată din acumularea de gadolinium în creier”.
- 85 Având în vedere cele aproximativ 300 de milioane de doze de substanțe de contrast pe bază de gadolinium administrate începând din anul 1988 și lipsa de date privind efectele acumulării acestuia în creier, reclamanta susține că CHMP a dezavuat astfel teza PRAC care stă la baza deciziei atacate.
- 86 Trebuie amintit însă că, pentru a justifica adoptarea unei măsuri în temeiul articolului 116 din Directiva 2001/83, este suficient un risc potențial (a se vedea punctul 46 de mai sus). În plus, contrar celor susținute de reclamantă, suspendarea unei AIP nu trebuie neapărat să fie întemeiată pe probe solide și convingătoare, ci se poate baza numai pe indicii serioase și concludente, chiar dacă acestea nu ar înlătura orice incertitudine științifică (a se vedea punctul 59 de mai sus).
- 87 Pe de altă parte, după cum s-a arătat deja (a se vedea punctul 45 de mai sus), principiul precauției abilitază autoritățile competente, în caz de incertitudine, să ia măsurile adecvate pentru prevenirea anumitor riscuri potențiale privind sănătatea publică, siguranța și mediul, fără a trebui să se aștepte demonstrarea deplină a caracterului real și grav al acestor riscuri.
- 88 În plus, deși, după cum susține reclamanta, evaluarea riscului nu se poate întemeia pe considerații pur ipotetice, Curtea a admis totuși că principiul precauției justifică adoptarea unor măsuri restrictive chiar și atunci când se dovedește imposibilă determinarea cu certitudine a existenței sau a întinderii riscului invocat, din cauza naturii insuficiente, neconcludente sau imprecise a rezultatelor studiilor efectuate, dar persistă probabilitatea unui prejudiciu real pentru sănătatea publică în ipoteza realizării riscului (Hotărârea din 10 aprilie 2014, Acino/Comisia, C-269/13 P, EU:C:2014:255, punctul 58, și Hotărârea din 3 decembrie 2015, PP Nature-Balance Lizenz/Comisia, C-82/15 P, nepublicată, EU:C:2015:796, punctul 22).

- 89 Or, în speță, CHMP nu a contestat în mod fundamental existența unui risc prin introducerea celor două nuanțe menționate mai sus în cea ce a doua recomandare a PRAC. CHMP a recunoscut, desigur, la fel ca PRAC înaintea sa, că nu a fost dovedită nicio reacție adversă la om care să fi fost cauzată de acumularea de gadoliniu în creier, în pofida faptului că acesta a fost utilizat pe scară largă. Cu toate acestea, CHMP nu a contestat punctul de vedere al PRAC potrivit căruia, în primul rând, datele de siguranță pe termen lung erau limitate, în al doilea rând, reacțiile adverse care puteau fi asociate acestei acumulări puteau fi întârziate și subtile și, în al treilea rând, raportarea spontană a reacțiilor adverse era supusă unor diverse riscuri. Deși a recunoscut că nu au fost demonstrate reacții neurologice adverse, precum tulburări cognitive sau motorii, CHMP a admis existența unui risc de reacție adversă și de interacțiune cu unele boli, având în vedere datele care indică dechelarea *in vivo* a agenților liniari și datele neclinice care indică toxicitatea gadoliniului supus dechelării.
- 90 În mod neesențial, este necesar să se admită, astfel cum susține Comisia în înscrisurile sale de procedură, că utilizarea de către CHMP a adjectivului „posibil” în locul adjectivului „plauzibil” folosit de PRAC a avut scopul de a evita crearea unei stări de anxietate în rândul pacienților, iar nu de a se îndepărta, pe fond, de poziția PRAC, întrucât CHMP a confirmat recomandarea acestuia de suspendare a AIP-urilor pentru substanțele de contrast pe bază de gadoliniu liniar.
- 91 Având în vedere ansamblul motivelor de mai sus, înlocuirea de către CHMP a adjectivului „plauzibil” cu termenul „posibil” și eliminarea adverbului „încă” din recomandarea PRAC nu pot fi considerate semnificative pentru aplicarea articolului 116 din Directiva 2001/83 și a principiului precauției. Astfel, acestea nu sunt de natură să afecteze legalitatea deciziei atacate.

2) Cu privire la celelalte riscuri decât cele de ordin neurologic

- 92 În ceea ce privește celelalte riscuri decât cele de ordin neurologic asociate utilizării gadoliniului ca substanță de contrast, reclamanta arată că CHMP s-a delimitat de afirmația PRAC potrivit căreia apariția unor plăci cutanate ar fi rezultatul unei expuneri la gadoliniul liniar, pentru motivul că această afirmație se baza pe un număr limitat de cazuri. Reclamanta susține de asemenea că faptul că gadoliniul ar putea cauza o fibroză sistemică nefrogenă în cazul pacienților care suferă de insuficiență renală severă nu este suficient pentru a valida concluzia potrivit căreia rezultatul raportului beneficiu-risc este nefavorabil pentru Omniscan, iar aceasta întrucât CHMP concluzionase deja, în anul 2010, că riscul de fibroză sistemică nefrogenă a fost luat în considerare în mod suficient și neutralizat prin avertismente și prin restricții de utilizare, întrucât acest aviz a fost confirmat șase ani mai târziu de PRAC în cadrul procedurii de evaluare unică a RPAS și întrucât, astfel cum s-a arătat deja, principiul precauției nu poate fi aplicat pentru suspendarea unei AIP decât în prezența unor date noi, inexistente în speță. Ar rezulta că celelalte reacții adverse decât cele de ordin neurologic nu puteau constitui un motiv pertinent de suspendare a AIP pentru Omniscan.
- 93 Cu toate acestea, în cea de a doua recomandare a PRAC, riscul apariției unor plăci cutanate în urma unei expuneri la gadoliniu constituie un motiv de importanță secundară. În plus, motivele deciziei atacate își au originea în avizul CHMP, iar nu în recomandarea PRAC. Or, acest aviz este el însuși întemeiat în esență pe acumularea gadoliniului liniar în creier și pe riscul unui efect neurotoxic pe care îl poate avea această acumulare. De asemenea, faptul că CHMP nu și-a însușit opinia PRAC privind riscul apariției unor plăci cutanate nu poate afecta legalitatea deciziei menționate.
- 94 În ceea ce privește riscul de fibroză sistemică nefrogenă, acesta este invocat numai în măsura în care confirmă toxicitatea gadoliniului în țesuturi și nu constituie, nici el, un motiv determinant al deciziei atacate. Mai mult, s-a arătat deja (a se vedea punctul 64 de mai sus) că datele cunoscute anterior pot fi luate în considerare fără să se încalce principiul precauției și articolul 116 din Directiva 2001/83, atunci când sunt utilizate, precum în speță, numai pentru a se întări opinia pe care autoritatea și-o formează pe baza unor date noi.

95 Având în vedere ceea ce precedă, criticile invocate de reclamantă cu privire la celelalte riscuri decât cele neurologice nu sunt de natură să determine nelegalitatea deciziei atacate.

c) Cu privire la evaluarea beneficiilor gadoliniului liniar și ale Omniscan în special

96 Reclamanta susține că autoritățile competente erau obligate să țină seama de beneficiile pe care le-a adus Omniscan pentru imagistica perfuziei miocardice și în materie de reacții de hipersensibilitate.

1) Cu privire la beneficiile Omniscan pentru imagistica perfuziei miocardice

i) Cu privire la argumentele de ordin medical

97 Reclamanta susține că Omniscan prezintă un avantaj specific în raport cu alte substanțe de contrast pentru imagistica perfuziei miocardice, însă PRAC a neglijat acest avantaj atunci când a afirmat, în a doua recomandare a sa, că indicația pentru un RMN al întregului corp, de care beneficiază majoritatea celorlalte substanțe pe bază de gadolinu, cuprinde imagini ale inimii, inclusiv imagistica perfuziei miocardice.

