



Repertoriul jurisprudenței

HOTĂRÂREA TRIBUNALULUI (Camera a șasea)

19 decembrie 2019 *

„Medicamente de uz uman – Cerere de autorizare a introducerii pe piață a medicamentului Fanaptum – iloperidonă – Decizie de refuz adoptată de Comisie – Regulamentul (CE) nr. 726/2004 – Evaluare științifică a riscurilor și a beneficiilor unui medicament – Obligația de motivare – Eroare vădită de apreciere – Proportionalitate – Egalitate de tratament”

În cauza T-211/18,

Vanda Pharmaceuticals Ltd, cu sediul în Londra (Regatul Unit), reprezentată de M. Meulenbelt, de B. Natens, de A.-S. Melin și de C. Muttin, avocați,

reclamantă,

împotriva

Comisiei Europene, reprezentată de L. Haasbeek și de A. Sipos, în calitate de agenți,

pârâtă,

având ca obiect o cerere întemeiată pe articolul 263 TFUE, prin care se solicită anularea, pe de o parte, a Deciziei de punere în aplicare C(2018) 252 final a Comisiei din 15 ianuarie 2018 de refuzare a autorizației de introducere pe piață, în conformitate cu 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), pentru medicamentul de uz uman Fanaptum – iloperidonă, și, pe de altă parte, a Avizului, precum și a Raportului de evaluare ale Comitetului pentru medicamente de uz uman al Agenției Europene pentru Medicamente (EMA) din 9 noiembrie 2017,

TRIBUNALUL (Camera a șasea),

compus din domnul D. Spielmann (raportor), îndeplinind funcția de președinte, domnul Z. Csehi și doamna O. Spineanu-Matei, judecători,

grefier: domnul P. Cullen, administrator,

având în vedere faza scrisă a procedurii și în urma ședinței din 8 iulie 2019,

pronunță prezenta

* Limba de procedură: engleza.

Hotărâre

Istoricul cauzei

- 1 Reclamanta, Vanda Pharmaceuticals Ltd, este titulara, în Statele Unite, a unei autorizații de introducere pe piață (denumită în continuare „AIP”) pentru medicamentul Fanaptum, care conține substanța activă iloperidonă (denumită în continuare „iloperidona”).
- 2 Medicamentul Fanaptum, indicat pentru tratamentul simptomelor de schizofrenie la adulți, are un profil care corespunde unui antipsihotic numit de „a doua generație”. El este comercializat în Statele Unite din anul 2010, precum și în Israel și în Mexic din anul 2012.
- 3 La 4 decembrie 2015, în temeiul articolului 4 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), cu modificările ulterioare, reclamanta a depus la Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA) o cerere de AIP a medicamentului Fanaptum.
- 4 Această cerere, formulată în temeiul articolului 3 alineatul (2) litera (a) din Regulamentul nr. 726/2004, se întemeia pe un dosar compus din informații administrative, din date calitative exhaustive, din date clinice și non-clinice întemeiate pe propriile teste și studii efectuate de reclamantă și din referințe bibliografice care înlocuiau și susțineau anumite teste sau studii.
- 5 La 5 mai 2017, EMA a constituit un grup științific consultativ responsabil de soluționarea problemelor ridicate de Comitetul pentru medicamente de uz uman (denumit în continuare „CHMP”). În acest cadru, reclamanta a distribuit o notă informativă și a efectuat o prezentare.
- 6 La 17 mai 2017, reclamanta a dat o explicație orală în fața CHMP. Ea a tratat problemele nesoluționate printr-o prezentare.
- 7 La 20 iulie 2017, CHMP a emis un aviz negativ și a adoptat un raport de evaluare prin care a recomandat refuzarea AIP pentru medicamentul Fanaptum.
- 8 La 27 iulie 2017, reclamanta a solicitat EMA reexaminarea avizului negativ al CHMP din 20 iulie 2017. La 26 septembrie 2017, reclamanta a prezentat motive detaliate în susținerea acestei cereri de reexaminare.
- 9 La 30 octombrie 2017, un alt grup științific consultativ a fost constituit pentru a soluționa problemele ridicate de CHMP în cursul procedurii de reexaminare privind iloperidona. În acest cadru, reclamanta a efectuat o prezentare.
- 10 La 5 noiembrie 2017, ultimul raport de evaluare conex a fost distribuit tuturor membrilor CHMP. La 6 noiembrie 2017, reclamanta a primit „raportul de evaluare conex actualizat al coraportorilor privind motivele invocate în susținerea procedurii de reexaminare”, care data din 11 octombrie 2017.
- 11 La 6 noiembrie 2017, reclamanta a primit procesul-verbal al reuniunii grupului științific consultativ din octombrie 2017. Reclamanta a depus observațiile sale cu privire la acest proces-verbal în aceeași zi.
- 12 La 7 noiembrie 2017, reclamanta a dat o explicație orală în fața CHMP.
- 13 În cursul acestei audieri, CHMP și reclamanta au examinat motivele detaliate ale reexaminării. Reclamanta și-a explicat cererea de reexaminare printr-o prezentare.

- 14 La 9 noiembrie 2017, au fost comunicate reclamantei un document intitulat „Concluzii științifice și motive pentru refuz” care conține avizul EMA formulat de CHMP (denumit în continuare „avizul CHMP”), precum și raportul de evaluare științifică al CHMP (denumit în continuare „raportul de evaluare al CHMP”).
- 15 La 15 ianuarie 2018, Comisia Europeană a adoptat Decizia de punere în aplicare C(2018) 252 final de refuzare a AIP în temeiul Regulamentului nr. 726/2004 pentru „Fanaptum – iloperidonă”, un medicament de uz uman (denumită în continuare „decizia de punere în aplicare”), care a fost notificată reclamantei la 16 ianuarie 2018.
- 16 Anexa I la decizia de punere în aplicare, intitulată „Concluzii științifice și motive pentru refuz prezentate de EMA”, care corespunde avizului CHMP, arată în special următoarele:

„Având în vedere toate datele non-clinice și clinice disponibile (inclusiv studiul detaliat QTc, programul global de studii clinice și cazurile de deces cardiac/subit inexplicabil din trialurile clinice și ulterioare introducerii pe piață), iloperidona are un potențial aritmogen substanțial și legat de expunere. Nu se consideră că măsurile propuse pentru minimizarea riscurilor ar aborda în mod adecvat riscurile identificate în acest caz specific. Din acest motiv, siguranța iloperidonei nu a fost demonstrată suficient.

De asemenea, iloperidona are o eficacitate modestă. În plus, acesta a demonstrat un debut întârziat al acțiunii, ceea ce reprezintă o preocupare semnificativă în tratamentul exacerbarii acute a schizofreniei. Din acest motiv și având în vedere profilul general de siguranță și eficacitate al iloperidonei, nu poate fi identificată o populație de pacienți în care să se considere că beneficiile tratamentului depășesc îngrijorările principale referitoare la siguranță.

Având în vedere aspectele enunțate anterior, se consideră că raportul beneficiu/risc corespunzător iloperidonei este negativ.”

Procedura și concluziile părților

- 17 Prin cererea introductivă depusă la grefa Tribunalului la 26 martie 2018, reclamanta a introdus prezenta acțiune.
- 18 Prin actul depus la grefa Tribunalului la 4 mai 2018, reclamanta a formulat o cerere motivată, în conformitate cu articolul 66 din Regulamentul de procedură al Tribunalului, prin care solicită ca anumite date cuprinse în anexa la cererea introductivă să nu fie menționate în documentele aferente prezentei cauze la care publicul ar putea avea acces. Ținând seama de precizările furnizate de reclamantă, s-a decis admiterea acestei cereri.
- 19 Prin actul depus la grefa Tribunalului la 13 iulie 2018, Comisia a depus un memoriu în apărare.
- 20 Replica a fost depusă la grefa Tribunalului la 18 septembrie 2018.
- 21 La 30 octombrie 2018, Comisia a depus la grefa Tribunalului o duplică, în urma căreia faza scrisă a procedurii a fost închisă.
- 22 Prin actul depus la grefa Tribunalului la 27 noiembrie 2018, reclamanta a solicitat organizarea unei ședințe de audiere a pledoariilor, în temeiul articolului 106 alineatul (2) din Regulamentul de procedură.

- 23 La propunerea judecătorului raportor, Tribunalul (Camera a șasea) a decis deschiderea procedurii orale și a adresat părților, în cadrul măsurilor de organizare a procedurii prevăzute la articolul 89 din Regulamentul de procedură, o întrebare, invitându-le să răspundă în scris. Părțile au dat curs acestor măsuri în termenul acordat.
- 24 Pledoariile părților și răspunsurile acestora la întrebările adresate de Tribunal au fost ascultate în ședința din 8 iulie 2019.
- 25 Reclamanta solicită Tribunalului:
- declararea admisibilității acțiunii;
 - anularea, pe de o parte, a deciziei de punere în aplicare și, pe de altă parte, a avizului și a raportului de evaluare ale CHMP din 9 noiembrie 2017;
 - cu titlu subsidiar, anularea numai a deciziei de punere în aplicare;
 - obligarea Comisiei la plata cheltuielilor de judecată.
- 26 Comisia solicită Tribunalului:
- respingerea acțiunii ca fiind în parte inadmisibilă și, în orice caz, ca nefondată;
 - obligarea reclamantei la plata cheltuielilor de judecată.

În drept

Cu privire la admisibilitate

- 27 Comisia invocă inadmisibilitatea prezentei acțiuni în anulare în măsura în care este îndreptată împotriva avizului și a raportului de evaluare ale CHMP. Ea susține că, deși, în conformitate cu o jurisprudență constantă, aceste două acte fac parte integrantă din decizia de punere în aplicare, nu este mai puțin adevărat că ele constituie măsuri pregătitoare pentru această decizie. În duplica formulată, Comisia precizează că, deși, în replică, reclamanta pare să afirme că nu a avut niciodată intenția de a solicita anularea avizului și a raportului de evaluare ale CHMP în mod independent, o astfel de intenție nu reiese în mod clar din concluziile prezentate în cererea introductivă.
- 28 Reclamanta arată că Comisia nu contestă admisibilitatea prezentei acțiuni în măsura în care este îndreptată împotriva deciziei de punere în aplicare. Ea apreciază, în plus, că, contrar a ceea ce Comisia ar lăsa să se subînțeleagă, ea nu susține că avizul și raportul de evaluare ale CHMP trebuie „să facă obiectul unei acțiuni în anulare distincte și independente”. Din moment ce, în conformitate cu jurisprudența, avizul și raportul de evaluare ale CHMP fac parte integrantă din decizia de punere în aplicare, actul atacat ar fi compus din aceste trei acte.
- 29 Potrivit unei jurisprudențe constante, constituie acte atacabile în temeiul articolului 263 TFUE numai măsurile care stabilesc definitiv poziția instituției la sfârșitul acestei proceduri, cu excluderea „măsurilor intermediare al căror obiectiv este de a pregăti decizia finală” (Hotărârea din 11 noiembrie 1981, IBM/Comisia, 60/81, EU:C:1981:264, punctul 10; a se vedea de asemenea Hotărârea din 26 ianuarie 2010, Internationaler Hilfsfonds/Comisia, C-362/08 P, EU:C:2010:40, punctul 52 și jurisprudența citată, și Hotărârea din 15 martie 2017, Stichting Woonpunt și alții/Comisia, C-415/15 P, EU:C:2017:216, punctul 44 și jurisprudența citată).

- 30 Reiese de asemenea din jurisprudență că, în cadrul procedurii de examinare a unei cereri de AIP, avizul științific final – în speță avizul CHMP – constituie o măsură intermediară al cărei obiectiv este de a pregăti decizia care se pronunță cu privire la această cerere. Este vorba despre un act pregătitor care nu stabilește definitiv poziția Comisiei și care, prin urmare, nu este un act atacabil în sensul jurisprudenței citate la punctul 29 de mai sus (a se vedea în acest sens Hotărârea din 18 decembrie 2003, Olivieri/Comisia și EMEA, T-326/99, EU:T:2003:351, punctul 53).
- 31 Aceste considerații se aplică *mutatis mutandis* raportului de evaluare al CHMP, care face parte el însuși din avizul CHMP. Un aviz sau un raport de evaluare al CHMP nu poate fi considerat ca fiind actul definitiv, din moment ce nu are alt scop decât pregătirea proiectului de decizie a Comisiei, în conformitate cu articolul 10 alineatul (1) din Regulamentul nr. 726/2004, și a deciziei definitive a Comisiei, care trebuie adoptată în temeiul articolului 10 alineatul (2) din Regulamentul nr. 726/2004.
- 32 În plus, din jurisprudență rezultă că, în măsura în care o decizie confirmă pur și simplu avizul EMA, conținutul acestui aviz, ca de altfel și cel al raportului de evaluare care stă la baza acestuia, face parte integrantă din motivarea acestei decizii, în special în ceea ce privește evaluarea științifică a medicamentului în cauză (Hotărârea din 11 iunie 2015, Laboratoires CTRS/Comisia, T-452/14, nepublicată, EU:T:2015:373, punctul 60; a se vedea de asemenea în acest sens Hotărârea din 18 decembrie 2003, Olivieri/Comisia și EMEA, T-326/99, EU:T:2003:351, punctul 55).
- 33 În consecință, nici avizul CHMP, nici raportul de evaluare al acestuia, care sunt legate de decizia de punere în aplicare, nu pot face obiectul unei acțiuni în anulare distincte și independente. Astfel, concluziile în anularea avizului și a raportului CHMP sunt lipsite de conținut autonom și se confundă, în realitate, cu cele îndreptate împotriva deciziei de punere în aplicare.
- 34 Prin urmare, deși reclamanta a arătat în ședință că nu urmărea, prin prezenta acțiune, să solicite „în mod separat” anularea avizului și a raportului de evaluare ale CHMP, acțiunea în anulare trebuie declarată inadmisibilă în măsura în care este îndreptată împotriva avizului și a raportului de evaluare ale CHMP. În schimb, prezenta acțiune este admisibilă în măsura în care este îndreptată împotriva deciziei de punere în aplicare (denumită în continuare „decizia atacată”).
- 35 Odată făcute aceste precizări, va trebui să se țină seama, în cadrul aprecierii motivării și a temeiniciei deciziei atacate, de avizul și de raportul de evaluare ale CHMP. Astfel, în măsura în care această decizie confirmă pur și simplu avizul EMA, conținutul acestui aviz, ca de altfel și cel al raportului de evaluare care stă la baza acestuia, face parte integrantă din motivarea acestei decizii, în special în ceea ce privește evaluarea științifică a medicamentului în cauză.
- 36 În ceea ce privește versiunea exactă a raportului de evaluare care trebuie luată în considerare, chestiune dezbătută de părți, este vorba despre raportul CHMP din 9 noiembrie 2017.
- 37 Astfel, din moment ce, după cum enunță considerentul (23) al Regulamentului nr. 726/2004, „[r]esponsabilitatea exclusivă pentru pregătirea avizelor [EMA] privind toate aspectele referitoare la medicamentele de uz uman ar trebui să fie încredințată unui Comitet pentru medicamente de uz uman”, iar nu diferitor membri ai acestui comitet, nu se poate ține seama în principiu de „raportul de evaluare conex actualizat al coraportorilor privind motivele invocate în susținerea procedurilor de reexaminare” din 11 octombrie 2017, care, după cum susține reclamanta, ar fi fost distribuit tuturor membrilor CHMP la 5 noiembrie 2017 ca fiind „ultimul raport de evaluare”.
- 38 Astfel cum a arătat în mod întemeiat Comisia, acest raport este un document care menționează punctele de vedere ale coraportorilor și care a fost pregătit pentru a facilita dezbaterea științifică cu reclamanta, în cadrul organului colegial al CHMP. Acest document nu reflectă în niciun caz avizele definitive ale CHMP, în măsura în care acesta se exprimă prin intermediul unor avize sau al unor recomandări științifice adoptate prin consens sau cu majoritatea absolută a membrilor săi.