98 Or, ar exista diferențe semnificative între un RMN al întregului corp și imagistica perfuziei miocardice, care ar fi mai precisă și mai eficientă pentru identificarea persoanelor care prezintă un risc de declanșare a unei crize cardiace, pentru gestionarea pacienților și pentru prevenirea unor eventuale decese. În plus, posologiile și instrucțiunile de administrare ar fi diferite pentru un RMN al întregului corp față de imagistica perfuziei miocardice. În consecință, afirmația PRAC potrivit căreia indicația pentru un RMN al întregului corp include imagini ale inimii ar presupune să se solicite medicilor să ignore AIP-urile emise de statele membre care au autorizat în mod expres Omniscan ca unică substanță de contrast pe bază de gadolinu pentru imagistica perfuziei miocardice. Cu toate acestea, decizia de a prescrie în afara indicațiilor i-ar aparține doar medicului care prescrie.

99 Trebuie observat însă că reclamanta își întemeiază argumentarea privind avantajul Omniscan pentru imagistica perfuziei miocardice pe considerații de ordin medical, pe care Comisia le contestă cu argumente de același ordin, precum și pe baza literaturii științifice. Or, după cum s-a amintit deja (a se vedea punctul 51 de mai sus), Tribunalul nu poate înlocui aprecierea PRAC și a CHMP cu propria apreciere, iar controlul său se exercită numai cu privire la legalitatea funcționării acestora, precum și la coerența internă și la motivarea recomandării și a avizului lor. În consecință, Tribunalul nu poate examina eventuala temeinicie a afirmațiilor reclamantei.

100 Prin urmare, Tribunalul nu poate nici să se pronunțe cu privire la argumentul reclamantei potrivit căruia poziția adoptată de PRAC și de CHMP în ceea ce privește imagistica perfuziei miocardice ar presupune să se solicite medicilor să ignore AIP-urile emise de statele membre care au autorizat în mod expres Omniscan ca substanță de contrast pe bază de gadolinu pentru această imagistică. Astfel, acest argument al reclamantei pleacă de la postulatul – asupra căruia Tribunalul nu se poate pronunța – că indicația pentru imagistica perfuziei miocardice ar fi autonomă și nu ar putea fi considerată un subsansamblu al indicației pentru întregul corp.

101 În orice caz, Comisia subliniază în mod întemeiat că, atunci când un comitet precum PRAC sau CHMP este sesizat cu probleme care prezintă interes pentru Uniune, în cadrul procedurii prevăzute la articolul 31 alineatul (1) din Directiva 2001/83, acestui comitet îi revine sarcina de a realiza, la scară europeană, propria sa evaluare a medicamentului în cauză, care este independentă de evaluarea autorităților naționale, care nu îi poate fi opusă (a se vedea în acest sens Hotărârea din 3 decembrie 2015, PP Nature-Balance Lizenz/Comisia, C-82/15 P, nepublicată, EU:C:2015:796, punctele 36 și 37).

ii) Cu privire la celelalte argumente decât cele de ordin medical

102 După ce a susținut argumente care necesită o apreciere de ordin științific, reclamanta invocă alte critici privind respectarea orientărilor, o încălcare a obligației de a efectua o examinare completă, precum și o eroare de fapt pe care Tribunalul este obligat să o examineze.

– Cu privire la avantajul Omniscan pentru imagistica perfuziei miocardice

103 Reclamanta susține, în primul rând, că, prin neglijarea importanței indicației Omniscan în imagistica perfuziei miocardice, PRAC și CHMP au încălcat orientările privind bunele practici în materie de farmacovigilență, potrivit cărora balanța beneficiu-risc trebuie să fie evaluată pentru fiecare indicație.

104 Cu toate acestea, PRAC și CHMP au ținut seama tocmai de indicația științifică de care beneficia Omniscan în unele țări pentru imagistica perfuziei miocardice. Cu toate acestea, cu ocazia evaluării acestei indicații, PRAC și CHMP au considerat că, întrucât, din punct de vedere medical, imagistica respectivă era inclusă în indicația pentru întregul corp, aspect a cărui verificare nu îi revine Tribunalului, astfel cum tocmai s-a amintit, această indicație nu putea înclina într-un sens favorabil balanța beneficiu-risc bazată pe acumularea gadoliniului liniar în creier și pe riscul de toxicitate al acestei acumulări.

105 Reclamanta pretinde, în al doilea rând, că nu există niciun indiciu că PRAC, în a doua recomandare a sa, și CHMP, ulterior acestuia, ar fi ținut seama de observațiile privind indicația Omniscan în imagistica perfuziei miocardice pe care ea le-ar fi expus în cererea sa de reexaminare.

106 În prima sa recomandare, PRAC a considerat că indicația „unică” a Omniscan pentru imagistica perfuziei miocardice era lipsită de relevanță, pentru motivul că o indicație pentru un RMN al întregului corp cuprindea imagini ale inimii, inclusiv imagistica perfuziei miocardice.

107 În cererea sa de reexaminare, reclamanta a arătat, mai întâi, că nu pretindea că Omniscan beneficia de o indicație „unică” pentru imagistica perfuziei miocardice, întrucât Multihance (acid gadobenicol) primise autorizație pentru această utilizare în anumite țări, iar Gadovist (gadobutrol) în Polonia. În continuare, reclamanta a susținut că, întrucât a considerat că o indicație pentru un RMN al întregului corp includea imagistica perfuziei miocardice, PRAC a ignorat faptul că această imagistică presupunea administrarea unui agent de stres și constituia o examinare funcțională, iar nu anatomică, esențială pentru detectarea unei ischemii miocardice.

108 În cea de a doua recomandare a sa, PRAC a pretins că reclamanta susținuse că Omniscan beneficia de o indicație unică pentru imagistica perfuziei miocardice. Totuși, chiar dacă această afirmație este ambiguă, ea nu este de natură să determine nelegalitatea deciziei atacate, întrucât reclamanta arată ea însăși, în înscrisurile sale de procedură, că Omniscan beneficiază de o asemenea indicație „unică” în patru state membre, și anume în Croația, în Cipru, în Portugalia și în România.

109 Este necesar să se observe mai ales că, în cea de a doua recomandare a sa, PRAC a admis, astfel cum susținea în esență reclamanta, că obiectivul principal al imagisticii perfuziei miocardice era de a detecta cardiopatiile ischemice, prin combinarea unei imagini în repaos cu alta sub factor de stres, și că aceasta utiliza, în acest scop, o tehnică de imagistică dinamică. În continuare, PRAC a arătat că documentația disponibilă menționa că Omniscan era indicat pentru RMN-ul corpului în general, dar și în mod specific pentru alte examinări precum evaluarea bolilor arteriale coronariene prin imagistica perfuziei miocardice, fapt confirmat de rezumatul caracteristicilor produsului în Regatul Unit, comunicat de reclamantă. PRAC a dedus de aici că RMN-ul întregului corp includea efectiv imagistica perfuziei miocardice. Mai mult, el a observat că această concluzie era în concordanță cu opinia experților consultați, potrivit cărora agenții de contrast liniari și macrociclici puteau fi utilizați în mod interschimbabil pentru imagistica cardiacă, astfel încât nu era stabilită nicio diferență în ceea ce privește utilitatea lor clinică.