- 39 Cu toate acestea, deși rapoartele de evaluare intermediare elaborate în cadrul procedurii de evaluare, printre care figurează documentele elaborate de coraportori precum, în speță, „raportul de evaluare conex actualizat” din 11 octombrie 2017 elaborat în cadrul procedurii de reexaminare, trebuie să se distingă de raportul de evaluare definitiv al CHMP, nu se poate exclude de la început faptul că aceste documente intermediare sunt în măsură să lămurească Tribunalul cu privire la anumite aspecte. Aceste documente pot fi luate în considerare în special pentru a stabili dacă concluziile științifice reținute în definitiv de CHMP în cadrul procedurii de examinare a cererii de AIP menționate în speță nu sunt afectate de nemotivare sau de erori vădite de apreciere.

Cu privire la fond

- 40 În susținerea acțiunii formulate, reclamanta invocă cinci motive. Primul motiv se întemeiază pe faptul că evaluarea riscului potențialului aritmogen al iloperidonei este afectată de nemotivare, de o eroare vădită de apreciere și de o încălcare a principiului egalității de tratament. Al doilea motiv se întemeiază pe faptul că evaluarea măsurilor de minimizare a riscurilor (denumite în continuare „MMR”) propuse pentru iloperidonă este afectată de nemotivare, de o eroare vădită de apreciere, precum și de o încălcare a principiului proporționalității, prevăzut la articolul 5 alineatele (1) și (4) TUE, și a principiului egalității de tratament. Al treilea motiv se întemeiază pe faptul că evaluarea efectelor întârziate ale iloperidonei este afectată de nemotivare și de o încălcare a principiului proporționalității. Al patrulea motiv se întemeiază pe faptul că cerința de identificare a unei populații pentru care iloperidona ar avea efecte superioare altor produse încalcă principiile atribuirii și proporționalității [prevăzute la articolul 5 alineatele (1)-(3) TUE], la articolul 12 și la articolul 81 alineatul (2) din Regulamentul nr. 726/2004, precum și principiul egalității de tratament. Al cincilea și ultimul motiv se întemeiază pe faptul că evaluarea globală a raportului beneficiu-risc al iloperidonei este afectată de o insuficiență a motivării și, în orice caz, este vădit eronată.

Considerații introductive cu privire la natura și la întinderea controlului jurisdicțional

- 41 În speță, este oportun să se formuleze, cu titlu introductiv, o serie de considerații generale cu privire, în primul rând, la procedura centralizată de AIP a medicamentelor de uz uman (astfel cum este reglementată în special de Regulamentul nr. 726/2004) și, în al doilea rând, la natura, precum și la întinderea controlului pe care Tribunalul este invitat să îl efectueze atunci când un solicitant de AIP contestă concluziile științifice care au determinat organele competente să propună refuzarea AIP.

– *Mențiuni cu privire la caracteristicile principale ale procedurii centralizate de AIP a medicamentelor astfel cum este reglementată de Regulamentul nr. 726/2004*

- 42 Din expunerea de motive a Regulamentului nr. 726/2004 [a se vedea în special considerentul (19)] reiese că procedura de autorizare centralizată a medicamentelor pe care o prevede se bazează pe o evaluare științifică, efectuată de EMA, la cele mai înalte standarde, a calității, a siguranței și a eficienței medicamentelor. Astfel, unul dintre obiectivele principale ale regimului de autorizare prevăzut de această reglementare este de a garanta că pacienților nu li se administrează medicamente al căror raport beneficiu-risc este negativ. În această privință, în conformitate cu articolul 6 alineatul (1) 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), astfel cum a fost modificată prin Directiva 2012/26/UE a Parlamentului European și a Consiliului din 25 octombrie 2012 de modificare a Directivei 2001/83 în ceea ce privește farmacovigilența (JO 2012, L 299, p. 1), „niciun medicament nu poate fi introdus pe piața unui stat membru dacă autoritățile competente din respectivul stat membru nu au acordat o autorizație de comercializare în conformitate cu [această] directivă sau dacă nu a fost acordată o autorizație în conformitate cu Regulamentul [...] nr. 726/2004 coroborat cu Regulamentul (CE) nr. 1901/2006 [al Parlamentului European și al Consiliului din 12 decembrie 2006 privind medicamentele de uz

pediatric și de modificare a Regulamentului (CEE) nr. 1768/92, a Directivei 2001/20/CE, a Directivei 2001/83/CE și a Regulamentului (CE) nr. 726/2004 (JO 2006, L 378, p. 1, Ediție specială, 13/vol. 58, p. 83)]”.

- 43 Din coroborarea articolului 1 punctul 28a și a articolului 26 din Directiva 2001/83, precum și a articolului 12 din Regulamentul nr. 726/2004, citit în lumina considerentului (14) al regulamentului menționat, rezultă că se refuză acordarea AIP în cazul în care, după verificarea datelor și a documentelor relevante, devine clar, printre altele, că raportul beneficii/riscuri al medicamentului în cauză nu este considerat a fi favorabil. În această privință, este vorba despre evaluarea efectelor terapeutice pozitive ale medicamentului în cauză în raport cu riscurile legate de folosirea sa, și anume orice risc pentru sănătatea pacienților sau sănătatea publică, legat de calitatea, siguranța sau eficiența medicamentului (a se vedea articolul 1 punctul 28 din Directiva 2001/83).
- 44 În acest context, sarcina probei faptului că sunt îndeplinite condițiile de autorizare a unui medicament revine solicitantului care trebuie, printre altele, să furnizeze date științifice pentru a dovedi siguranța și eficiența medicamentului (a se vedea în acest sens 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 187 și 188). În această privință, articolul 12 alineatul (1) din Regulamentul nr. 726/2004 prevede în mod expres că AIP este refuzată în cazul în care, după verificarea informațiilor și a documentelor înaintate în conformitate cu articolul 6 din regulamentul menționat, se dovedește că solicitantul nu a demonstrat în mod adecvat sau suficient calitatea, siguranța sau eficiența medicamentului de uz uman. Cu alte cuvinte, nu autoritatea responsabilă de examinarea AIP este cea care trebuie să dovedească faptul că un produs nu este sigur, ci solicitantul AIP este cel care trebuie să demonstreze că medicamentul în discuție prezintă un raport beneficiu-risc favorabil.
- 45 În plus, decizia de a acorda sau nu o AIP, care trebuie să se întemeieze pe un standard ridicat de protecție a sănătății publice, trebuie să fie adoptată având în vedere numai criteriile de siguranță, eficiență și inocuitate care decurg din dispozițiile aplicabile ale dreptului Uniunii. Deși nu se poate exclude posibilitatea solicitantului unei AIP de a se baza pe date pre- și post-comercializare referitoare la țări terțe, nu se poate deduce, în mod absolut, un argument din împrejurarea că o AIP a fost acordată în aceste țări (a se vedea prin analogie, în ceea ce privește obținerea statutului de produs medicamentos orfan, Hotărârea din 9 septembrie 2010, *Now Pharm/Comisia*, T-74/08, EU:T:2010:376, punctul 57).
- 46 În această privință, trebuie subliniat că, asemenea condițiilor materiale de suspendare sau de retragere a unei AIP, condițiile de acordare a unei AIP trebuie interpretate conform principiului general rezultat din jurisprudență, potrivit căruia trebuie să se recunoască în mod incontestabil protecției sănătății publice o importanță preponderentă în raport cu considerațiile economice (a se vedea Hotărârea din 19 aprilie 2012, *Artegodan/Comisia*, C-221/10 P, EU:C:2012:216, punctul 99 și jurisprudența citată). În plus, principiul precauției, care constituie un principiu general al dreptului Uniunii, abilitază în special Comisia să se limiteze la a stabili că există indicii serioase și concludente care permit în mod rezonabil să existe îndoieli cu privire la inocuitatea medicamentului în cauză sau chiar cu privire la existența unui raport beneficiu-risc favorabil (a se vedea prin analogie, în ceea ce privește deciziile de suspendare, de retragere sau de modificare a unei AIP, Hotărârea din 3 decembrie 2015, *PP Nature-Balance Lizenz/Comisia*, C-82/15 P, nepublicată, EU:C:2015:796, punctul 23 și jurisprudența citată).
- 47 Concret, astfel cum părțile sunt de acord să recunoască, procesul de evaluare a oricărei cereri de AIP se întemeiază pe mai multe etape de aprecieri și de dezbateri științifice cu solicitantul AIP. Astfel, într-o primă etapă, datele prezentate în cerere sunt evaluate în paralel de două echipe independente (echipele de coraportori), care prezintă primele lor concluzii și recomandări. Acestea din urmă fac obiectul unei prime evaluări științifice de către CHMP. În urma acestei prime evaluări, CHMP inițiază, într-o a doua etapă, o discuție cu solicitantul în legătură cu evaluarea generală, subliniind eventualele lacune privind datele și analiza prezentate și, dacă este cazul, recurgând la una sau la mai

multe cereri de informații înainte de a formula o concluzie definitivă. Astfel, concluzia definitivă referitoare la o cerere de AIP nu este adoptată decât după mai multe runde de discuții, în cursul cărora sunt elaborate mai multe documente intermediare, printre care pot figura rapoartele anumitor raportori. Aceste documente intermediare nu reflectă decât stadiul evaluării într-o anumită etapă. Odată ce CHMP este mulțumit de evaluare, aceste rapoarte fac obiectul unei examinări critice de către evaluatori *inter pares* la nivelul comitetului și sunt modificate în funcție de rezultatele dezbaterilor comitetului.

- 48 În cadrul acestui proces de evaluare, „responsabilitatea exclusivă” pentru pregătirea avizelor EMA privind toate aspectele referitoare la medicamentele de uz uman este încredințată CHMP [a se vedea considerentul (23) și articolul 5 alineatul (2) din Regulamentul nr. 726/2004]. Pe cale de consecință, documentele eventual redactate de coraportori – în speță în special raportul de evaluare conex din 11 octombrie 2017 (distribuit tuturor membrilor CHMP la 5 noiembrie 2017) la care reclamanta intenționează, în parte, să se refere – trebuie să se distingă de raportul de evaluare final al CHMP pe care se întemeiază decizia atacată.

– *Cu privire la întinderea și la domeniul de aplicare ale controlului jurisdicțional*

- 49 Se impun precizări și cu privire la întinderea și la domeniul de aplicare ale controlului jurisdicțional care fac în speță obiectul dezbaterilor între părți. Astfel, reclamanta susține, în replica formulată, că, prin propunerea unei interpretări excesiv de restrictive a întinderii controlului jurisdicțional, Comisia încearcă „o strategie de opacifiere” destinată să convingă Tribunalul să nu examineze temeinicia motivelor invocate și să îl împiedice pe acesta să abordeze mai multe chestiuni fundamentale referitoare la compatibilitatea deciziei atacate cu dreptul Uniunii. Or, din jurisprudență ar reieși că instanța Uniunii este în măsură să aprecieze legalitatea evaluării științifice efectuate de CHMP (a se vedea în acest sens Hotărârea din 7 martie 2013, Acino/Comisia, T-539/10, nepublicată, EU:T:2013:110, punctul 92 și jurisprudența citată) și, dacă este cazul, să verifice dacă neregularitatea acestei evaluări constituie o încălcare a unor norme fundamentale de procedură care afectează legalitatea deciziei Comisiei (a se vedea în acest sens 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, punctul 197).
- 50 În această privință, potrivit jurisprudenței, trebuie, în principiu, să se distingă controlul pe care instanța Uniunii poate fi chemată să îl efectueze, pe de o parte, cu privire la legalitatea externă a avizului științific al CHMP și, pe de altă parte, cu privire la exercitarea de către Comisie a puterii sale de apreciere (a se vedea în acest sens Hotărârea din 7 martie 2013, Acino/Comisia, T-539/10, nepublicată, EU:T:2013:110, punctul 92, și Hotărârea din 11 decembrie 2014, PP Nature-Balance Lizenz/Comisia, T-189/13, nepublicată, EU:T:2014:1056, punctul 33; a se vedea de asemenea în acest sens și prin analogie 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, punctul 199).
- 51 În ceea ce privește exercitarea, de către Comisie, a puterii sale de apreciere, trebuie amintit că dintr-o jurisprudență consacrată reiese că, având în vedere că autoritățile Uniunii dispun de o largă putere de apreciere, în special în ceea ce privește aprecierea unor elemente de fapt de ordin științific și tehnic deosebit de complexe pentru a determina natura și întinderea măsurilor pe care le adoptă, controlul instanțelor Uniunii trebuie să se limiteze la a examina dacă exercitarea unei astfel de competențe nu este afectată de o eroare vădită sau de un abuz de putere ori dacă aceste autorități nu au depășit în mod vădit limitele puterii lor de apreciere. Într-un asemenea context, instanța Uniunii nu poate să substituie prin aprecierea sa cu privire la elementele de fapt de ordin științific și tehnic pe cea a autorităților Uniunii, care sunt singurele cărora Tratatul FUE le-a încredințat această sarcină (a se vedea în acest sens Hotărârea din 21 iulie 2011, Etimine, C-15/10, EU:C:2011:504, punctul 60, Hotărârea din 30 aprilie 2015, Polynt și Sitre/ECHA, T-134/13, nepublicată, EU:T:2015:254, punctul 52, și Hotărârea din 11 mai 2017, Deza/ECHA, T-115/15, EU:T:2017:329, punctul 163).

- 52 Trebuie precizat că marja de apreciere de care dispun autoritățile Uniunii și care presupune un control jurisdicțional limitat al modului în care este exercitată nu privește exclusiv natura și sfera de aplicare ale dispozițiilor care trebuie adoptate, ci se aplică, într-o anumită măsură, și în ceea ce privește constatarea datelor de bază. Totuși, un astfel de control jurisdicțional, chiar dacă are o întindere limitată, necesită ca autoritățile Uniunii autoare ale actului în cauză să fie în măsură să demonstreze în fața instanței Uniunii că actul a fost adoptat prin exercitarea efectivă a puterii lor de apreciere, care presupune că au fost luate în considerare toate elementele și circumstanțele pertinente ale situației pe care acest act a urmărit să o reglementeze (a se vedea Hotărârea din 8 iulie 2010, Afton Chemical, C-343/09, EU:C:2010:419, punctele 33 și 34 și jurisprudența citată, Hotărârea din 30 aprilie 2015, Polynt și Sitre/ECHA, T-134/13, nepublicată, EU:T:2015:254, punctul 53, și Hotărârea din 11 mai 2017, Deza/ECHA, T-115/15, EU:T:2017:329, punctul 164).
- 53 În ceea ce privește controlul jurisdicțional al avizului CHMP – și, prin extensie, al raportului de evaluare al acestuia –, Tribunalul nu poate substitui aprecierea CHMP cu propria apreciere. Astfel, controlul jurisdicțional se exercită numai cu privire la legalitatea funcționării comitetului, precum și cu privire la coerența internă și la motivarea avizului său. Sub acest din urmă aspect, trebuie să se verifice dacă aceste acte conțin o motivare care permite să se aprecieze considerațiile pe care sunt întemeiate și dacă stabilesc o legătură clară între constatările medicale sau științifice și concluziile pe care le cuprind (a se vedea în acest sens Hotărârea din 7 martie 2013, Acino/Comisia, T-539/10, nepublicată, EU:T:2013:110, punctul 93, și Hotărârea din 5 decembrie 2018, Bristol-Myers Squibb Pharma/Comisia și EMA, T-329/16, nepublicată, EU:T:2018:878, punctul 99; a se vedea de asemenea în acest sens și prin analogie 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).
- 54 Cu toate acestea, trebuie să se constate că, în speță, Comisia nu s-a îndepărtat de avizul CHMP, conținutul acestui aviz, la fel ca cel al raportului de evaluare care stă la baza acestuia, făcând parte integrantă din motivarea acestei decizii, în special în ceea ce privește evaluarea științifică a medicamentului în cauză (a se vedea punctele 16 și 35 de mai sus). Astfel, Comisia și-a însușit constatările exprimate în acest aviz. Prin urmare, trebuie să se considere că controlul jurisdicțional care revine Tribunalului, în special cel al erorii vădite de apreciere, trebuie să se exercite cu privire la ansamblul considerațiilor cuprinse în acest aviz și în raportul de evaluare sus-menționat (a se vedea în acest sens Hotărârea din 5 decembrie 2018, Bristol-Myers Squibb Pharma/Comisia și EMA, T-329/16, nepublicată, EU:T:2018:878, punctul 98).

Cu privire la primul motiv, întemeiat pe faptul că evaluarea riscului potențialului aritmogen al iloperidonei este afectată de nemotivare, de o eroare vădită de apreciere și de o încălcare a principiului egalității de tratament

- 55 Prin intermediul primului motiv, reclamanta susține în esență că decizia atacată este afectată de nemotivare, de erori vădite de apreciere și de o încălcare a principiului egalității de tratament în ceea ce privește evaluarea riscurilor legate de potențialul aritmogen al iloperidonei care provine din prelungirea intervalului QT, o modificare a activității electrice a inimii (denumit în continuare „intervalul QT”), care poate, în anumite împrejurări, să cauzeze o anomalie cu potențial letal a ritmului cardiac.
- 56 În primul rând, reclamanta susține că evaluarea riscului potențialului aritmogen efectuată în speță s-ar îndepărta de la liniile directe în vigoare, în special orientările furnizate în evaluarea clinică a riscului de prelungire a intervalului QT/QTc și a efectului pro-aritmogenic asociat medicamentelor care nu sunt antiaritmice (CHMP/ICH/2/04, *note for guidance on the clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs*, denumite în continuare „Orientările QT”), care definesc parametrii relevanți pentru evaluarea riscurilor asociate medicamentelor care pot provoca o prelungire a intervalului QT. În special, îndepărtându-se în același

timp de la concluziile din raportul de evaluare conex din 11 octombrie 2017, CHMP ar fi omis, pe de o parte, să explice de ce datele și calculele furnizate de reclamantă au fost considerate nerelevante și, pe de altă parte, să țină seama de experiența dobândită după introducerea pe piață a iloperidonei.

- 57 În al doilea rând, reclamanta apreciază că această evaluare a riscurilor nu este conformă cu practica actuală a EMA și, pe cale de consecință, încalcă principiul egalității de tratament. Reclamanta arată în special că, contrar abordării reținute în cadrul evaluării altor produse destinate de asemenea tratamentului schizofreniei, și anume lurasidona și cisaprida, CHMP a refuzat să ia în considerare numeroasele date ulterioare introducerii pe piață pe care le-a furnizat și în special experiențele pozitive dobândite pentru iloperidonă pe alte piețe, chiar ținând seama de o rată mare de „subraportare”.
- 58 În al treilea rând, reclamanta arată că, din moment ce CHMP a omis să indice motivele pentru care s-a îndepărtat de la datele prezentate de reclamantă cu privire la cele două aspecte menționate la punctul 56 de mai sus, concluziile CHMP ar trebui să fie considerate insuficient motivate și, în orice caz, vădit eronate. În acest context, reclamanta precizează că, în lipsa unei motivări convingătoare, ea nu poate decât să presupună că decizia de refuz în discuție în speță a fost motivată, pe de o parte, prin afirmația nedovedită a grupului științific consultativ din octombrie 2017, bazată pe opinia personală a unuia dintre membrii săi, potrivit căreia iloperidona a provocat un număr „foarte mare” de decese subite și neașteptate și, pe de altă parte, prin participarea la acest grup a unui expert care exercita funcția de consultant pentru un produs concurent iloperidonei.
- 59 Comisia solicită respingerea primului motiv, care, în opinia sa, tinde mai mult să menționeze un dezacord cu concluziile științifice care stau la baza deciziei atacate decât să pună în discuție o nemotivare.

– *Cu privire la respectarea obligației de motivare*

- 60 Potrivit unei jurisprudențe consacrate, motivarea impusă la articolul 296 al doilea paragraf TFUE trebuie să fie adaptată naturii actului în cauză și trebuie să menționeze în mod clar și neechivoc raționamentul instituției care a emis actul, astfel încât să dea posibilitatea persoanelor interesate să ia cunoștință de temeiurile măsurii luate, iar instanței competente să își exercite controlul. Cerința motivării trebuie apreciată în funcție de toate împrejurările din cauză, în special de conținutul actului, de natura motivelor invocate și de interesul de a primi explicații pe care îl pot avea destinatarii sau alte persoane vizate în mod direct și individual de actul respectiv. Nu este obligatoriu ca motivarea să specifice toate elementele de fapt și de drept pertinente, în măsura în care problema dacă motivarea unui act respectă condițiile impuse de articolul 296 TFUE trebuie să fie apreciată nu numai prin prisma modului de redactare, ci și în funcție de contextul său, precum și de ansamblul normelor juridice care reglementează materia respectivă (a se vedea Hotărârea din 2 aprilie 1998, Comisia/Sytraval și Brink’s France, C-367/95 P, EU:C:1998:154, punctul 63 și jurisprudența citată, și Hotărârea din 28 martie 2017, Rosneft, C-72/15, EU:C:2017:236, punctul 122 și jurisprudența citată).
- 61 Mai precis, în ceea ce privește deciziile care se pronunță cu privire la o AIP, articolul 81 alineatul (1) din Regulamentul nr. 726/2004, potrivit căruia toate deciziile de a acorda, a refuza, a modifica, a suspenda, a retrage sau a revoca o AIP specifică în detaliu motivele pe care se întemeiază, nu face decât să amintească în mod explicit obligația generală de motivare prevăzută la articolul 296 al doilea paragraf TFUE (a se vedea în acest sens Hotărârea din 10 aprilie 2014, Acino/Comisia, C-269/13 P, EU:C:2014:255, punctele 121 și 122).

- 62 În speță, refuzul de a acorda AIP în litigiu a fost decis pe baza raportului de evaluare al CHMP și a avizului CHMP (acesta din urmă fiind reluat în anexa I la decizia atacată sub titlul „Concluzii științifice și motive pentru refuz prezentate de EMA”), care, astfel cum s-a amintit în dezvoltările introductive reluate mai sus (a se vedea în special punctul 32 de mai sus), fac parte integrantă din această decizie.
- 63 Or, din aceste acte reiese că au fost expuse în mod clar motivele științifice, astfel cum sunt examinate pe mai multe zeci de pagini, pentru care s-a considerat că iloperidona prezintă, având în vedere în special potențialul său aritmogen, riscuri pentru siguranța pacienților. CHMP a concluzionat printre altele în raportul său de evaluare că, din datele care îi fuseseră prezentate, reieșea că, în pofida MMR-urilor propuse, acest medicament cauzează o prelungire a intervalului QT, care se poate dovedi, în anumite situații, fatală pentru pacient.
- 64 Avizul CHMP indică, la rândul său, printre motivele de refuz al AIP, următoarele:
- „Având în vedere toate datele non-clinice și clinice disponibile (inclusiv studiul detaliat QTc, programul global de studii clinice și cazurile de deces cardiac/subit inexplicabil din trialurile clinice și ulterioare introducerii pe piață), iloperidona are un potențial aritmogen substanțial și legat de expunere. Nu se consideră că [MMR] propuse ar aborda în mod adecvat riscurile identificate în acest caz specific. Din acest motiv, siguranța iloperidonei nu a fost demonstrată suficient.”
- 65 În mod global, avizul și raportul de evaluare ale CHMP indică în mod precis motivele pe care se întemeiază decizia atacată. Acestea menționează printre altele în mod clar și neechivoc raționamentul instituției care a emis actul, astfel încât să dea posibilitatea reclamantei să ia cunoștință de temeiurile măsurii luate, iar Tribunalului să își exercite controlul. De altfel, trebuie să se constate că problema potențialului aritmogen al iloperidonei a fost, în speță, în centrul preocupărilor exprimate de CHMP cu privire la siguranța acestei substanțe, atât în primul său aviz datat 20 iulie 2017, cât și în raportul de evaluare final din 9 noiembrie 2017 (elaborat în cadrul procedurii de reexaminare ulterioare cererii reclamantei). CHMP a considerat printre altele că, în pofida MMR-urilor propuse, inclusiv cele prezentate în stadiul reexaminării cererii de AIP, riscul de prelungire a intervalului QT rămânea semnificativ. În special, CHMP a avut un motiv de îngrijorare și referitor la faptul că această substanță este metabolizată în organism cu ajutorul unor enzime hepatice, a căror activitate este redusă la anumiți pacienți și din cauza altor medicamente. Întrucât importanța acestui risc a fost considerată superioară beneficiului scontat, CHMP a confirmat avizul său negativ pentru AIP-ul iloperidonei.
- 66 Prin urmare, trebuie să se considere că avizul și raportul de evaluare ale CHMP pe care se întemeiază decizia atacată nu sunt afectate de nemotivare, în măsura în care au dat posibilitatea persoanelor interesate să ia cunoștință de temeiurile măsurii luate, iar Tribunalului să își exercite controlul.
- 67 Prin urmare, reiese că, prin argumentația sa, reclamanta intenționează în realitate să denunțe faptul că concluziile științifice reținute de CHMP sunt vădit eronate și că acestea încalcă principiul egalității de tratament.
- 68 Acestea sunt precizările introductive în lumina cărora trebuie analizate diversele critici ale reclamantei.
- *Cu privire la afirmația potrivit căreia evaluarea riscurilor prezentate de iloperidonă nu este conformă cu liniile directoare referitoare la prelungirea intervalului QT/QTc*
- 69 Reclamanta susține că CHMP nu a respectat liniile directoare aplicabile și mai precis Orientările QT în cadrul evaluării siguranței iloperidonei.