- 110 În plus, raportorul PRAC a observat că reclamanta nu prezentase niciun element de ordin chimic sau fiziologic care să acrediteze punctul său de vedere potrivit căruia nu puteau fi obținute cu alte substanțe de contrast rezultate similare celor care puteau fi înregistrate cu Omniscan. Raportorul a precizat, în această privință, că arătase deja că puteau fi obținute rezultate similare cu Multihance și cu Gadovist.
- 111 Prin urmare, reclamanta susține în van că nu s-ar fi ținut seama de observațiile privind indicația Omniscan în imagistica perfuziei miocardice pe care ea le-ar fi expus în cererea sa de reexaminare.
- 112 Reclamanta susține, în al treilea rând, că PRAC și CHMP au minimizat avantajele Omniscan atunci când au argumentat că acesta nu era unica substanță de contrast indicată pentru imagistica perfuziei miocardice, deoarece, în Germania, Gadovist - o substanță de contrast pe bază de gadolinu macrociclic - dispunea de o indicație pentru întregul corp, care se considera că acoperă și acest tip de imagistică. Or, potrivit reclamantei, solicitantul de AIP renunțase în fapt să solicite o autorizație specifică pentru imagistica perfuziei miocardice din cauza îngrijorărilor exprimate de câteva state membre. În consecință, din faptul că Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (Institutul federal pentru medicamente și dispozitive medicale, denumit în continuare „institutul german”) a autorizat Gadovist pentru întregul corp nu s-ar putea deduce că ar fi admis că acesta era de asemenea adaptat pentru imagistica perfuziei miocardice.
- 113 Este necesar să se constate în acest sens că, în evaluarea sa preliminară a motivelor de reexaminare a primei recomandări a PRAC, coraportorul PRAC a considerat efectiv că indicația Gadovist pentru imagistica perfuziei miocardice fusese inclusă, în Germania, în mențiunea „întregul corp”.
- 114 Din raportul de evaluare al institutului german reiese că Gadovist beneficia de o indicație specifică pentru imagistica de rezonanță magnetică a craniului, a măduvei spinării, a ficatului și a rinichilor și că titularul acestei AIP a solicitat, la 13 septembrie 2011, ca indicația respectivă să fie extinsă la întregul corp.
- 115 În discuția sa cu privire la elementele științifice, raportorul institutului german a arătat printre altele că utilizarea Gadovist nu era documentată pentru anumite părți ale corpului, cum ar fi pancreasul, colonul sau chiar prostata, că era controversată pentru altele, cum ar fi uterul, dar că era suficient de argumentată pentru imagistica de rezonanță magnetică cardiacă, inclusiv pentru imagistica perfuziei. Cu toate acestea, întrucât titularul AIP solicita o extindere a indicației pentru imagistica întregului corp, raportorul a precizat că aceste părți ale corpului nu ar mai fi menționate în lista indicațiilor. Unele state membre au invocat unele aspecte în cadrul acestei proceduri. Un stat membru în special a apreciat că, printre indicațiile solicitate pentru „întregul corp”, cea pentru inimă merita o atenție deosebită și mai ales o comparație a rezonanței magnetice cardiace cu alte metode de examinare. Având în vedere răspunsurile furnizate de solicitantul de AIP, acest punct a fost considerat soluționat.
- 116 Contrar celor susținute de reclamantă, nu rezultă, așadar, cu claritate din acest raport că titularul AIP pentru Gadovist ar fi renunțat să solicite o autorizație specifică pentru imagistica perfuziei miocardice din cauza îngrijorărilor unor state. Afirmațiile reclamantei în această privință sunt, de altfel, formulate la modul condițional-optativ. Mai mult, Comisia arată că, în raportul său preliminar cu privire la motivele de reexaminare a primei recomandări a PRAC, coraportorul PRAC a confirmat că, având în vedere studiile, institutul german aprobase indicația Gadovist pentru imagistica perfuziei miocardice sub mențiunea „întregul corp”. Or, întrucât coraportorul respectiv era membru al institutului menționat, nu este plauzibil să fi interpretat în mod eronat poziția acestuia din urmă.
- 117 Ținând seama de ceea ce precedă, trebuie să se considere că nu s-a demonstrat că PRAC și CHMP ar fi neglijat avantajul Omniscan în ceea ce privește imagistica perfuziei miocardice, atunci când au apreciat în mod eronat că, în Germania, Gadovist dispunea de o indicație pentru întregul corp care se considera că acoperă și acest tip de imagistică.

– Cu privire la avantajul Omniscan în ceea ce privește riscurile de hipersensibilitate

- 118 Reclamanta arată de asemenea că PRAC și CHMP au evaluat în mod eronat avantajul gadoliniului liniar în ceea ce privește nivelul reacției de hipersensibilitate la acest tip de substanță de contrast. Aceasta susține că Omniscan în special ar fi, în acest sens, mai bine tolerat decât substanțele macrociclice.
- 119 Cu toate acestea, după cum s-a arătat deja la punctul 51 de mai sus, Tribunalul nu are competența de a înlocui aprecierea PRAC și a CHMP cu propria apreciere. În consecință, el nu poate soluționa controversa științifică dintre reclamantă și acestea din urmă în ceea ce privește eventualele avantaje ale unei substanțe de contrast ca Omniscan în raport cu substanțele pe bază de gadolinu macrociclic.
- 120 Reclamanta susține însă că PRAC și, ulterior, CHMP nu au examinat o metaanaliză a profesorului P. pe care o comunicase reclamanta și care confirma toleranța mai bună a substanțelor de contrast pe bază de gadolinu liniar în raport cu substanțele macrociclice.
- 121 Totuși, din a doua recomandare a PRAC reiese că acesta a ținut seama de metaanaliza menționată, dar a respins-o, deoarece, asemenea altor studii, ea prezenta anumite limitări semnificative legate de concepția sa, de dependența sa de înregistrarea unor reacții adverse și de eventualitatea unor declarații insuficiente sau a unei declarații stimulate de schimbări în utilizarea substanțelor. Mai precis, în raportul său de evaluare actualizat din 30 iunie 2017, coraportorul PRAC a observat că metaanaliza profesorului P. se baza pe o selecție de reacții adverse semnalate retroactiv, deși este binecunoscut faptul că doar o mică parte dintre reacțiile adverse care se produc este comunicată autorităților sanitare, astfel încât aceste comunicări spontane ale unor reacții adverse nu pot fi utilizate pentru efectuarea unei analize cantitative și a unei comparații între substanțe.

d) Concluzie cu privire la primul și la al doilea motiv

- 122 Din tot ceea ce precedă rezultă că reclamanta nu demonstrează că a doua recomandare a PRAC și avizul CHMP ar fi fost afectate de erori sau de omisiuni.
- 123 Prin urmare, se impune respingerea primului și a celui de al doilea motiv ca nefondate, fără a fi necesar să se examineze ultimul argument al reclamantei, invocat în cadrul primului motiv, potrivit căruia pretenziunile erori și omisiuni ale PRAC și ale CHMP nu puteau fi compensate prin faptul că suspendarea AIP pentru Omniscan putea fi amânată cu 12 luni de statele membre în temeiul articolului 3 din decizia atacată.

2. Cu privire la al treilea motiv, întemeiat pe încălcarea principiului egalității de tratament și nediscriminării

- 124 Reclamanta susține că decizia atacată încalcă principiul egalității de tratament și nediscriminării pentru patru motive legate de faptul că concurenții săi au beneficiat de un tratament favorabil pentru substanțele de contrast pentru care dețin o AIP.
- 125 Cu titlu introductiv, trebuie amintit că, potrivit unei jurisprudențe constante, principiul egalității de tratament impune ca situații comparabile să nu fie tratate în mod diferit și ca situații diferite să nu fie tratate în același mod, cu excepția cazului în care un astfel de tratament este justificat în mod obiectiv (a se vedea Hotărârea din 12 iunie 2015, Health Food Manufacturers' Association și alții/Comisia, T-296/12, EU:T:2015:375, punctul 113 și jurisprudența citată).

a) Cu privire la primul caz de discriminare invocat

- 126 Reclamanta percepe un prim caz de discriminare în faptul că AIP pentru substanțele de contrast pe bază de gadoliniu liniar precum Omniscan a fost suspendată, în timp ce împotriva substanțelor de contrast pe bază de gadoliniu macrociclic nu a fost luată nicio măsură similară. Ea susține că nu există niciun motiv obiectiv pentru această diferență de tratament, întrucât nu există vreo dovadă de leziune cauzată de retenția gadoliniului în creier și întrucât, în plus, CHMP a considerat că astfel de leziuni nu erau „plauzibile”. Această diferență de tratament s-ar întemeia, în fapt, numai pe premisa că creierul reține substanțele de contrast pe bază de gadoliniu liniar pentru mai mult timp decât pe cele pe bază de gadoliniu macrociclic. Această afirmație nu ar fi însă justificată.
- 127 Cu toate acestea, din cuprinsul punctelor 69-71 de mai sus reiese că PRAC a constatat că unele date științifice, pe de o parte, ar arăta că creierul reține substanțele de contrast pe bază de gadoliniu liniar pentru mai mult timp decât pe cele pe bază de gadoliniu macrociclic și, pe de altă parte, ar permite să se concluzioneze că expunerea la gadoliniul liniar poate să prezinte, din cauza stabilității sale inferioare, un risc de toxicitate în raport cu gadoliniul macrociclic.
- 128 În plus, din cuprinsul punctelor 86 și 91 de mai sus rezultă că înlocuirea de către CHMP a adjectivului „plauzibil”, utilizat de PRAC, cu termenul „posibil” nu avea caracter semnificativ.
- 129 În aceste condiții, Comisia a fost în măsură să considere că cele două tipuri de gadoliniu prezentau caracteristici suficient de distincte pentru a justifica un tratament diferențiat. Astfel, aceasta nu a încălcat principiul egalității de tratament și nediscriminării.

b) Cu privire la al doilea caz de discriminare invocat

- 130 Reclamanta percepe un al doilea caz de discriminare în faptul că, în decizia atacată, Comisia a suspendat AIP pentru Omniscan, dar nu AIP pentru Magnevist (acid gadopentetic), deși ambele sunt substanțe de contrast pe bază de gadoliniu liniar. Cu privire la Magnevist, decizia atacată s-ar limita să prevadă, la articolul 4, că statele membre trebuie să țină seama de concluziile științifice ale CHMP pentru a evalua eficacitatea și siguranța substanțelor de contrast care conțin acid gadopentetic.
- 131 Reclamanta pretinde că, întrucât nu există nicio dovadă că retenția gadoliniului liniar în creier provoacă leziuni, nu există nicio justificare obiectivă pentru a se distinge Magnevist de celelalte substanțe de contrast pe bază de gadoliniu liniar, cum ar fi Omniscan, pentru simplul motiv că Magnevist ar fi administrat în doze mai mici.
- 132 După cum s-a arătat deja la punctele 71 și 73 de mai sus, având în vedere datele științifice, PRAC a fost în măsură să aprecieze că existau indicii serioase și concludente că acumularea gadoliniului liniar în creier prezintă un risc de neurotoxicitate. În cea de a doua recomandare a sa, PRAC a observat de asemenea că unele studii evidențiaseră că Magnevist este, la fel ca Omniscan, detectat în creier după administrarea sa. Totuși, PRAC a arătat de asemenea că Magnevist era utilizat ca substanță de contrast în arteriografie în doză de 200 de ori mai mare decât alte substanțe injectabile intravenos precum Omniscan. În plus, PRAC a arătat că, în acest caz, pacienții nu erau supuși, de regulă, decât unei singure expuneri la această substanță, în timp ce la Omniscan puteau fi expuși de mai multe ori.
- 133 Pe baza acestei diferențe în administrarea celor două substanțe, PRAC, CHMP și, ulterior, Comisia au fost în măsură să adopte abordări diferite, să facă distincție, printre altele, între Magnevist și Omniscan și să considere, fără a încălca principiul egalității de tratament și nediscriminării, că era necesar numai să se solicite statelor membre să țină seama de concluzia potrivit căreia balanța beneficiu-risc a Magnevist ar rămâne pozitivă în cazul unei injecții intraarticulare.

c) Cu privire la al treilea caz de discriminare invocat

- 134 Reclamanta percepe un al treilea caz de discriminare în faptul că, în decizia atacată, Comisia a suspendat AIP pentru Omniscan, dar nu AIP pentru Multihance și pentru Primovist (acid gadoxetic), deși toate sunt substanțe de contrast pe bază de gadolinium liniar. În ceea ce privește Multihance și Primovist, decizia atacată s-ar limita să prevadă, la articolul 4, că statele membre trebuie să țină seama de concluziile științifice ale CHMP pentru a evalua eficacitatea și siguranța substanțelor de contrast care conțin acid gadobenil și acid gadoxetic.
- 135 Reclamanta susține în această privință că, întrucât PRAC și CHMP au apreciat că Multihance și Primovist prezentau un raport beneficiu-risc favorabil datorită utilității lor în imagistica hepatică, era discriminatoriu să nu fie considerată la fel de benefică indicația specifică a Omniscan pentru imagistica perfuziei miocardice.
- 136 Trebuie să se constate că această critică se bazează pe postulatul că Omniscan prezenta un interes special pentru imagistica perfuziei miocardice. Or, PRAC și CHMP au contestat acest fapt și trebuie amintit (a se vedea punctul 99 de mai sus) că Tribunalul nu are competența de a soluționa controversa științifică dintre părți în ceea ce privește, printre altele, problema dacă există diferențe semnificative între imagistica „întregului corp” și imagistica perfuziei miocardice. Mai mult, din examinarea primelor două motive (a se vedea punctele 113-117 de mai sus) rezultă că nu s-a demonstrat că PRAC ar fi săvârșit o eroare atunci când a considerat că o indicație pentru „întregul corp” acoperă indicația pentru imagistica perfuziei miocardice, recunoscută substanței Omniscan în patru state membre.
- 137 În schimb, PRAC a observat că Multihance și Primovist prezentau, la rândul lor, un avantaj pentru imagistica cu fază întârziată a leziunilor hepatice slab vascularizate, care este imposibil de realizat cu alte substanțe pe bază de gadolinium, și că permiteau astfel diagnosticarea timpurie a bolilor potențial mortale. În aceste condiții și în pofida riscurilor rezultate din acumularea de gadolinium în creier, PRAC a considerat că balanța beneficiu-risc rămânea favorabilă în ceea ce privește aceste două produse, în măsura în care utilizarea lor este limitată la acest tip de imagistică a ficatului.
- 138 În acest context, având în vedere calitățile lor diferite, nu rezultă că principiul egalității de tratament și nediscriminării a fost încălcat prin faptul că Multihance și Primovist au fost tratate în mod diferit în raport cu Omniscan.

d) Cu privire la al patrulea caz de discriminare invocat

- 139 Reclamanta evidențiază un al patrulea caz de discriminare în faptul că, deși decizia atacată are ca obiectiv reducerea riscurilor pentru sănătatea umană, ea favorizează substanțele de contrast pe bază de gadolinium macrociclic în raport cu substanțele pe bază de gadolinium liniar, având în vedere un risc ipotetic de neurotoxicitate, fără a lua în considerare faptul că acestea din urmă și în special Omniscan prezintă un profil de siguranță mai favorabil față de riscurile de reacții de hipersensibilitate majore care, deși sunt scăzute, sunt totuși reale.
- 140 Cu toate acestea, este necesar mai întâi să se observe că nici PRAC, nici CHMP, nici Comisia nu au considerat că riscul de neurotoxicitate al substanțelor de contrast pe bază de gadolinium liniar era ipotetic. În conformitate cu avizul CHMP la care se referă în decizia atacată, Comisia a considerat că neurotoxicitatea acestor substanțe de contrast era posibilă.
- 141 În continuare, deși PRAC a constatat că unele studii menționau un risc de reacție de hipersensibilitate mai puțin ridicat, printre altele în cazul Omniscan, acesta a observat totuși că „studiile [privind hipersensibilitatea] prez[entau] anumite limitări semnificative: concepția retrospectivă sau a studiului, dependența de înregistrarea unor reacții adverse și eventualitatea unei declarații insuficiente sau a unei

declarații stimulate de schimbări în utilizarea substanțelor”. PRAC a constatat de asemenea că „[n]ivelul reacțiilor majore este foarte scăzut și toate studiile care au evaluat nivelul reacțiilor de hipersensibilitate în cazul [substanțelor de contrast pe bază de gadolinu] constată că o proporție foarte scăzută a pacienților au o reacție de hipersensibilitate majoră”. Mai mult, PRAC a arătat că „[r]iscul de hipersensibilitate este acoperit în mod adecvat în cuprinsul informațiilor privind substanțele de contrast pe bază de gadolinu”.