- 70 Cu titlu introductiv, trebuie să se arate că organele responsabile printre altele cu soluționarea cererilor de AIP, printre care figurează EMA, pot fi chemate să elaboreze orientări destinate nu numai să ghideze această soluționare, ci și să informeze, din motive de transparență și de previzibilitate, solicitanții cu privire la parametrii de care se va ține seama în vederea evaluării datelor științifice și tehnice pe care trebuie să le furnizeze în susținerea cererii lor.
- 71 Deși aceste „orientări” sau „linii directoare” nu sunt obligatorii din punct de vedere juridic, ele pot fi luate în considerare într-o anumită măsură în cadrul aprecierii raportului beneficiu-risc al unui medicament cu titlu de informații suplimentare (a se vedea prin analogie Hotărârea din 16 octombrie 2003, AstraZeneca, C-223/01, EU:C:2003:546, punctul 28). Aceasta este situația în special atunci când, precum în prezenta cauză, sunt în joc probleme complexe din punct de vedere tehnic și științific.
- 72 În ceea ce privește Orientările QT, despre care este vorba în mod precis în speță, rațiunea lor de a fi rezidă în constatarea, amintită în introducerea acestora, potrivit căreia anumite medicamente au ca reacție adversă întârzierea repolarizării cardiace – fenomen care poate fi observat printr-o prelungire a ceea ce este desemnat în mod obișnuit ca fiind intervalul QT pe electrocardiograma de suprafață (denumită în continuare „ECG”) – și, în definitiv, crearea unor condiții propice unor fenomene de moarte subită.
- 73 Nu se contestă în speță că potențialul aritmogen al unei substanțe, care poate fi identificat ca urmare a unei prelungiri semnificative a intervalului QT/QTc, constituie un risc de o gravitate evidentă, căruia trebuie să i se acorde o importanță deosebită în cadrul evaluării medicamentelor înainte de introducerea lor pe piață. Punctul 5.1 din Orientările QT precizează, în acest sens, că „[o] prelungire semnificativă a intervalului QT/QTc, cu sau fără aritmii documentate, ar putea justifica neaprobarea unui medicament sau oprirea dezvoltării sale clinice, în special în cazul în care medicamentul nu aduce niciun avantaj evident în raport cu alt tratament disponibil și în cazul în care acest tratament pare să fie adecvat pentru majoritatea pacienților”.
- 74 În speță, prin argumentația sa, reclamanta intenționează în esență să critice neluarea în considerare a Orientărilor QT în ceea ce privește trei aspecte, și anume definirea scenariului celui mai nefavorabil, luarea în considerare a datelor relevante și pragurile care trebuie reținute în cadrul evaluării siguranței medicamentelor.
- 75 În primul rând, în ceea ce privește luarea în considerare în speță a „scenariului celui mai nefavorabil” (worst case scenario), Orientările QT precizează printre altele că „este important să se definească «scenariul cel mai nefavorabil» pentru medicamentele care au manifestat efecte asupra intervalului QT/QTc în cadrul unei evaluări a riscurilor (și anume intervalul QT/QTc măsurat la populația de pacienți vizată la momentul efectului maxim al medicamentului și în condițiile concentrațiilor sanguine celor mai ridicate care pot fi atinse în timpul terapiei)”.
- 76 Or, fără a săvârși o eroare vădită de apreciere, CHMP a reținut că, în cadrul evaluării riscurilor prezentate de iloperidonă, scenariul cel mai nefavorabil privea pacienții cărora li s-au prescris și medicamente care inhibă ușor principalele căi metabolice ale iloperidonei. Astfel cum a explicat Comisia în înscrisurile sale, este recunoscut că potențialul aritmogen al iloperidonei crește în funcție de nivelul de concentrație în sânge al acestei substanțe. Cu alte cuvinte, cu cât este mai lentă rata de metabolizare a iloperidonei, cu atât este mai ridicată expunerea pacientului la această substanță și, prin urmare, cu atât este mai mare riscul implicat.
- 77 Contrar susținerilor reclamantei, pentru a ajunge la această concluzie, CHMP nu s-a limitat la a raționa în mod teoretic, ci a ținut seama de toate datele care îi fuseseră aduse la cunoștință și în special de datele științifice clinice și non-clinice care îi fuseseră prezentate (a se vedea punctele 81-88 de mai jos).

- 78 În plus, în orice caz, deși definirea scenariului celui mai nefavorabil are, potrivit Orientărilor QT, o anumită importanță în cadrul evaluării riscurilor prezentate de medicamentele care cauzează o prelungire a intervalului QT, se pare că, în speță, CHMP a concluzionat că raportul beneficiu-risc al iloperidonei este negativ oricare ar fi populația luată în considerare, în măsura în care este delicat, pe plan științific, să se identifice *a priori* o populație pentru care metabolizarea iloperidonei este redusă.
- 79 Astfel, invitată în ședință să furnizeze explicații cu privire la importanța și la conținutul definiției „scenariului celui mai nefavorabil”, Comisia a explicat, fără să fie contrazisă cu privire la acest aspect, că era deosebit de dificil – dacă nu imposibil – să se definească *a priori* factorii inhibitori ai metabolizării iloperidonei, întrucât erau numeroși și imprevizibili. Ea a arătat printre altele că utilizarea concomitentă a unor produse de consum curent sau răspândit (precum, de exemplu, mușetelul, lemnul dulce sau chiar vitamina D) putea fi de natură să încetinească metabolizarea iloperidonei – și astfel să expună persoanele în cauză la riscurile pe care le prezintă această substanță pe plan cardiac – chiar și pentru pacienții care puteau în principiu, având în vedere profilul lor genetic, să metabolizeze rapid această substanță.
- 80 Rezultă nu numai că definiția subpopulației pentru care riscul prezentat de iloperidonă ar fi crescut nu este afectată de o eroare vădită de apreciere, ci și că, în plus, în orice caz, CHMP a reținut că riscul menționat exista indiferent de populația sau de scenariul avut în vedere.
- 81 În al doilea rând, în ceea ce privește elementele de care CHMP a ținut seama, pentru a reține potențialul aritmogen al iloperidonei, acestea constau, după cum menționează avizul CHMP, în patru surse de date. Astfel, CHMP s-a referit la „toate datele non-clinice și clinice disponibile (inclusiv studiul detaliat QTc, [la] programul global de studii clinice și [la] cazurile de deces cardiac/subit inexplicabil din trialurile clinice și ulterioare introducerii pe piață)”.
- 82 Mai întâi, în ceea ce privește datele preclinice, CHMP a arătat următoarele:
- „Iloperidona și metabolitul P88 prezintă o afinitate mai ridicată pentru canalul hERG decât ceilalți agenți antipsihotici, precum și o durată potențială de acțiune prelungită, în funcție de concentrație, în fibrele Purkinje la câine. Deși nu s-a observat niciun efect asupra ECG în studiile pe câine, se consideră că iloperidona prezintă riscuri ridicate de a cauza torsada vârfurilor, ceea ce reprezintă un risc de siguranță major pentru pacienți.”
- 83 În continuare, în ceea ce privește studiul complet consacrat intervalului QTc, raportul de evaluare al CHMP precizează următoarele:
- „Se consideră că studiul complet 2328 consacrat intervalului QTc demonstrează existența unei prelungiri considerabile a intervalului QT. Pacienții au fost selecționați în mod aleatoriu pentru a primi iloperidonă (ILO) 8 mg de două ori pe zi, ILO 12 mg de două ori pe zi (doza terapeutică maximă recomandată), ILO 24 mg o dată pe zi, ziprasidonă 80 mg de două ori pe zi (martor pozitiv) sau quetiapină 375 mg de două ori pe zi (martor negativ) în lipsa (perioada 1) și în prezența unei inhibiții metabolice simple (perioada 2) și duble (2D 6 & 3A 4 – perioada 3). Faptul că niciun subiect din acest studiu nu a prezentat o valoare a intervalului QT sau QTc mai mare de 500 ms nu este în mod necesar liniștitor, dat fiind că este vorba despre un grup de subiecți care nu au niciun factor de risc și care aveau un interval QT inițial normal și că numărul de subiecți care au participat la test (aproximativ 30 de persoane pe grup) era scăzut. Observarea unei modificări a valorii intervalului QTc mai mari de 60 ms la Tmax la șapte subiecți din grupurile de tratament cu iloperidonă dovedește existența unui risc potențial major pentru siguranță. Trebuie de asemenea să se observe, în ceea ce privește același studiu, că din 94 de pacienți expuși la iloperidonă la diferite doze fără inhibiție metabolică (perioada 1 a tratamentului) din populația cu intervalul QTc secundar, 43 și, respectiv, 2 pacienți au dezvoltat o prelungire a intervalului QTcF mai mare de 30 și de 60 ms.”

- 84 În plus, în ceea ce privește programul clinic global, raportul de evaluare al CHMP menționează următoarele constatări:

„În ceea ce privește datele clinice privind siguranța, grupul «siguranță» 1, 4,5 % din pacienții tratați cu iloperidonă, indiferent de doză (4-24 mg/zi), au prezentat o prelungire mai mare de 60 ms la un moment dat în cadrul studiilor clinice. În grupul «ziprasidonă» (160 mg/zi), acest procent era de 1,6 %.

3 pacienți au prezentat la un moment dat un interval QTcF mai mare de 500 ms (grup care a primit 10-16 mg/zi de iloperidonă). Acest rezultat nu a fost observat în grupul «ziprasidonă», chiar dacă mai puțini pacienți au fost expuși la acest medicament.

[...]

Mai multe decese au survenit în grupul «iloperidonă» decât în toate celelalte grupuri; în plus, 6 dintre aceste decese ar putea fi legate de o prelungire a intervalului QT (aritmie, stop cardiac subit și moarte subită). Dat fiind că 4 423 de pacienți au fost expuși la iloperidonă în cursul programului de studii clinice, 0,14 % din ansamblul pacienților au fost victimele unei morți subite sau ale unui deces legat de un eveniment cardiac, și anume un număr care exprimă victimele din 714. Cu alte cuvinte, din 714 pacienți tratați cu iloperidonă, unul va fi victima unei morți subite sau a unui deces de origine cardiacă.”

- 85 Din ansamblul acestor date rezultă că, contrar afirmațiilor reclamantei, s-a stabilit că iloperidona poate cauza un risc de prelungire a intervalului QT mai mare de 30 ms – iar nu un risc mediu cuprins între 5 și 30 ms –, ceea ce este de natură să expună pacienții la riscuri de torsadă a vârfulor sau de moarte subită.

- 86 În sfârșit, în ceea ce privește datele post-comercializare și în special cazurile de deces cardiac sau subit inexplicabil care au fost înregistrate în Statele Unite, trebuie amintit că raportul de evaluare al CHMP arată următoarele:

„La 24 august 2016, 33 de decese în total fuseseră înregistrate în baza de date globală americană Vanda de supraveghere post-comercializare. 3 pacienți au murit în somn, 6 au fost victimele unei morți subite, 6 au decedat ca urmare a unor probleme cardiace. Celelalte decese au fost cauzate de o sinucidere (6), de motive necunoscute (7), de alte motive (2) și de o embolie pulmonară (3).”

- 87 Chiar presupunând, *quod non*, astfel cum susține reclamanta în replica formulată, că numărul de decese cardiace înregistrate în Statele Unite nu poate fi considerat „alarmant”, CHMP putea, fără să depășească limitele marjei de apreciere care îi este conferită în cadrul evaluării datelor științifice care îi sunt prezentate, să considere că acesta constituia un indiciu al potențialului pro-aritmic al iloperidonei și, astfel, al riscului pe care îl prezintă această substanță în materie de siguranță.

- 88 Faptul că riscul identificat este „potențial” justifică formularea unui aviz negativ de către CHMP. Contrar susținerilor reclamantei, nu se poate solicita CHMP să demonstreze existența unui „risc real semnificativ” precum o creștere notabilă a mortalității cardiace.

- 89 Având în vedere toate aceste date și considerații, percepute în ansamblul lor, reiese că, fără a săvârși o eroare vădită de apreciere și în concordanță cu constatările medicale și științifice pe care le-a făcut, CHMP a ajuns la concluzia că există o populație de pacienți pe care un tratament cu iloperidonă ar expune-o la riscuri de siguranță reale și inacceptabile.

- 90 În al treilea rând, în ceea ce privește temeinicia afirmației reclamantei potrivit căreia riscurile de prelungire a intervalului QT asociat iloperidonei nu atingeau „pragurile de îngrijorare” definite în Orientările QT, trebuie să se arate că aceste orientări prevăd că, „[d]eși prelungiri ale intervalului

QT/QTc mai mari de 500 ms sau mai mari de 60 ms în raport cu valoarea de referință sunt frecvent utilizate ca praguri pentru oprirea potențială a unui medicament, criteriile exacte alese pentru un anumit studiu depind de nivelul de toleranță a riscurilor considerat adecvat pentru indicația și pentru grupul de pacienți despre care este vorba”.

91 Rezultă că Orientările QT nu definesc un prag care să fie, în mod absolut, reprezentativ pentru un risc de natură să determine nesiguranța unui medicament și cu atât mai puțin un prag a cărui depășire să fie singura în măsură să justifice un refuz al AIP. În consecință, deși, astfel cum a arătat, de altfel, CHMP, „o prelungire mai mare de 60 ms în raport cu valoarea de referință în timpul unui tratament medicamentos este îngrijorătoare și ar determina în general oprirea medicamentului”, nimic nu permite să se excludă posibilitatea ca un medicament care cauzează o prelungire a intervalului QT mai mică decât acest număr, în anumite împrejurări, să prezinte un risc în materie de siguranță.

92 În plus, în orice caz, CHMP a menționat printre altele, în avizul său, următoarea concluzie:

„La verificarea rezultatelor din studiul detaliat QTc, din 94 de pacienți expuși la diferite doze de iloperidonă, fără inhibare metabolică în populația cu QTc secundar, 43, respectiv 2 pacienți au dezvoltat o prelungire a QTcF mai mare de 30 și 60 ms.”

93 Această concluzie se întemeiază pe un anumit număr de date clinice, menționate în raportul de evaluare al CHMP, în următorul mod:

„În ceea ce privește datele clinice privind siguranța, grupul siguranță 1, pe durata studiilor clinice, s-a observat o creștere mai mare de 60 ms la un moment dat la 4,5 % din pacienții tratați cu iloperidonă, indiferent de doza primită (4-24 mg/zi). În grupul ziprasidonă (160 mg/zi), acest procent era de 1,6 %.

3 pacienți au prezentat la un moment dat un interval QTcF mai mare de 500 ms (grupul tratat cu iloperidonă 10-16 mg/zi). Acest rezultat nu a fost observat în grupul «ziprasidonă», chiar dacă mai puțini pacienți au fost expuși la acest medicament.”