142 Reclamanta depune, într-adevăr, o publicație a American College of Radiology din 4 aprilie 2017, intitulată „Răspunsuri la recomandările PRAC”, o declarație a profesorului A. și o metaanaliză a profesorului P. din care rezultă că gadoliniul liniar ar prezenta, în raport cu riscurile de hipersensibilitate, un profil de siguranță mai favorabil decât gadoliniul macrociclic.

143 Cu toate acestea, nu este de competența Tribunalului să reanalizeze decizia atacată în raport cu elementele științifice (a se vedea punctul 51 de mai sus). În plus, după cum s-a arătat deja (a se vedea punctul 121 de mai sus), PRAC a considerat că metaanaliza profesorului P. prezenta limitări semnificative. Pe de altă parte, publicația American College of Radiology se limitează să indice sumar că substanțele liniare „prezintă un risc de reacție acută mai redus decât substanțele macrociclice”, fără a justifica această concluzie. În ceea ce privește declarația profesorului A., aceasta este ulterioară deciziei atacate, astfel încât nu a putut fi luată în considerare de PRAC, de CHMP și de Comisie. Mai mult, obiectivitatea și forța probantă a acesteia nu sunt dovedite, din moment ce a fost întocmită în mod explicit în susținerea acțiunii reclamantei.

144 În consecință, nu rezultă că Comisia a încălcat, în decizia atacată, principiul egalității de tratament și nediscriminării prin faptul că a tratat în mod diferit substanțele de contrast pe bază de gadolinu macrociclic și substanțele pe bază de gadolinu liniar, întrucât acestea au proprietăți diferite.

145 Având în vedere tot ceea ce precedă, al treilea motiv nu este fondat.

3. Cu privire la al patrulea motiv, întemeiat pe încălcarea principiului proporționalității

146 Reclamanta susține că decizia atacată încalcă principiul general al proporționalității chiar dacă s-ar concluziona că raportul beneficiu-risc al substanțelor de contrast pe bază de gadolinu liniar nu este favorabil.

147 Trebuie amintit de la bun început, în acest sens, că, potrivit unei jurisprudențe constante, principiul proporționalității, care constituie unul dintre principiile generale ale dreptului Uniunii, impune ca actele instituțiilor să nu depășească limitele a ceea ce este adecvat și necesar pentru realizarea obiectivelor legitime urmărite de reglementarea în cauză, fiind stabilit că, atunci când este posibilă alegerea între mai multe măsuri adecvate, trebuie să se recurgă la cea mai puțin constrângătoare și că inconvenientele cauzate nu trebuie să fie disproporționate în raport cu scopurile vizate (a se vedea Hotărârea din 7 martie 2013, Acino/Comisia, T-539/10, nepublicată, EU:T:2013:110, punctul 85 și jurisprudența citată).

148 În susținerea motivului său, reclamanta arată, în primul rând, că suspendarea AIP pentru Omniscan nu era necesară. Ea precizează, în acest sens, că Comisia a considerat că etichetarea și mesajele de avertizare erau suficiente pentru a neutraliza riscurile reale privind fibroza sistemică nefrogenă și reacțiile acute de hipersensibilitate pe care le prezintă toate substanțele de contrast pe bază de gadolinu, dar că a dispus, în mod contradictoriu, suspendarea AIP pentru substanțele de contrast pe bază de gadolinu liniar pentru a preveni un simplu risc ipotetic legat de retenția acestor produse în creier.

- 149 Cu toate acestea, este necesar să se arate că reclamanta sugerează din nou în mod eronat (a se vedea punctul 140 de mai sus) că Comisia ar fi reținut un simplu risc ipotetic de neurotoxicitate al gadoliniului liniar pentru a motiva decizia atacată.
- 150 În plus, în răspunsul la o sugestie a reclamantei, PRAC a preconizat alte măsuri de minimizare a riscurilor mai puțin stricte decât suspendarea AIP pentru substanțele de contrast pe bază de gadoliniu liniar, însă le-a considerat irealizabile sau insuficiente. CHMP a aderat la opinia sa.
- 151 În ceea ce privește o eventuală actualizare a informațiilor privind Omniscan, PRAC a apreciat că, întrucât acumularea în creier este o proprietate intrinsecă a substanțelor de contrast pe bază de gadoliniu injectate intravenos, o informație în acest sens nu ar determina o reducere a riscurilor asociate acestei acumulări.
- 152 PRAC a observat de asemenea că nu era posibilă restrângerea utilizării Omniscan la anumite grupe de pacienți, astfel cum s-a procedat în cazul riscului de fibroză sistemică nefrogenă sau cum au propus 19 state membre, precum și Islanda și Norvegia, dat fiind că la acest moment nu poate fi identificată nicio grupă care să prezinte un risc mai redus de acumulare în creier.
- 153 În plus, PRAC a apreciat că, într-un cadru clinic, nu era realist să se vrea restrângerea numărului de doze administrate unui pacient în cursul vieții sale sau să se ia măsuri privind frecvența și momentul injecțiilor, întrucât expunerile la gadoliniu pot să nu fie înregistrate, în special în cazul schimbării radiologului sau a medicului generalist.
- 154 În sfârșit, PRAC a considerat că restricțiile de utilizare a Omniscan tot ar expune populația unui risc, dacă nu se cunoaște valoarea-limită sigură de retenție în creier și în alte țesuturi și întrucât nu este posibil să se determine o perioadă în care niciun efect negativ potențial nu are timp să se manifeste.
- 155 În aceste condiții, nu se poate considera că decizia atacată este viciată de contradicții și este disproporționată, pentru motivul că Comisia s-a mulțumit cu etichetarea și cu mesaje de avertizare pentru a minimiza riscurile privind fibroza sistemică nefrogenă și reacțiile acute de hipersensibilitate, în timp ce a dispus suspendarea AIP-urilor pentru majoritatea substanțelor de contrast pe bază de gadoliniu liniar pentru a preveni un risc legat de retenția acestor substanțe în creier.
- 156 În susținerea motivului său, reclamanta arată, în al doilea rând, că suspendarea AIP pentru Omniscan nu era adecvată. Ea susține, în acest sens, că caracterul disproporționat al deciziei atacate reiese din faptul că aceasta determină, pe de o parte, pierderea indicației sale specifice pentru imagistica perfuziei miocardice, recunoscută în patru state membre, precum și, pe de altă parte, pierderea unei substanțe care prezintă un nivel al reacției de hipersensibilitate mai scăzut decât altele.
- 157 Acest argument se bazează însă pe postulatul că Omniscan ar prezenta un interes special pentru imagistica perfuziei miocardice și în materie de risc de hipersensibilitate majoră. Or, întrucât nu este de competența Tribunalului să soluționeze controversa științifică care există între părți cu privire la aceste două aspecte (a se vedea punctele 51, 99 și 119 de mai sus), Tribunalul nu poate nici să deducă din acest pretins interes special o încălcare a principiului proporționalității.
- 158 Acest argument al reclamantei este cu atât mai puțin întemeiat cu cât rezultă, din examinarea primului motiv (a se vedea punctele 113-117 de mai sus), că nu s-a demonstrat că PRAC ar fi săvârșit o eroare atunci când a considerat că o indicație pentru „întregul corp” acoperă indicația pentru imagistica perfuziei miocardice și în condițiile în care, după cum s-a arătat la punctele 121 și 141 de mai sus, PRAC a respins studiile și metaanaliza profesorului P. referitoare la riscurile de hipersensibilitate pentru motivul că acestea prezentau limitări semnificative.