94 Din aceste dezvoltări reiese că atât avizul, cât și raportul CHMP menționează clar și în conformitate cu Orientările QT motivele pentru care studiile clinice prezentate, care includeau diferite metode de calcul și de prezentare, indicau că tratamentul cu iloperidonă rămâne asociat unui risc real de aritmie cardiacă (torsadă a vârfurilor) susceptibilă să provoace o moarte subită.

– *Cu privire la afirmația potrivit căreia raportul de evaluare al CHMP nu este conform cu practica actuală a EMA în măsura în care nu s-a ținut seama de experiența pozitivă ulterioară comercializării iloperidonei*

95 Reclamanta arată că CHMP a refuzat să țină seama de datele post-comercializare referitoare la iloperidonă și în special de datele colectate în Statele Unite ulterior introducerii pe piață a acestei substanțe. Acest refuz ar fi nu numai contrar practicii actuale a EMA, ci ar încălca, în plus, principiul egalității de tratament, dat fiind că CHMP a ținut seama, în trecut, de astfel de date în scopul autorizării altor medicamente.

96 Aceste argumente nu pot fi admise.

97 În primul rând, afirmația reclamantei potrivit căreia EMA ar fi omis în speță să țină seama de datele post-comercializare nu poate fi reținută. Astfel, din dosar reiese că CHMP a ținut seama efectiv de experiența dobândită după introducerea pe piață a iloperidonei în special pe piața americană, dar că a considerat-o neconcludentă.

- 98 Astfel, la punctul 2.6 din raportul de evaluare al CHMP, sub titlul „Experiență post-comercializare” (Post marketing experience), se menționează următoarele:

„[L]a 24 august 2016, 33 de decese în total fuseseră înregistrate în baza de date globală americană Vanda de supraveghere post-comercializare. 3 pacienți au murit în somn, 6 au fost victimele unei morți subite, 6 au decedat ca urmare a unor probleme cardiace. Celelalte decese au avut drept cauză o sinucidere (6), motive necunoscute (7), alte motive (2) și o embolie pulmonară (3).”

- 99 Acest raport precizează însă că nu au fost considerate fiabile datele post-comercializare furnizate de reclamantă după cum urmează:

„În ceea ce privește experiența dobândită după introducerea pe piață, este dificil să se tragă concluzii din calculul efectuat de reclamantă cu privire la creșterea mortalității, ca urmare a dificultăților întâmpinate în ceea ce privește evaluarea ratei de corespondență și a ratei de subraportare presupusă. Din punct de vedere calitativ, în opinia evaluatorului și ținând seama de vârsta pacientului, de perioada care a trecut de la începutul tratamentului și de împrejurările decesului, 15 cazuri ar putea fi considerate ca fiind foarte probabil legate de iloperidonă. Cel puțin un caz mortal ar putea să fi fost precedat de aritmie ventriculară și de torsada vărfurilor.”

- 100 Astfel cum Comisia a explicat în înscrisurile sale și a clarificat în ședința de audiere a pledoariilor, înainte de examinarea calitativă a datelor referitoare la perioada ulterioară comercializării iloperidonei, CHMP a evaluat analiza cantitativă a aceluiași date care fuseseră prezentate de reclamantă.

- 101 S-a considerat însă că această analiză cantitativă era puțin fiabilă din cauza a două lacune metodologice.

- 102 Prima lacună identificată se referea la împrejurarea potrivit căreia comparația prezentată de reclamantă pentru a demonstra inexistența unei creșteri a mortalității privea populații necomparabile. Raportul de evaluare al CHMP precizează în acest sens:

„Datele disponibile și absența interschimbabilității (și într-o anumită măsură a comparabilității) între populațiile comparate nu permit să se excludă, să se confirme sau să se cuantifice o creștere a mortalității cardiace în programul de dezvoltare clinică.”

- 103 A doua lacună care, potrivit CHMP, afecta analiza cantitativă prezentată de reclamantă consta în împrejurarea că alegerea nivelului de subraportare efectuată de reclamantă era arbitrară și nu putea fi luată în considerare. Raportul de evaluare al CHMP arată în această privință următoarele:

„De asemenea, pare imposibil să se aprecieze amploarea subraportării cazurilor de deces asociate iloperidonei. Se consideră că datele notificate spontan după introducerea pe piață nu furnizează asigurări considerabile în ceea ce privește siguranța cardiacă. Există diverse motive pentru care se poate presupune o subraportare foarte semnificativă a deceselor legate de iloperidonă. Este imposibil în general să se demonstreze cu certitudine că un deces cardiac subit este rezultatul unei prelungiri iatrogene a intervalului QT și a unei aritmii ventriculare, având în vedere lipsa unui marker *post mortem*. Chiar și atunci când se suspectează că este vorba despre o cauză probabilă a decesului, o eventuală legătură cauzală cu tratamentul nu poate fi declarată, având în vedere că prelungirea intervalului QT este un efect bine cunoscut al iloperidonei.”

- 104 Trebuie subliniat că, ținând seama de marja de apreciere de care dispun organele responsabile de examinarea datelor științifice furnizate în susținerea unei cereri de AIP, concluziile și aprecierile CHMP nu ar putea fi cenzurate decât dacă s-ar dovedi că acestea sunt, având în vedere dosarul, fără legătură cu constatările medicale și științifice. Or, reclamanta nu a reușit să demonstreze motivele pentru care ar trebui să se concluzioneze că aceasta era situația în speță. Astfel, ea nu a fost în

măsură să explice motivele pentru care datele cantitative pe care le-a comunicat în susținerea cererii de AIP erau de natură să pună în discuție aprecierea potrivit căreia iloperidona are un potențial aritmogen și, astfel, existența riscului identificat de CHMP.

105 În acest context, este important să se amintească faptul că imperativul de siguranță care se impune în materie de sănătate publică (a se vedea în acest sens Hotărârea din 19 aprilie 2012, Artegoda/Comisia, C-221/10 P, EU:C:2012:216, punctul 99 și jurisprudența citată) implică în mod logic faptul că organele pot, în prezența unor îndoieli cu privire la fiabilitatea informațiilor furnizate în susținerea unei cereri de AIP, să încline spre un refuz al AIP.

106 Or, în speță, reclamanta nu a fost în măsură să demonstreze că concluziile la care a ajuns CHMP în ceea ce privește datele post-comercializare înregistrate în țări terțe, în special în Statele Unite, erau incoerente sau afectate de o eroare de analiză. Cu privire la acest aspect, raportul de evaluare al CHMP conține o motivare care permite să se aprecieze considerațiile pe care se întemeiază avizul CHMP și stabilește o legătură clară între constatările științifice relevante și concluziile reținute.

107 În al doilea rând, reclamanta nu a fost în măsură să demonstreze că Comisia s-a îndepărtat de la practica urmată până atunci în ceea ce privește luarea în considerare a datelor post-comercializare furnizate în susținerea cererilor de AIP a anumite medicamente, în special lurasidona și cisaprida. Considerând puțin convingătoare datele post-comercializare furnizate de reclamantă, CHMP nu a opus acesteia din urmă un refuz de principiu în ceea ce privește luarea în considerare a unor astfel de date în vederea evaluării siguranței iloperidonei, ci a verificat fiabilitatea acestora pe plan științific.

– *Cu privire la afirmația potrivit căreia CHMP a fost influențată în mod nejustificat de observațiile grupului de experți ad-hoc din 30 octombrie 2017*

108 Reclamanta susține în esență că, dat fiind că CHMP nu și-a motivat decizia de refuz al AIP, ea nu poate decât „să presupună” că decizia atacată se explică prin două elemente, și anume, în primul rând, afirmația nedovedită a grupului științific consultativ din octombrie 2017, ea însăși bazată pe opinia personală a unuia dintre membrii săi, potrivit căreia iloperidona a provocat un număr „foarte mare” de decese subite și neașteptate și, în al doilea rând, participarea la acest grup a unui expert care era consultant pentru o întreprindere care producea un medicament concurent celui care conține iloperidonă.

109 Aceste argumente nu pot fi admise.

110 În primul rând, în ceea ce privește afirmația potrivit căreia CHMP ar fi fost influențată în mod nejustificat de grupul științific consultativ din octombrie 2017, aceasta nu este dovedită.

111 În această privință, trebuie amintit că acest grup a fost convocat în urma unei cereri în acest sens făcute de reclamantă, în conformitate cu articolul 62 alineatul (1) din Regulamentul nr. 726/2004, în cadrul procedurii de reexaminare.

112 Astfel cum a amintit Comisia, nu s-a dovedit că acest grup de experți științifici, care avea un rol pur consultativ și ale cărui rapoarte nu erau, așadar, obligatorii pentru CHMP, a avut o influență nejustificată în cadrul elaborării raportului de evaluare al CHMP.

113 În al doilea rând, trebuie să se statueze cu privire la afirmația potrivit căreia unul dintre membrii grupului științific consultativ din octombrie 2017 a exercitat funcția de consultant pentru un produs concurent, în timp ce iloperidona era în curs de evaluare. Astfel cum a subliniat Comisia, potrivit politicii EMA în materie de gestionare a intereselor concurente, experții care declară că furnizează în acel moment servicii de consultanță pentru un produs specific sunt autorizați să participe la reuniunile unui grup științific consultativ sau ale unui grup de experți ad-hoc, cu restricția că nu pot

participa la grup atunci când acesta este consultat cu privire la produsul specific declarat. Or, în speță, cele două grupuri de experți ad-hoc priveau iloperidona, iar nu produsul inclus în declarația de interese a expertului (și anume cariprazina). În consecință, după evaluarea documentelor privind declarația de interese în conformitate cu procedurile prevăzute, s-a concluzionat că nu există un conflict de interese în ceea ce privește expertul în discuție și că acesta a fost autorizat să participe pe deplin la cele două grupuri de experți ad-hoc.

- 114 Cu toate acestea, reclamanta a arătat, în replica formulată, că nu intenționa să formuleze o afirmație pozitivă referitoare la un „conflict de interese”, ci numai o încercare de explicație pentru a înțelege raționamentul urmat de CHMP în lipsa, în opinia sa, a unei motivări convingătoare în decizia atacată.
- 115 Invitată în ședință să precizeze conținutul exact al afirmațiilor sale, reclamanta a confirmat că nu urmărea să pună în discuție o încălcare a principiului imparțialității sau vreun conflict de interese, ceea ce s-a consemnat în procesul-verbal al ședinței, ci că argumentația sa avea în vedere nemotivarea.
- 116 Prin urmare, trebuie respinse ca neîntemeiate atât afirmația referitoare la influența nejustificată asupra CHMP a grupului consultativ științific din octombrie 2017, cât și afirmația referitoare la influența eventual nejustificată pe care ar fi putut-o avea un expert care a participat la acest grup.
- 117 Având în vedere toate aceste considerații, primul motiv trebuie respins ca nefondat.

Cu privire la al doilea motiv, întemeiat pe faptul că evaluarea MMR-urilor propuse pentru iloperidonă este afectată de nemotivare, de o eroare vădită de apreciere, precum și de o încălcare a principiului proporționalității, prevăzut la articolul 5 alineatele (1) și (4) TUE, și a principiului egalității de tratament

- 118 Prin intermediul celui de al doilea motiv, reclamanta critică în esență afirmația potrivit căreia „[MMR-urile propuse nu] ar aborda în mod adecvat riscurile identificate” și care, în definitiv, a determinat EMA să concluzioneze în speță că există un raport beneficiu-risc negativ. Astfel, reclamanta contestă evaluarea MMR-urilor propuse pentru iloperidonă, printre care figura posibilitatea de a limita AIP pentru acest medicament la tratamentul de a doua intenție. Ea susține că această evaluare nu este doar afectată de nemotivare și de erori vădite de apreciere (prima critică), ci că încalcă, în plus, principiile proporționalității și egalității de tratament (a doua critică).
- 119 Comisia combate argumentele reclamantei și solicită respingerea prezentului motiv.
- 120 Înainte de a examina diferitele critici invocate de reclamantă în cadrul prezentului motiv, este important să se precizeze că MMR-urile urmăresc, în general, să prevină sau să reducă apariția unor reacții adverse, până la urmă inevitabile, asociate expunerii la un medicament, sau să le reducă gravitatea sau impactul asupra pacientului în cazul unor reacții adverse. Aceste MMR urmăresc să optimizeze utilizarea sigură și eficientă a unui produs farmaceutic pe întreaga durată a ciclului său de viață. Este recunoscut, de către actorii din domeniul farmacovigilenței, faptul că atât planificarea și punerea în aplicare a MMR, cât și evaluarea eficienței lor sunt elemente-cheie ale gestionării riscurilor. Prin urmare, caracterul suficient sau insuficient al MMR-urilor prezentate se poate dovedi crucial pentru orice decizie referitoare la AIP a unui medicament.
- 121 În speță, MMR-urile propuse constau nu numai în măsuri „de rutină”, și anume indicații și atenționări clasice în prospectul și în rezumatul caracteristicilor produsului, ci și în măsuri medicale adiacente mai ample precum recurgerea la genotipare și la monitorizare prin ECG. În completarea ansamblului măsurilor propuse, reclamanta a arătat de asemenea că trebuia să se aibă în vedere utilizarea iloperidonei în a doua intenție.

– Cu privire la critica potrivit căreia evaluarea MMR-urilor ar fi afectată de o încălcare a obligației de motivare și de erori vădite de apreciere

- 122 Reclamanta susține că evaluarea MMR-urilor pe care le-a prezentat în susținerea cererii de AIP formulate este afectată de nemotivare și că aceasta este, în orice caz, vădit eronată. În opinia sa, CHMP nu ar fi furnizat, în raportul său de evaluare, motive plauzibile pentru care MMR-urile propuse, printre care ar figura posibilitatea de a limita AIP la un tratament de a doua intenție (și anume pentru cazurile în care alte produse nu sunt eficiente sau nu sunt tolerate de pacienți), nu au fost considerate suficiente pentru gestionarea riscurilor de siguranță prezentate de iloperidonă.
- 123 Reclamanta subliniază că, pentru gestionarea riscurilor de prelungire a intervalului QT, ea a prezentat patru tipuri de MMR frecvent utilizate pe piața Uniunii, în special pentru produsele destinate tratamentului schizofreniei. În primul rând, ea susține că a inserat, astfel cum se procedează în mod curent, în rezumatul caracteristicilor produsului și în prospectul destinat pacienților atenționări stricte și precauții de utilizare specifice care indică faptul că produsul poate să provoace o prelungire a intervalului QT și să aibă reacții adverse, menționând de asemenea că fuseseră semnalate cazuri de deces subit. În al doilea rând, ea arată că, în conformitate cu o practică curentă și urmând, cu privire la acest aspect, recomandările CHMP, a menționat precauții de utilizare și chiar contraindicații, pentru a împiedica administrarea iloperidonei unor pacienți care prezintă un risc relativ ridicat, și anume unor pacienți care sunt expuși în mod intrinsec unui risc de a suferi reacții adverse asociate teoretic unei prelungiri a intervalului QT. În al treilea rând, ea ar fi propus, tot în conformitate cu recomandările CHMP, să se indice în rezumatul caracteristicilor produsului că genotiparea trebuie efectuată pentru toți pacienții înainte de începerea tratamentului astfel încât să se identifice pacienții care prezintă un anumit genotip pentru care iloperidona trebuia să fie contraindicată. În al patrulea rând, ea ar fi acceptat și ar fi propus să se limiteze inițierea tratamentului cu iloperidonă la mediile în care este disponibil un cardiolog și să se impună ca supravegherea prin ECG să fie efectuată înainte și în timpul tratamentului cu iloperidonă.
- 124 Reclamanta susține că combinarea celor patru MMR-uri, precum și propunerea care constă în limitarea tratamentului cu iloperidonă în „a doua intenție”, pe care a prezentat-o, astfel cum acest lucru este sugerat de grupul științific consultativ în mai 2017, în cadrul cererii sale de reexaminare prin intermediul unui algoritm complex de tratament, ar fi trebuit să determine CHMP să concluzioneze că riscurile prezentate erau gestionate în mod adecvat, ceea ce acesta a omis să facă. Astfel, concluziile CHMP, care nu ar stabili nicio legătură clară între constatările științifice, ar fi afectate de nemotivare și de erori vădite de apreciere în special cu privire la examinarea măsurilor de genotipare și la recurgerea la ECG, precum și în ceea ce privește propunerea de utilizare în a doua intenție.
- 125 În speță, trebuie amintit că CHMP a apreciat că MMR-urile propuse nu erau suficiente pentru a gestiona în mod adecvat riscul detectat, și anume potențialul aritmogen considerabil al iloperidonei.
- 126 Avizul CHMP, reluat în anexa I la decizia atacată, enunță, în mod sintetic, următoarele:

„Având în vedere lanțul causal complex care leagă expunerea la iloperidonă de evenimente precum torsada vârfurilor, inclusiv elementele necunoscute și stocastice și elementele supuse unei variabilități imprevizibile, se consideră că [MMR-urile] propuse nu ar aborda în mod adecvat riscurile identificate în practica clinică. De exemplu, propunerea de a efectua ECG la Tmax estimat ar putea să rateze Tmax real din cauza unor factori intrinseci sau extrinseci, ducând la o subestimare a prelungirii QTcF.

În plus, este discutabil dacă implementarea corectă a setului complet de măsuri ar fi realizabilă în toate contextele clinice, din motive practice (de exemplu, disponibilitatea unor cardiologi instruiți adecvat), fapt menționat și de experții din întâlnirea ad-hoc.”

127 Raportul de evaluare al CHMP clarifică, la rândul său, motivele pentru care MMR-urile propuse au fost considerate insuficiente.

128 Din acesta reiese în special că, în stadiul primei examinări a cererii de AIP în discuție în speță, CHMP a arătat următoarele:

„Având în vedere toate datele non-clinice și clinice disponibile (inclusiv studiul detaliat QTc, programul global de studii clinice și cazurile de deces cardiac/subit inexplicabil din trialurile clinice și ulterioare introducerii pe piață), iloperidona are un potențial aritmogen substanțial și legat de expunere. Faptul că metabolismul iloperidonei depinde foarte mult de CYP3A 4 și de CYP2D 6 crește riscurile de interacțiune între medicamente și face ca metabolismul medicamentului să fie extrem de sensibil la polimorfismele genetice. MMR precum genotiparea CYP2D 6 sau o supraveghere ECG amplă nu sunt considerate suficiente pentru a minimiza acest risc.”

129 Din raportul de evaluare al CHMP reiese de asemenea că acesta și-a menținut, în stadiul reexaminării cererii de AIP, concluzia potrivit căreia MMR-urile propuse nu erau suficiente pentru următoarele motive:

„Se admite că, pentru un produs de nișă destinat utilizării la un număr limitat de pacienți, [MMR-urile] propuse par fezabile în anumite medii clinice din UE, dar probabil nu în toate. Cu toate acestea, capacitatea măsurilor propuse de a răspunde în mod adecvat la riscuri este contestată în prezența unor surse de variabilitate cunoscute și necunoscute. Pot fi furnizate câteva exemple pentru acestea din urmă, dar este imposibil, prin definiție, să se stabilească o listă exhaustivă a acestora:

- recomandarea de a efectua ECG la Tmax ar putea fi imposibilă din cauza unor factori intrinseci sau extrinseci;
- creșterea expunerii cu inhibitori care nu sunt contraindicați ai metabolismului iloperidonei ar putea varia considerabil în prezența unei marje de siguranță scăzute.

De asemenea, propunerea de reducere a pragului de contraindicație a [iloperidonei] luând ca referință intervalul QT inițial nu poate fi acceptată, din cauza variabilității acestei măsurii la același subiect în cadrul populației vizate.”

130 În partea intitulată „Concluzia și evaluarea actualizată a raportului beneficiu/risc”, reluată la punctul 4 din raportul de evaluare al CHMP, acesta din urmă a concluzionat următoarele:

„Având în vedere toate datele non-clinice și clinice disponibile (inclusiv studiul detaliat QTc, programul global de studii clinice și cazurile de deces cardiac/subit inexplicabil din trialurile clinice și ulterioare introducerii pe piață), iloperidona are un potențial aritmogen substanțial și legat de expunere. Nu se consideră că MMR-urile propuse ar aborda în mod adecvat riscurile identificate în acest caz specific. Din acest motiv, siguranța iloperidonei nu a fost demonstrată suficient.”

131 Trebuie să se arate că, pe de o parte, avizul și raportul de evaluare ale CHMP pe care se întemeiază decizia atacată nu sunt afectate de o insuficiență a motivării în ceea ce privește MMR-urile și că, pe de altă parte, CHMP a formulat, în raportul său de evaluare, astfel cum impune jurisprudența, o serie de motive plauzibile în susținerea concluziei sale potrivit căreia MMR-urile propuse nu erau în măsură să atenueze reacțiile potențial adverse ale iloperidonei.

132 În primul rând, în ceea ce privește primele două categorii de MMR propuse, numite de „rutină”, și anume indicațiile și atenționările care figurează în rezumatul caracteristicilor produsului și în prospect, astfel cum a precizat Comisia în memoriul în apărare, din ansamblul acestor indicații reiese că, ținând seama de gravitatea riscului identificat, relevanța MMR-urilor „simple”, precum atenționările în rezumatul caracteristicilor produsului și în prospect a fost exclusă.

- 133 În al doilea rând, în ceea ce privește MMR care constă în recurgerea la genotipare, reiese că, în esență, CHMP a considerat-o insuficientă pentru două motive majore.
- 134 *Primo*, CHMP a concluzionat că genotiparea nu poate controla decât în parte riscurile generate de expunerea la iloperidonă. Astfel cum a explicat Comisia în înscrisurile sale, în măsura în care este recunoscut faptul că această substanță are un potențial aritmogen care crește în funcție de expunere, reiese că, cu cât este mai mare procentul în sânge al substanței menționate, cu atât mai mult este expus pacientul la un risc de aritmie cardiacă care îi poate fi fatal. În schimb, cu cât iloperidona este metabolizată mai rapid, cu atât acest risc este mai scăzut. Or, din datele aduse la cunoștința CHMP reiese că iloperidona este metabolizată în principal de două enzime, și anume citocromul P450 3A 4 (CYP3A 4) și citocromul P450 2D 6 (CYP2D 6), care pot fi inhibitate în cazul administrării unor medicamente. Or, într-un astfel de caz, genotiparea nu permite identificarea într-un mod suficient de fiabil a pacienților pentru care administrarea iloperidonei este generatoare de riscuri importante.
- 135 Această analiză este expusă clar de CHMP, în raportul său de evaluare, după cum urmează:
- „Multiplicările Cmax cu un factor care poate ajunge la 2,3 observate cu inhibiția metabolică nu sunt neglijabile și, mai ales, constituie o valoare medie; ele nu descriu măsura în care anumiți indivizi ar putea prezenta o creștere mult mai mare a Cmax a iloperidonei în prezența unor inhibitori puternici ai CYP3A 4 și ai CYP2D 6. Acest lucru depinde de activitatea căilor metabolice minore ale iloperidonei, care ar putea foarte bine să fie extrem de variabilă. În cadrul evaluării riscurilor de [torsadă a vârfurilor] datorate unui medicament, efectul mediu asupra populației este mai puțin relevant decât scenariul cel mai nefavorabil. Nu există nicio dată care să permită determinarea efectului probabil în ceea ce privește concentrațiile de medicamente la pacienții care au o activitate scăzută a căilor metabolice minore pentru iloperidonă în prezența unor inhibitori slabi ai CYP3A 4 și ai CYP2D 6.”
- 136 *Secundo*, chiar presupunând că expunerea la iloperidonă poate fi controlată în mod satisfăcător prin recurgerea la genotipare, din raportul de evaluare al CHMP reiese că s-a considerat că, deși exista, *a priori*, o legătură evidentă între prelungirea intervalului QT (și, prin urmare, potențialul aritmogen) și această expunere, aceasta din urmă nu era singurul factor legat de utilizarea iloperidonei susceptibil să cauzeze efecte precum torsada vârfurilor care poate cauza decesul pacientului. Cu alte cuvinte, s-a considerat că faptul de a controla, în special prin genotipare, expunerea la iloperidonă nu este în măsură să atenueze în mod adecvat riscurile asociate administrării acestui medicament.
- 137 Astfel, CHMP a explicat, în raportul de evaluare, următoarele:
- „Expertii au observat că legătura de cauzalitate dintre expunerea la iloperidonă și evenimente precum torsada vârfurilor este complexă și implică anumite elemente necunoscute sau aleatorii care, prin definiție, ar fi foarte dificil de controlat în cadrul oricărui plan de minimizare a riscurilor care trebuie pus în aplicare în mediul clinic.”
- 138 În al treilea rând, în ceea ce privește evaluarea MMR care constă în recurgerea la ECG, concluziile reținute în ceea ce privește recurgerea la genotipare se aplică *mutatis mutandis*.
- 139 Astfel, recurgerea la această MMR la „Tmax”, care constă într-o estimare a timpului scurs până la obținerea unei concentrații plasmatice maxime, a fost considerată ca nefiind suficient de eficientă ținând seama de un anumit număr de factori intrinseci (legați de fiecare pacient) și extrinseci (legați de disponibilitatea în mediile clinice vizate a unui medic cardiolog pentru a asigura monitorizarea pacienților cu schizofrenie).
- 140 În ceea ce privește recurgerea la ECG în stadiul inițial, și anume în stadiul în care se are în vedere să se prescrie iloperidona, CHMP a arătat că acesta nu permite în mod necesar să se obțină informații fiabile cu privire la intervalul QT al pacientului. Raportul de evaluare al CHMP menționează astfel că

„propunerea de reducere a pragului de contraindicație a [iloperidonei] luând ca referință intervalul QT în stadiul inițial nu poate fi acceptată, din cauza variabilității acestei măsuri la același subiect în cadrul populației vizate”.

- 141 Cu alte cuvinte, potrivit CHMP, din moment ce valorile obținute prin intermediul unui ECG sunt foarte variabile de la un individ la altul și, prin urmare, imprevizibile, recurgerea la monitorizarea prin ECG nu pare a fi o măsură pe deplin satisfăcătoare pentru controlul efectelor administrării iloperidonei. Prin urmare, nu pare posibil să se definească o valoare care ar putea alerta profesioniștii în cauză. În definitiv, potrivit CHMP, trebuia, așadar, să se pună la îndoială fiabilitatea recurgerii la acest instrument ca mijloc de control al riscurilor prezentate de iloperidonă.
- 142 În al patrulea rând, în ceea ce privește propunerea de utilizare a iloperidonei în „a doua intenție”, și anume în cazul în care tratarea unui pacient cu alt medicament nu a dat rezultate, în continuarea dezvoltărilor anterioare trebuie să se examineze dacă există o legătură clară între constatările științifice aduse la cunoștința EMA și recomandarea negativă în discuție în speță.
- 143 În această privință, din dosarul prezentat Tribunalului reiese că reclamanta a propus ca iloperidona să fie „indicată pentru tratamentul de a doua intenție al schizofreniei la adulți” în urma avizului negativ emis de CHMP la 20 iulie 2017 și în susținerea cererii sale de reexaminare.
- 144 Din această perspectivă, reclamanta a distins două subcategorii ale populației globale pentru care intenționa să demonstreze un raport beneficiu-risc pozitiv al iloperidonei, și anume, în primul rând, pacienții cu schizofrenie care s-au stabilizat și, în al doilea rând, pacienții care se aflau într-un episod de criză acută și care nu puteau fi stabiliți în întregime cu un alt medicament din cauza unei probleme de toleranță.
- 145 Or, raportul beneficiu-risc a fost considerat negativ ținând seama de problemele de siguranță majore care se ridicau pentru aceste două subpopulații (în același mod în care se ridicau pentru populația globală). Raportul de evaluare al CHMP stabilește, în această privință, o legătură clară între constatările medicale sau științifice și concluziile pe care le cuprinde în ceea ce privește utilizarea iloperidonei în a doua intenție.
- 146 Deși, astfel cum părțile sunt de acord să recunoască, există în continuare, în prezent, nevoi medicale nesatisfăcute la pacienții cu schizofrenie, în special pentru cei care suferă de acatizie, acest lucru privește, potrivit datelor furnizate în cadrul procedurii de reexaminare menționate în speță, pacienții care ar avea nevoie de acces la un medicament cu un grad de predispoziție zero sau aproape zero pentru provocarea unei asemenea tulburări. Or, nu este cazul iloperidonei, care, astfel cum a arătat CHMP în raportul său de evaluare, prezintă „un grad de predispoziție scăzut, dar nu extrem de scăzut, pentru provocarea unor simptome extrapiramidale în sens larg”.
- 147 În al cincilea și în ultimul rând, în ceea ce privește afirmația potrivit căreia CHMP nu ar fi prezentat motive care să explice de ce MMR-urile propuse, considerate în ansamblu, iar nu separat, nu ar fi suficiente pentru gestionarea riscurilor de siguranță prezentate de iloperidonă, aceasta este neîntemeiată.
- 148 În această privință, trebuie amintit că în avizul CHMP se arată că, „[a]vând în vedere lanțul cauzal complex care leagă expunerea la iloperidonă de evenimente precum torsada vârfurilor, inclusiv elementele necunoscute și stocastice și elementele supuse unei variabilități imprevizibile, se consideră că [MMR-urile] propuse nu ar aborda în mod adecvat riscurile identificate în practica clinică”.