- 159 Reclamanta deduce de asemenea caracterul inadecvat al deciziei atacate din faptul că, ținând seama de lipsa probei unor leziuni neurologice, în pofida existenței a milioane de prescripții, prin aceasta se oferă întreaga piață a substanțelor de contrast pe bază de gadolinu unui grup restrâns de producători de substanțe pe bază de gadolinu macrociclic, deși aceste din urmă substanțe sunt de asemenea reținute în creier.
- 160 Cu toate acestea, trebuie amintit că, potrivit unui principiu general care reiese din jurisprudență, protecției sănătății publice trebuie să i se recunoască în mod incontestabil o importanță preponderentă în raport cu considerațiile economice (a se vedea punctul 44 de mai sus). În plus, PRAC și CHMP au constatat că exista o diferență între substanțele de contrast pe bază de gadolinu liniar și cele pe bază de gadolinu macrociclic, acestea din urmă fiind reținute în creier într-o proporție de 10 ori mai mică decât substanțele liniare și persistând în acesta pentru mai puțin timp (a se vedea punctul 70 de mai sus). Mai mult, PRAC și CHMP au observat că datele de siguranță pe termen lung erau limitate, că reacțiile adverse care puteau fi asociate acumulării în creier puteau fi întârziate și subtile și că raportarea spontană a acestora era supusă unor diverse riscuri. În sfârșit, PRAC și CHMP au semnalat existența unor studii care sugerează o legătură între expunerea la gadolinu și diverse reacții adverse (a se vedea punctul 74 de mai sus). În aceste condiții, faptul că substanțele de contrast au fost în mare măsură inoculate fără evidențierea unor reacții adverse de ordin neurologic nu permite să se deducă o încălcare a principiului proporționalității.
- 161 Reclamanta susține, în al treilea rând, că condițiile de care depinde, potrivit deciziei atacate, ridicarea suspendării AIP sunt atât de constrângătoare încât această suspendare ar echivala cu o retragere a autorizației. Astfel, ar fi improbabil să poată fi constatate în viitor beneficii ale gadoliniului liniar care nu sunt stabilite în prezent și să fie contrazisă în viitor retenția gadoliniului în țesuturi.
- 162 Potrivit articolului 3 al doilea paragraf din decizia atacată și anexei IV la aceasta, suspendarea AIP pentru Omniscan poate fi ridicată cu condiția ca titularul său să furnizeze date care să indice fie existența unor beneficii semnificative pe plan clinic care nu erau încă stabilite și care prevalează asupra riscurilor asociate substanței în discuție, fie că această substanță nu este supusă unei dechelări semnificative și nu conduce la retenția gadoliniului în țesuturi.
- 163 Comisia arată, în acest sens, că nu este neobișnuit ca o nouă indicație pentru o substanță să apară la mai mulți ani după introducerea sa pe piață. Balanța beneficiu-risc a Omniscan ar putea, astfel, să fie reevaluată. Comisia susține de asemenea că reclamanta putea propune anumite modificări în structura sau în compoziția substanței sale care să o facă mai stabilă, ceea ce ar reduce acumularea acesteia în creier.
- 164 Tribunalul nu poate specula însă nici cu privire la probabilitatea ca o nouă indicație a Omniscan fie descoperită, nici cu privire la posibilitatea de a se modifica structura sau compoziția acestuia.
- 165 În plus, Comisia recunoaște, în înscrisurile sale de procedură, că este puțin probabil ca rezultatele studiilor observaționale menite să răspundă preocupărilor legate de toxicitatea gadoliniului liniar să fie disponibile într-un termen rezonabil, ținând seama de caracterul eterogen al populației de pacienți care face obiectul unui RMN, de numărul de pacienți necesar pentru astfel de studii și de limitările de ordin metodologic ale acestora. De asemenea, Comisia arată că studiile clinice de intervenție prin care se compară efectele diferitor substanțe ar putea fi considerate contrare eticii.
- 166 Cu toate acestea, chiar presupunând că condițiile de obținere a ridicării suspendării AIP pentru Omniscan ar putea fi dificil de îndeplinit, tot nu ar rezulta că această suspendare este disproporționată, având în vedere punctele 155-160 de mai sus.
- 167 Prin urmare, al patrulea motiv nu este fondat.

4. Cu privire la al cincilea motiv, întemeiat pe încălcarea principiului bunei administrări

168 Reclamanta susține, în primul rând, că procedura nu a fost imparțială și, în al doilea rând, că organismele implicate nu au efectuat o examinare completă a tuturor observațiilor pe care ea le-a prezentat.

a) Cu privire la imparțialitatea procedurii

169 Reclamanta susține că principiul imparțialității a fost încălcat prin faptul că profesorul T. a făcut parte din grupul de experți al cărui aviz a fost utilizat în prima recomandare a PRAC. Or, profesorul T. ar fi intervenit în calitate de consultant într-o acțiune colectivă în despăgubire îndreptată, printre altele, împotriva reclamantei și s-ar fi aflat personal în proces cu ea într-o procedură referitoare la defăimare, pentru declarațiile sale cu privire la Omniscan.

170 Instituțiile, organele, oficiile și agențiile Uniunii sunt obligate să respecte drepturile fundamentale garantate de dreptul Uniunii, printre care figurează dreptul la o bună administrare, consacrat la articolul 41 din Carta drepturilor fundamentale a Uniunii Europene (a se vedea în acest sens Hotărârea din 11 iulie 2013, Ziegler/Comisia, C-439/11 P, EU:C:2013:513, punctul 154).

171 Articolul 41 alineatul (1) din Carta drepturilor fundamentale prevede în special că orice persoană are dreptul de a beneficia, în ce privește problemele sale, de un tratament imparțial din partea instituțiilor, organelor, oficiilor și agențiilor Uniunii.

172 În această privință, trebuie arătat că cerința de imparțialitate care se impune instituțiilor, organelor, oficiilor și agențiilor în îndeplinirea misiunilor lor urmărește să garanteze egalitatea de tratament care se află la baza Uniunii. Această cerință urmărește în special să se evite situațiile eventuale de conflict de interese în privința funcționarilor și a agenților care acționează în numele instituțiilor, al organelor, al oficiilor și al agențiilor. Având în vedere importanța fundamentală a garanției de independență și de integritate în ceea ce privește atât funcționarea internă, cât și imaginea externă a instituțiilor, a organelor, a oficiilor și a agențiilor Uniunii, cerința de imparțialitate acoperă toate împrejurările pe care funcționarul sau agentul însărcinat să se pronunțe asupra unei cauze trebuie să le înțeleagă în mod rezonabil ca fiind de natură să apară în ochii terților drept susceptibile să îi afecteze independența în materie (a se vedea în acest sens Hotărârea din 25 octombrie 2007, Komninou și alții/Comisia, C-167/06 P, nepublicată, EU:C:2007:633, punctul 57).

173 Astfel, revine acestor instituții, organe, oficii și agenții sarcina de a se conforma cerinței de imparțialitate, în cele două componente ale sale, care sunt, pe de o parte, imparțialitatea subiectivă, în temeiul căreia niciunul dintre membrii instituției în cauză nu trebuie să fie părțitor sau să aibă prejudecăți personale, și, pe de altă parte, imparțialitatea obiectivă, în conformitate cu care această instituție trebuie să ofere garanții suficiente pentru a exclude orice îndoială legitimă cu privire la o eventuală prejudecată (a se vedea în acest sens Hotărârea din 20 decembrie 2017, Spania/Consiliul, C-521/15, EU:C:2017:982, punctul 91 și jurisprudența citată).

174 În răspunsul la o întrebare adresată de Tribunal în ședință, reclamanta a precizat că, în speță, invoca mai exact o încălcare a imparțialității obiective.