149 Astfel cum reiese și din poziția grupului ad-hoc din 30 octombrie 2017, s-a concluzionat că, oricare ar fi modul în care ar fi combinate MMR, un anumit număr de pacienți ar fi expus unui risc de siguranță important asociat în special dezvoltării torsadei vârfurilor. Acest grup a arătat, printre alte considerații, următoarele:

„[E]xpertii au observat că legătura de cauzalitate dintre expunerea la iloperidonă și evenimente precum torsada vârfurilor este complexă și implică elemente necunoscute sau aleatorii care, prin definiție, ar fi foarte dificil de controlat în cadrul oricărui plan de minimizare a riscurilor care trebuie pus în aplicare în mediul clinic. Ținând seama de aceste considerații și de datele disponibile, experții au concluzionat în majoritate că era imposibil să se conceapă un ansamblu de [MMR] care să permită gestionarea în mod adecvat a riscurilor identificate și că măsurile propuse ar ajunge să producă o falsă impresie de siguranță.”

150 Având în vedere ansamblul acestor considerații, trebuie să se considere că concluzia potrivit căreia MMR propuse de reclamantă în vederea acordării unei AIP pentru iloperidonă sunt insuficiente nu este afectată de nemotivare sau de erori vădite de apreciere.

– *Cu privire la critica întemeiată pe încălcarea principiului proporționalității*

151 Reclamanta arată că evaluarea MMR-urilor propuse este contrară principiului proporționalității. Ea susține că respingerea în bloc a acestor MMR – și, prin urmare, refuzarea AIP – depășește ceea ce este necesar pentru atingerea obiectivului de echilibru între riscuri și beneficii. Această respingere nu ar constitui măsura cea mai puțin constrângătoare pentru a minimiza suficient riscurile asociate iloperidonei. În opinia reclamantei, CHMP ar fi putut impune MMR realizabile pentru ca iloperidona să fie prescrisă și administrată astfel încât să se gestioneze riscurile și să se garanteze un nivel acceptabil de siguranță.

152 Potrivit unei jurisprudențe consacrate, principiul proporționalității, în prezent prevăzut la articolul 5 TUE, impune ca actele instituțiilor Uniunii să fie de natură să atingă obiectivele legitime urmărite de reglementarea în cauză și să nu depășească limitele a ceea ce este necesar pentru realizarea acestor obiective, 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 4 mai 2016, Pillbox 38, C-477/14, EU:C:2016:324, punctul 48 și jurisprudența citată).

153 Într-un domeniu precum cel în discuție în prezenta cauză, în care autoritatea publică în cauză trebuie să efectueze aprecieri complexe, numai caracterul vădit inadecvat al unei măsuri adoptate în acest domeniu în raport cu obiectivul pe care instituțiile competente urmăresc să îl atingă poate afecta legalitatea unei astfel de măsuri (a se vedea în acest sens Hotărârea din 4 mai 2016, Pillbox 38, C-477/14, EU:C:2016:324, punctul 49 și jurisprudența citată, și Hotărârea din 16 martie 2016, Dextro Energy/Comisia, T-100/15, EU:T:2016:150, punctul 80 și jurisprudența citată).

154 Pentru aprecierea respectării principiului proporționalității în domeniul sănătății publice, trebuie să se țină seama de faptul că sănătatea și viața persoanelor ocupă primul loc între bunurile și interesele protejate de Tratatul FUE (a se vedea în acest sens Hotărârea din 19 aprilie 2012, Artegoda/Comisia, C-221/10 P, EU:C:2012:216, punctul 99 și jurisprudența citată; a se vedea de asemenea prin analogie, în ceea ce privește respectarea de către statele membre a acestui principiu în domeniul sănătății publice, Hotărârea din 8 iunie 2017, Medisanus, C-296/15, EU:C:2017:431, punctul 82 și jurisprudența citată).

155 Tribunalul a statuat că, ținând seama tocmai de caracterul exclusiv al criteriilor de calitate, de securitate și de eficacitate terapeutică consacrate în cadrul sistemului Uniunii de armonizare a acordării și gestionării AIP a medicamentelor, caracterul proporțional al unei măsuri de suspendare sau de revocare a unei AIP se aprecia numai în funcție de aceste criterii. Rezultă că interesele

pertinente în cadrul controlului proporționalității se identifică cu interesele legate de protecția sănătății publice, luate în considerare la aplicarea reglementării pertinente (a se vedea în acest sens Hotărârea din 3 martie 2010, Artegodan/Comisia, T-429/05, EU:T:2010:60, punctul 128).

156 În speță, reiese că argumentația dezvoltată de reclamantă se confundă în esență cu cea examinată la punctele 125-150 de mai sus în cadrul dezvoltărilor consacrate examinării primei critici a celui de al doilea motiv, potrivit căreia CHMP ar fi săvârșit erori vădite de apreciere în examinarea MMR-urilor propuse pentru gestionarea problemelor de siguranță asociate iloperidonei.

157 Din moment ce s-a apreciat că aceste MMR, considerate izolat sau combinate unele cu celelalte, nu sunt suficiente pentru a se concluziona că există un raport beneficiu-risc pozitiv, CHMP trebuia în mod inevitabil să pronunțe un aviz nefavorabil pentru AIP a acestui medicament. Cu alte cuvinte, în măsura în care, în prezența unui medicament care prezintă un raport beneficiu-risc negativ, nu există o alternativă mai puțin constrângătoare decât a da un răspuns nefavorabil unei cereri de AIP pentru acest medicament, nu se poate susține că refuzarea AIP, cuprinsă în decizia atacată, este vădit disproporționată.

– Cu privire la critica întemeiată pe o încălcare a principiului egalității de tratament

158 Reclamanta apreciază că CHMP a încălcat principiul egalității de tratament în măsura în care a aplicat MMR-urilor propuse pentru iloperidonă un tratament diferit de cel rezervat analizei MMR-urilor propuse pentru alte medicamente destinate tratamentului schizofreniei. În ceea ce privește în special sertindola, supravegherea prin ECG și tratamentul de a doua intenție ar fi fost acceptate ca MMR. De asemenea, în loc să refuze acordarea unei AIP pentru cariprazină, CHMP ar fi acceptat ca problemele de siguranță identificate pentru acest medicament să fie luate în considerare în informațiile referitoare la produs și în specificațiile acestuia.

159 În această privință, s-a stabilit că 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 29 aprilie 2004, Novartis Pharmaceuticals, C-106/01, EU:C:2004:245, punctul 69 și jurisprudența citată, Hotărârea din 4 mai 2016, Pillbox 38, C-477/14, EU:C:2016:324, punctul 35 și jurisprudența citată, și Hotărârea din 9 septembrie 2010, CSL Behring/Comisia și EMA, T-264/07, EU:T:2010:371, punctul 113 și jurisprudența citată).

160 Or, în speță, din moment ce datele științifice referitoare la siguranța medicamentelor sunt diferite, nu poate fi vorba despre situații comparabile.

161 Mai precis, în ceea ce privește datele referitoare la prelungirea intervalului QT și, prin urmare, la potențialul aritmogen al iloperidonei, care au avut un caracter central în evaluarea raportului beneficiu-risc vizată în speță, din datele comunicate de Comisie, date care nu au fost contestate în mod serios de reclamantă, reiese că concluziile științifice diferă de cele reținute pentru cariprazină și pentru sertindolă. În special în ceea ce privește sertindola, Comisia a precizat că datele care au fost prezentate au permis să se excludă existența unor indicatori de torsada vârfurilor, ceea ce nu s-a întâmplat în cadrul evaluării iloperidonei. Cu privire la comparabilitatea evaluărilor științifice privind cariprazina și, respectiv, iloperidona, Comisia a arătat motivele pentru care există diferențe obiective în ceea ce privește rezultatele analizelor privind prelungirea intervalului QT având în vedere pragurile de siguranță definite în Orientările QT.

162 Astfel, după cum reiese din raportul de evaluare al CHMP, experții consultați par să fie de acord în a recunoaște existența unui potențial aritmogen semnificativ pentru iloperidonă ca urmare a prelungirii intervalului QT, în timp ce acest lucru nu s-a întâmplat pentru cariprazină și sertindolă.

- 163 În plus, ca răspuns la întrebarea scrisă adresată de Tribunal cu titlu de măsuri de organizare a procedurii, Comisia a precizat că sertindola, al cărei raport beneficiu-risc nu a fost reevaluat, în urma suspendării AIP care o privește, din anul 2002, nu se găsește în niciun medicament autorizat potrivit procedurii centralizate începând de la acea dată. Ca răspuns la o întrebare adresată în ședință, s-a confirmat că parametrii de care s-a ținut seama în trecut în cadrul evaluării potențialului aritmogen al anumitor substanțe erau mai puțin exigenți decât cei aplicabili în prezent și că contextul normativ aplicabil în acest domeniu a evoluat din anul 1997.
- 164 Din ansamblul acestor considerații rezultă că afirmația reclamantei referitoare la pretinsa încălcare a principiului egalității de tratament este neîntemeiată și trebuie respinsă.
- 165 În consecință, al doilea motiv trebuie respins.

Cu privire la al treilea motiv, întemeiat pe faptul că evaluarea efectelor întârziate ale iloperidonei este afectată de nemotivare și de o încălcare a principiului proporționalității prevăzut la articolul 5 alineatele (1) și (4) TUE

- 166 Reclamanta susține că evaluarea efectelor întârziate ale iloperidonei, care ar fi intrinsec incoerentă, este afectată de nemotivare și de o încălcare a principiului proporționalității. Ea arată că, apreciind că acest debut întârziat al acțiunii reprezintă o „preocupare semnificativă” în tratamentul exacerbarii acute a schizofreniei și, în consecință, un motiv suplimentar pentru refuzarea unei AIP pentru acest medicament, CHMP a omis să țină seama de trei împrejurări esențiale. În primul rând, din Liniile directoare referitoare la investigația clinică a medicamentelor, inclusiv preparatele cu eliberare prelungită în tratamentul schizofreniei (*guideline on clinical investigation of medicinal products, including depot preparations in the treatment of schizophrenia*), publicate de EMA la 20 septembrie 2012 (EMA/CHMP/40072/2010 Rev. 1), care arată că eficiența pe termen scurt a unui medicament poate fi stabilită prin intermediul unui studiu clinic de șase săptămâni, ar reieși că nu trebuie în mod necesar să se demonstreze o eficiență imediată pentru a atesta eficiența produselor destinate tratamentului acestei boli. În al doilea rând, în ceea ce privește tratarea unei boli cronice, debutul acțiunii unui medicament destinat tratării acesteia nu ar trebui să aibă un rol determinant, mai ales atunci când acesta este prescris în a doua intenție, și anume atunci când utilizarea altor produse s-a dovedit ineficientă sau nu a fost tolerată. În al treilea rând, CHMP ar fi admis el însuși, în raportul său de evaluare, că debutul întârziat al acțiunii „nu ar fi considerat, în sine, un obstacol” în calea aprobării iloperidonei. Astfel, CHMP ar fi apreciat că acest debut întârziat al acțiunii ar limita numai situațiile clinice în care ar putea fi avută în vedere utilizarea acestui medicament.
- 167 Tribunalul amintește că, astfel cum reiese din avizul CHMP (a se vedea punctul 16 de mai sus), acesta din urmă a concluzionat că debutul întârziat al acțiunii iloperidonei reprezintă „o preocupare semnificativă în tratamentul exacerbarii acute a schizofreniei”.
- 168 În primul rând, în ceea ce privește afirmația potrivit căreia aceste concluzii ar fi contradictorii și, prin urmare, afectate de un viciu de motivare, aceasta se bazează pe o lectură eronată a avizului și a raportului de evaluare ale CHMP.
- 169 Desigur, CHMP a arătat, în raportul său de evaluare, că „[d]ebutul întârziat al acțiunii recunoscut nu ar fi considerat în sine un obstacol în calea aprobării iloperidonei”.
- 170 Acest lucru nu înseamnă însă că acest debut al acțiunii nu poate avea impact asupra raportului beneficiu-risc prezentat de un anumit medicament.

171 În speță, CHMP a considerat, în raportul său de evaluare, că debutul întârziat al acțiunii iloperidonei ar putea avea o importanță clinică în tratamentul exacerbărilor acute ale schizofreniei, și anume în tratarea pacienților din a doua subpopulație identificată. Această constatare este, în împrejurările cauzei, de natură să confirme un raport beneficiu-risc negativ.

172 Astfel, în raportul său de evaluare, CHMP a arătat următoarele:

„Iloperidona are o eficacitate modestă. În plus, acesta a demonstrat un debut întârziat al acțiunii, ceea ce reprezintă o preocupare semnificativă în tratamentul exacerbării acute a schizofreniei. Din acest motiv și având în vedere profilul general de siguranță și eficacitate al iloperidonei, nu poate fi identificată o populație de pacienți în care să se considere că beneficiile tratamentului depășesc îngrijorările principale referitoare la siguranță.”

173 În al doilea rând, afirmația potrivit căreia CHMP ar fi încălcat principiul proporționalității, în măsura în care nu a autorizat – nici măcar nu a avut în vedere – o indicație limitată pentru iloperidonă, nu este mai convingătoare.