175 În ceea ce privește, mai precis, această a doua componentă a principiului imparțialității, trebuie să se arate că, atunci când mai multor instituții, organe, oficii și agenții ale Uniunii li se atribuie responsabilități proprii și distincte în cadrul unei proceduri susceptibile să conducă la o decizie cauzatoare de prejudicii pentru un justițiabil, fiecare dintre aceste entități este ținută, în ceea ce o privește, să se conformeze cerinței de imparțialitate obiectivă. În consecință, chiar și în ipoteza în care

numai una dintre ele ar fi încălcat această cerință, o asemenea încălcare este susceptibilă să afecteze de nelegalitate decizia adoptată de cealaltă la capătul procedurii în cauză (a se vedea în acest sens Hotărârea din 20 decembrie 2017, Spania/Consiliul, C-521/15, EU:C:2017:982, punctul 94).

- 176 Pe de altă parte, cerința de imparțialitate căreia i se supun astfel instituțiile se extinde și asupra experților consultați de acestea. Mai exact, atunci când i se solicită unui expert să emită un aviz cu privire la efectele unui produs medicamentos, trebuie ca acesta din urmă să își îndeplinească misiunea în deplină imparțialitate (Hotărârea din 9 septembrie 2010, Now Pharm/Comisia, T-74/08, EU:T:2010:376, punctul 88).
- 177 În speță, Comisia nu contestă faptele prezentate de reclamantă cu privire la profesorul T. și recunoaște că acestea trebuie să fie apreciate mai curând în raport cu principiul imparțialității decât în raport cu politica Agenției Europene pentru Medicamente (EMA) referitoare la tratarea intereselor concurente ale membrilor comitetelor științifice și ale experților, în funcție de care le-a examinat.
- 178 Comisia menționează însă că Tribunalul a statuat, în Hotărârea sa din 9 septembrie 2010, Now Pharm/Comisia (T-74/08, EU:T:2010:376, punctul 93), că nu se poate deduce din obligația de imparțialitate existența unui obstacol juridic în calea consultării unui expert în cadrul unei proceduri referitoare la un medicament pentru simplul motiv că acesta a emis deja un aviz referitor la același medicament în cadrul unei alte proceduri. Potrivit Comisiei, acesta ar fi fost rolul profesorului T. în acțiunea colectivă la care se referă reclamanta. Comisia arată de asemenea că persoana interesată nu era inițiatorul procedurii referitoare la defăimare, ci era doar părât în aceasta.
- 179 Cu toate acestea, trebuie să se observe că, în speță, dezacordul dintre reclamantă și profesorul T. nu se reduce la o simplă divergență de puncte de vedere de ordin științific între o întreprindere farmaceutică și un expert. Astfel, acest dezacord s-a tradus printr-un raport conflictual care decurge mai ales din faptul că profesorul T. a intervenit până în anul 2010 de partea avocaților într-o acțiune colectivă în despăgubire îndreptată în principal împotriva reclamantei, din cauza unor prejudicii care ar fi fost cauzate de substanțele de contrast pe bază de gadolinium și în special de Omniscan. Prin urmare, soluția adoptată în Hotărârea din 9 septembrie 2010, Now Pharm/Comisia (T-74/08, EU:T:2010:376), nu poate fi transpusă în speță. Dimpotrivă, o asemenea intervenție în cadrul unui proces putea genera o îndoială legitimă în ceea ce privește imparțialitatea profesorului T. în procedura care a avut ca rezultat adoptarea deciziei atacate.
- 180 Cu toate acestea, trebuie să se analizeze dacă această împrejurare a avut un impact decisiv asupra desfășurării sau asupra rezultatului procedurii (a se vedea în acest sens Hotărârea din 20 decembrie 2017, Spania/Consiliul, C-521/15, EU:C:2017:982, punctul 104).
- 181 Trebuie arătat, în această privință, că profesorul T. nu făcea parte nici din PRAC, nici din CHMP, ci numai dintr-un grup de experți constituit de PRAC în temeiul articolului 32 din Directiva 2001/83. PRAC a desemnat acești experți dintr-o listă de nume comunicate EMA de statele membre în temeiul articolului 62 alineatul (2) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004 al Parlamentului European și al Consiliului din 31 martie 2004 de stabilire a procedurilor comunitare privind autorizarea și supravegherea medicamentelor de uz uman și veterinar și de instituire a unei Agenții Europene pentru Medicamente (JO 2004, L 136, p. 1, Ediție specială, 13/vol. 44, p. 83). În conformitate cu articolul 32 menționat mai sus, misiunea acestui grup era numai să ofere PRAC o opinie, iar acesta a precizat subiectele specifice asupra cărora trebuia să se pronunțe.
- 182 Desigur, din procesul-verbal al reuniunii din 5 septembrie 2016 a grupului de experți reiese că, din cei 13 membri care intrau inițial în compunerea acestuia, 6 au declarat un conflict de interese pentru motive diverse și nu au putut să participe la concluziile finale, astfel încât aceste concluzii au fost adoptate doar de membrii rămași, printre care și profesorul T. Nu este însă mai puțin adevărat că concluziile grupului de experți au fost adoptate în mod colegial de 7 membri. Or, colegialitatea constituie o garanție de imparțialitate (a se vedea în acest sens și prin analogie Hotărârea din

19 februarie 2009, Gorostiaga Atxalandabaso/Parlamentul, C-308/07 P, EU:C:2009:103, punctul 44). În plus, contrar celor sugerate de reclamantă, nimic nu indică faptul că, în virtutea atribuțiilor sale sau a statutului său, profesorul T. ar fi exercitat o influență preponderentă în cadrul acestui grup restrâns. În special, el nu deținea președinția acestuia.

- 183 Din procesul-verbal al reuniunii din 5 septembrie 2016 reiese, în continuare, că grupul de experți nu a luat poziție în mod expres cu privire la riscurile și la beneficiile Omniscan, ci cu privire la un ansamblu de molecule derivate din gadoliniu. Astfel, el s-a limitat să examineze, din punct de vedere general, problema capacității gadoliniului de a ajunge în creier și de a se acumula în acesta, riscurile legate de acumularea respectivă, problema interschimbabilității eventuale a substanțelor de contrast pe bază de gadolinu liniar și macrociclic, posibilitatea sau imposibilitatea de a izola grupurile de pacienți pentru care expunerea la gadolinu ar prezenta un risc sporit, problema dacă este posibil să se modifice modul în care substanțele de contrast sunt utilizate pentru a se minimiza riscurile și ce studii ar putea fi întreprinse.
- 184 Mai mult, PRAC a consultat, la 19 iunie 2017, un al doilea grup de experți, din care nu făcea parte profesorul T. Chiar dacă acest al doilea grup avea un mandat diferit de primul, după cum susține reclamanta, el s-a pronunțat totuși asupra motivelor de reexaminare pe care le-a prezentat aceasta.
- 185 Pe de altă parte, este necesar să se observe că PRAC s-a bazat printre altele pe 50 de studii publicate în anii 2016 și 2017 (a se vedea punctul 63 de mai sus), pe care le-a examinat cu atenție, citând multe dintre acestea în mai multe rânduri și apreciindu-le valoarea și conținutul, astfel cum reiese din dosar.
- 186 În sfârșit, motivele deciziei atacate trebuie să se regăsească în avizul CHMP, care a efectuat propria sa evaluare și a nuanțat a doua recomandare a PRAC, după cum s-a constatat la punctul 79 de mai sus.
- 187 Din considerațiile care precedă rezultă că participarea profesorului T. în grupul de experți nu se dovedește a fi decisivă nici pentru desfășurarea, nici pentru rezultatul procedurii care a condus la adoptarea deciziei atacate. Astfel, această participare nu conduce la constatarea că procedura, apreciată în ansamblul său, nu a oferit garanții suficiente pentru a se exclude orice îndoială legitimă cu privire la imparțialitatea persoanei interesate.
- 188 În consecință, critica întemeiată pe încălcarea principiului imparțialității trebuie să fie respinsă.

b) Cu privire la faptul că organismele implicate nu au efectuat o examinare completă a tuturor observațiilor prezentate

- 189 Reclamanta pretinde, în primul rând, că nu s-a ținut seama de motivele pe care ea le-a prezentat în susținerea cererii sale de reexaminare. În al doilea rând, ea susține că nu au fost corectate erorile factuale referitoare la indicația specifică a Omniscan pentru imagistica perfuziei miocardice, la conținutul de gadolinu în creier, la durata retenției acestuia și la posologia substanțelor de contrast. Ea arată, în al treilea rând, că organismele competente nu s-au pronunțat asupra unor aspecte referitoare la limitele studiilor privind RMN-urile, asupra existenței unor incoerențe în colectarea de date și asupra unei aparente convingeri a PRAC că anumite publicații fuseseră sponsorizate de titularii de AIP.
- 190 Reclamanta nu specifică totuși motivele cererii sale de reexaminare care nu ar fi fost luate în considerare, nici care au fost erorile factuale referitoare la indicația specifică a Omniscan pentru imagistica perfuziei miocardice care ar fi fost săvârșite. Aceasta nu identifică nici erorile factuale referitoare la conținutul de gadolinu în creier, la durata retenției acestuia și la posologia substanțelor de contrast care nu ar fi fost corectate. De asemenea, ea nu identifică nici aspectele referitoare la limitele studiilor privind RMN-urile, nici incoerențele în colectarea de date cu privire la care nu s-ar fi pronunțat PRAC, CHMP și Comisia. Pentru toate aceste critici, reclamanta se limitează să facă

trimitere la anexele la cererea introductivă. Or, nu intră în competența Tribunalului să caute și să identifice în anexe motivele și argumentele care ar putea fi considerate temeiul acțiunii, anexele având o funcție pur probatorie și auxiliară (a se vedea Hotărârea din 31 mai 2018, Kaddour/Consiliul, T-461/16, EU:T:2018:316, punctul 113 și jurisprudența citată). Criticile în discuție sunt, așadar, pur și simplu enunțate, fără a fi susținute de o argumentație, contrar regulii prevăzute la articolul 76 litera (d) din Regulamentul de procedură. Prin urmare, criticile reclamantei trebuie să fie declarate inadmisibile. Pe de altă parte, faptul că nu s-ar fi răspuns în mod special criticii reclamantei privind aparenta convingere a PRAC că anumite publicații fuseseră sponsorizate de titularii de AIP nu poate conduce la anularea deciziei atacate, din moment ce, începând de la 16 august 2017, EMA a precizat că o sponsorizare nu ar trebui să fie considerată în sine ca având incidență asupra concluziilor unui studiu.

- 191 În orice caz, din dosar reiese că cererea de reexaminare a reclamantei a determinat reuniunea unui grup de experți. Motivele dezvoltate de reclamantă în susținerea acestei cereri au fost evaluate și comentate de raportor și de coraportor în rapoartele lor de evaluare din data de 28 iunie 2017. În special la punctele 111, 113 și 117 de mai sus, s-a constatat că PRAC a reexaminat prima sa recomandare privind utilitatea Omniscan pentru imagistica perfuziei miocardice în raport cu motivele cererii de reexaminare a reclamantei și că pretinsa eroare săvârșită în această privință de institutul german în raport cu AIP eliberată pentru Gadovist pentru întregul corp nu a fost dovedită. În plus, CHMP a efectuat, și el, o examinare a raportului beneficiu-risc al gadoliniului și a nuanțat, de altfel, a doua recomandare a PRAC (a se vedea punctul 79 de mai sus).
- 192 Pe de altă parte, după cum susține Comisia, existența unui dezacord științific între reclamantă și PRAC sau CHMP nu înseamnă că observațiile sale referitoare la indicația specifică a Omniscan pentru imagistica perfuziei miocardice, la conținutul de gadoliniu în creier, la durata retenției acestuia și la posologia substanțelor de contrast nu au fost luate în considerare.
- 193 Prin urmare, critica reclamantei întemeiată pe faptul că organismele implicate nu au efectuat o examinare completă a tuturor observațiilor pe care le-a prezentat aceasta trebuie să fie respinse, asemenea întregului motiv întemeiat pe încălcarea principiului bunei administrări.
- 194 Având în vedere tot ceea ce precedă, întrucât niciun motiv nu este fondat, este necesar să se concluzioneze că acțiunea trebuie să fie respinsă în întregime.

IV. Cu privire la cheltuielile de judecată

- 195 Potrivit articolului 134 alineatul (1) din Regulamentul de procedură, partea care cade în pretenții este obligată, la cerere, la plata cheltuielilor de judecată. Întrucât reclamanta a căzut în pretenții, se impune obligarea acesteia la plata cheltuielilor de judecată, conform concluziilor Comisiei, inclusiv a cheltuielilor de judecată aferente procedurii măsurilor provizorii.

Pentru aceste motive,

TRIBUNALUL (Camera a patra),

declară și hotărăște:

- 1) **Respinge acțiunea.**
- 2) **Obligă GE Healthcare A/S la plata cheltuielilor de judecată, inclusiv a cheltuielilor de judecată aferente procedurii măsurilor provizorii.**

Kanninen

Calvo-Sotelo Ibáñez-Martín

Reine

Pronunțată astfel în ședință publică la Luxemburg, la 19 septembrie 2019.

Semnături

Cuprins

I. Istoricul cauzei	1
II. Procedura și concluziile părților	5
III. În drept	5
A. Cu privire la aspectul dacă acțiunea a fost introdusă în numele tuturor titularilor de AIP pentru Omniscan	5
B. Cu privire la motive	6
1. Cu privire la primul și la al doilea motiv, întemeiate pe încălcarea articolului 116 din Directiva 2001/83 și, respectiv, a principiului precauției	7
a) Observații introductive	7
b) Cu privire la evaluarea riscurilor gadoliniului liniar și ale Omniscan în special	8
1) Cu privire la riscurile de ordin neurologic	8
i) Cu privire la evaluarea PRAC	8
– Cu privire la lipsa unei probe noi	8
– Cu privire la răsturnarea sarcinii probei	10
ii) Cu privire la evaluarea CHMP	11
– Cu privire la faptul că CHMP nu ar fi efectuat propria sa evaluare.....	11
– Cu privire la faptul că CHMP s-ar fi îndepărtat de anumite evaluări ale PRAC	12
2) Cu privire la celelalte riscuri decât cele de ordin neurologic	13
c) Cu privire la evaluarea beneficiilor gadoliniului liniar și ale Omniscan în special.....	14
1) Cu privire la beneficiile Omniscan pentru imagistica perfuziei miocardice	14
i) Cu privire la argumentele de ordin medical	14
ii) Cu privire la celelalte argumente decât cele de ordin medical	15
– Cu privire la avantajul Omniscan pentru imagistica perfuziei miocardice	15
– Cu privire la avantajul Omniscan în ceea ce privește riscurile de hipersensibilitate	17
d) Concluzie cu privire la primul și la al doilea motiv.....	17
2. Cu privire la al treilea motiv, întemeiat pe încălcarea principiului egalității de tratament și nediscriminării.....	17

a) Cu privire la primul caz de discriminare invocat	18
b) Cu privire la al doilea caz de discriminare invocat	18
c) Cu privire la al treilea caz de discriminare invocat	19
d) Cu privire la al patrulea caz de discriminare invocat	19
3. Cu privire la al patrulea motiv, întemeiat pe încălcarea principiului proporționalității	20
4. Cu privire la al cincilea motiv, întemeiat pe încălcarea principiului buneii administrări	23
a) Cu privire la imparțialitatea procedurii	23
b) Cu privire la faptul că organismele implicate nu au efectuat o examinare completă a tuturor observațiilor prezentate	25
IV. Cu privire la cheltuielile de judecată	26