174 În această privință, trebuie amintit că principiul proporționalității 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 dintre 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 jurisprudența amintită la punctul 152 de mai sus).

175 Mai precis, în ceea ce privește problema dacă trebuie sau nu să se dea un răspuns favorabil unei cereri de AIP a unui medicament, balanța beneficiu-risc a acestui medicament efectuată de autoritățile responsabile de examinarea acestei cereri ocupă un loc central. Din moment ce s-a concluzionat că există un raport beneficiu-risc negativ, cererea de AIP trebuie să fie respinsă. Astfel cum a indicat Comisia, prescrierea unui astfel de medicament trebuie să fie împiedicată și, prin urmare, nu poate fi lăsată la discreția profesioniștilor din domeniul sănătății.

176 În consecință, în măsura în care CHMP a emis un aviz nefavorabil cu privire la raportul beneficiu-risc al iloperidonei, nu i se poate reproșa în mod valabil că a încălcat principiul proporționalității refuzând acordarea unei AIP „limitate” pentru acest medicament, aceasta din urmă neconstituind o măsură „mai puțin constrângătoare” și „adecvată” care poate fi avută în vedere pentru realizarea obiectivelor urmărite.

177 Din ansamblul acestor considerații rezultă că concluziile reținute cu privire la efectele întârziate ale iloperidonei nu sunt nici afectate de nemotivare, nici contrare principiului proporționalității.

178 În consecință, al treilea motiv nu poate fi admis și trebuie respins ca nefondat.

Cu privire la al patrulea motiv, întemeiat pe faptul că cerința de identificare a unei populații pentru care iloperidona ar avea efecte superioare altor produse încalcă principiile atribuirii și proporționalității [prevăzute la articolul 5 alineatele (1)-(3) TUE], articolul 12 și articolul 81 alineatul (2) din Regulamentul nr. 726/2004 și principiul egalității de tratament

179 Reclamanta susține în esență că, prin faptul că i s-a solicitat să demonstreze „superioritatea” iloperidonei în raport cu alte medicamente de a doua intenție împotriva schizofreniei, decizia atacată încalcă principiul atribuirii, principiul subsidiarității, principiul egalității de tratament, precum și articolul 12 și articolul 81 alineatul (2) din Regulamentul nr. 726/2004, aceste din urmă dispoziții prevăzând motivele precise pentru care poate fi refuzată o cerere de AIP.

- 180 În primul rând, reclamanta susține că, prin faptul că i s-a solicitat o astfel de demonstrație – în special prin „identificarea unei populații” pentru care iloperidona prezintă avantaje unice în raport cu alte produse destinate tratamentului schizofreniei și chiar în raport cu produsele disponibile în prezent considerate în ansamblu –, CHMP a stabilit și a aplicat o condiție suplimentară de aprobare. Reclamanta arată că, deși a semnalat, în cursul procedurii de reexaminare, că această condiție era contrară dreptului Uniunii, CHMP ar fi menținut-o și ar fi aplicat-o în raportul său de evaluare. Pe cale de consecință, acesta din urmă ar fi încălcat principiile atribuirii și subsidiarității, precum și dispozițiile articolului 12 alineatul (1) și ale articolului 81 alineatul (2) din Regulamentul nr. 726/2004, potrivit cărora o AIP poate fi refuzată numai în cazul în care solicitantul nu a demonstrat în mod adecvat sau suficient calitatea, siguranța sau eficiența medicamentului.
- 181 În al doilea rând, reclamanta consideră că, prin faptul că impune, în mod inedit, în domeniul produselor de a doua generație destinate tratamentului schizofreniei, cerințe suplimentare în scopul acordării AIP pentru iloperidonă, decizia atacată încalcă principiul egalității de tratament. În opinia reclamantei, CHMP nu ar fi solicitat niciodată, până în acel moment, în cadrul evaluării unor astfel de produse, ca acestea să aibă rezultate mai bune în special din punctul de vedere al toleranței și al eficienței terapeutice.
- 182 Comisia contestă argumentele reclamantei și solicită respingerea motivului.
- 183 În speță, trebuie să se constate că argumentația prezentată de reclamantă în susținerea prezentului motiv se întemeiază pe premisa eronată potrivit căreia CHMP i-ar fi impus o condiție neprevăzută de dreptul aplicabil în scopul acordării AIP, și anume demonstrarea superiorității iloperidonei în raport cu alte medicamente destinate tratamentului simptomelor de schizofrenie.
- 184 Astfel, o lectură atentă a motivelor care stau la baza deciziei atacate, în special a raportului de evaluare al CHMP, indică în mod clar că drept răspuns la argumentația reclamantei potrivit căreia iloperidona răspunde unei „nevoi medicale nesatisfăcute” – în măsura în care acest medicament se adresează unor persoane cu o afecțiune pentru care nu există o metodă de tratament total satisfăcătoare – CHMP a trebuit să efectueze o examinare comparativă a beneficiilor pe care le prezenta din punct de vedere terapeutic acest medicament în raport cu alte medicamente destinate tratamentului simptomelor de schizofrenie de a doua generație aflate pe piață în acel moment. În special, CHMP era invitată să precizeze dacă și în ce măsură iloperidona prezenta un risc mai puțin ridicat decât alte medicamente disponibile în acel moment de a provoca efecte extrapiramidale, printre care acatizia.
- 185 Prin urmare, atât criticile întemeiate pe o încălcare a principiilor atribuirii și subsidiarității, cât și cele întemeiate pe o încălcare a dispozițiilor Regulamentului nr. 726/2004 sunt neîntemeiate. Astfel cum a arătat Comisia în mod întemeiat, motivul pentru care nu a fost recomandată AIP a iloperidonei de către CHMP consta în raportul beneficiu-risc negativ, iar nu, astfel cum subînțelege reclamanta, în rezultatul unei comparații realizate între această substanță și medicamente autorizate.
- 186 În ceea ce privește afirmația potrivit căreia evaluarea iloperidonei efectuată de CHMP s-a dovedit a fi, cu nerespectarea principiului egalității de tratament, mult mai exigentă decât cele privind alte medicamente destinate tratamentului schizofreniei, aceasta nu pare mai convingătoare.
- 187 În această privință, trebuie să se sublinieze, în continuarea a ceea ce s-a arătat în cadrul examinării celui de al treilea motiv (a se vedea punctul 160 de mai sus), că, din moment ce datele științifice referitoare la siguranța medicamentelor sunt diferite, nu poate fi vorba despre situații comparabile.
- 188 Aceasta este situația cu atât mai mult cu cât medicamentele menționate aparțin unor clase terapeutice diferite, dat fiind că considerațiile științifice relevante în vederea aprecierii siguranței și eficienței acestora variază prin definiție de la un grup de boli la altul. În special, astfel cum a arătat Comisia,

fără să fie contrazisă de reclamantă, iloperidona și cisaprida aparțin unor clase terapeutice diferite. Iloperidona este un antipsihotic care intră în domeniul terapeutic al afecțiunilor sistemului nervos. În schimb, cisaprida este un medicament destinat afecțiunilor tractului digestiv și ale metabolismului.

189 În orice caz, chiar presupunând că organele responsabile cu evaluarea raportului beneficiu-risc al unui medicament în cadrul unei cereri de AIP introduse potrivit procedurii centralizate au fost mai puțin stricte în identificarea riscurilor prezentate de alte medicamente, nu se poate deduce din aceasta un argument pentru a justifica acordarea unei AIP. Astfel, evaluarea eficienței, a siguranței și a inocuității unui medicament trebuie să se întemeieze pe o examinare obiectivă a analizelor științifice prezentate în susținerea unei cereri de AIP, iar nu pe o examinare comparativă a evaluărilor efectuate de aceste organe. Pe de altă parte, este important să se demonstreze că medicamentul în discuție prezintă avantaje în materie de eficiență și de siguranță, astfel încât se justifice un raport beneficiu-risc pozitiv.

190 Având în vedere considerațiile de mai sus, este necesar să se respingă al patrulea motiv ca nefondat.

Cu privire la al cincilea motiv, întemeiat pe faptul că evaluarea globală a raportului beneficiu-risc al iloperidonei este insuficient motivată și, în orice caz, este vădit eronată

191 Reclamanta susține în esență că evaluarea globală a raportului beneficiu-risc al iloperidonei realizată de CHMP nu este suficient motivată și este, în orice caz, vădit eronată. Astfel, chiar dacă erorile și viciile de motivare pe care le-a identificat în cadrul primelor patru motive ale prezentei acțiuni nu puteau fi considerate separat ca fiind vădite, acestea ar fi condus, împreună, la supraestimarea riscurilor și la subestimarea beneficiilor incontestabile prezentate de iloperidonă (și anume o ușoară acatizie și o reducere a ratei de recidivă) și, în consecință, la constatarea unui raport beneficiu-risc negativ. Reclamanta arată că, pe lângă aceste beneficii, CHMP pare să fi pierdut din vedere faptul că schizofrenia este o boală gravă și importanța nevoilor nesatisfăcute ale pacienților în cauză.

192 Comisia solicită respingerea motivului.

193 Trebuie să se arate că, prin intermediul prezentului motiv, reclamanta nu adaugă în esență nimic nou la cele invocate în cadrul primelor patru motive. Astfel, reclamanta se limitează la a susține că CHMP pare să fi pierdut din vedere gravitatea bolii pe care o constituie schizofrenia, importanța nevoilor nesatisfăcute și beneficiile pe care le prezintă iloperidona pentru tratarea simptomelor acesteia (și anume o ușoară acatizie și o reducere importantă a ratei de recidivă). Ea deduce că aceste elemente ar fi trebuit în mod rezonabil să conducă CHMP la formularea unei recomandări pozitive pentru AIP a acestui medicament.

194 În această privință, trebuie amintit că decizia de a autoriza sau nu introducerea pe piață a unui medicament trebuie să se întemeieze pe o examinare a calității, a siguranței și a eficienței acestuia, examinare care, în principiu, trebuie să se bazeze pe o evaluare obiectivă a efectelor sale probabile având în vedere datele științifice prezentate de solicitanții AIP. Astfel, este recunoscut faptul că imperativelor de sănătate publică trebuie să li se atribuie o importanță primordială (a se vedea în special punctele 45 și 46 de mai sus).

195 În speță, deși este cert, desigur, că subzistă o importantă nevoie medicală în tratamentele farmacologice disponibile în prezent pentru tratarea simptomelor de schizofrenie, acest lucru nu poate conduce organele responsabile de examinarea cererilor de AIP care le sunt prezentate să fie, în examinarea raportului beneficiu-risc prezentat de medicamentul în cauză, mai puțin exigente în ceea ce privește parametrii de care trebuie să țină seama în cadrul evaluării siguranței acestui medicament.

196 Din cele de mai sus rezultă că se impune respingerea celui de al cincilea motiv și, prin urmare, a acțiunii în întregime.

Cu privire la cheltuielile de judecată

- ¹⁹⁷ 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.

Pentru aceste motive,

TRIBUNALUL (Camera a șasea)

declară și hotărăște:

1) Respinge acțiunea.

2) Obligă Vanda Pharmaceuticals Ltd la plata cheltuielilor de judecată.

Spielmann

Csehi

Spineanu-Matei

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

Grefier
E. Coulon

Îndeplinind funcția de președinte

Cuprins

Istoricul cauzei	1
Procedura și concluziile părților	3
În drept	4
Cu privire la admisibilitate	4
Cu privire la fond	6
Considerații introductive cu privire la natura și la întinderea controlului jurisdicțional	6
– Mențiuni cu privire la caracteristicile principale ale procedurii centralizate de AIP a medicamentelor astfel cum este reglementată de Regulamentul nr. 726/2004	6
– Cu privire la întinderea și la domeniul de aplicare ale controlului jurisdicțional	8
Cu privire la primul motiv, întemeiat pe faptul că evaluarea riscului potențialului aritmogen al iloperidonei este afectată de nemotivare, de o eroare vădită de apreciere și de o încălcare a principiului egalității de tratament	9
– Cu privire la respectarea obligației de motivare	10
– Cu privire la afirmația potrivit căreia evaluarea riscurilor prezentate de iloperidonă nu este conformă cu liniile directe referitoare la prelungirea intervalului QT/QTc	11
– Cu privire la afirmația potrivit căreia raportul de evaluare al CHMP nu este conform cu practica actuală a EMA în măsura în care nu s-a ținut seama de experiența pozitivă ulterioară comercializării iloperidonei	15
– Cu privire la afirmația potrivit căreia CHMP a fost influențată în mod nejustificat de observațiile grupului de experți ad-hoc din 30 octombrie 2017	17
Cu privire la al doilea motiv, întemeiat pe faptul că evaluarea MMR-urilor propuse pentru iloperidonă este afectată de nemotivare, de o eroare vădită de apreciere, precum și de o încălcare a principiului proporționalității, prevăzut la articolul 5 alineatele (1) și (4) TUE, și a principiului egalității de tratament	18
– Cu privire la critica potrivit căreia evaluarea MMR-urilor ar fi afectată de o încălcare a obligației de motivare și de erori vădite de apreciere	19
– Cu privire la critica întemeiată pe încălcarea principiului proporționalității	23
– Cu privire la critica întemeiată pe o încălcare a principiului egalității de tratament	24
Cu privire la al treilea motiv, întemeiat pe faptul că evaluarea efectelor întârziate ale iloperidonei este afectată de nemotivare și de o încălcare a principiului proporționalității prevăzut la articolul 5 alineatele (1) și (4) TUE	25
Cu privire la al patrulea motiv, întemeiat pe faptul că cerința de identificare a unei populații pentru care iloperidona ar avea efecte superioare altor produse încalcă principiile atribuirii și proporționalității [prevăzute la articolul 5 alineatele (1)-(3) TUE], articolul 12 și articolul 81 alineatul (2) din Regulamentul nr. 726/2004 și principiul egalității de tratament	26

Cu privire la al cincilea motiv, întemeiat pe faptul că evaluarea globală a raportului beneficiu-risc al iloperidonei este insuficient motivată și, în orice caz, este vădit eronată	28
Cu privire la cheltuielile de judecată	29