Coletânea da Jurisprudência

ACÓRDÃO DO TRIBUNAL GERAL (Quarta Secção)

19 de setembro de 2019*

«Medicamentos para uso humano — Suspensão da autorização de introdução no mercado de produtos de contraste que contêm gadolínio — Artigos 31.º e 116.º da Diretiva 2001/83/CE — Princípio da precaução — Igualdade de tratamento — Proporcionalidade — Imparcialidade»

No processo T-783/17,

GE Healthcare A/S, com sede em Oslo (Noruega), representada por D. Scannell, barrister, M. G. Castle e S. Oryszczuk, solicitors,

recorrente,

contra

Comissão Europeia, representada por M. Wilderspin e A. Sipos, na qualidade de agentes,

recorrida,

que tem por objeto, com base no artigo 263.º TFUE, um pedido de anulação da Decisão de Execução C (2017) 7941 final da Comissão, de 23 de novembro de 2017, relativa, no âmbito do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 6 de novembro de 2001, que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano (JO 2001, L 311, p. 67), às autorizações de introdução no mercado de produtos de contraste que contêm gadolínio para uso humano que contenham uma ou mais substâncias ativas «ácido gadobénico, gadobutrol, gadodiamida, ácido gadopentético, ácido gadotérico, gadoteridol, gadoversetamida e ácido gadoxético» na parte respeitante ao Omniscan,

O TRIBUNAL GERAL (Quarta Secção),

composto por: H. Kanninen, presidente, L. Calvo-Sotelo Ibáñez-Martín (relator) e I. Reine, juízes,

secretário: P. Cullen, administrador,

vistos os autos e após a audiência de 29 de janeiro de 2019,

profere o presente

* Língua do processo: inglês.

Acórdão

I. Antecedentes do litígio

1 A recorrente, GE Healthcare A/S, é uma filial norueguesa integralmente detida pela GE Healthcare Inc. Faz parte do grupo de sociedades GE Healthcare, com atividade em vários setores médicos e farmacêuticos por todo o mundo.

2 A recorrente é o fabricante do Omniscan (gadodiamida) e é titular das autorizações de introdução no mercado (a seguir «AIM») desse produto em quinze Estados-Membros.

3 O Omniscan é um produto de contraste de estrutura linear à base de gadolínio (a seguir «gadolínio linear», por oposição aos produtos de contraste igualmente à base de gadolínio, mas de estrutura macrocíclica (a seguir «gadolínio macrocíclico»). É administrado por via intravenosa e é utilizado como amplificador de contraste, a fim de melhorar as imagens obtidas em imagiologia por ressonância magnética (a seguir «IRM») e na angiografia por ressonância magnética. Os produtos de contraste à base de gadolínio permitem melhorar a visualização dos tumores e das lesões nos doentes e otimizar a precisão do diagnóstico de doenças crónicas como o cancro e as doenças cardíacas. São classificados como medicamentos.

4 Durante o ano de 2010, o Comité dos Medicamentos para Uso Humano (a seguir «CHMP») declarou a existência de uma ligação entre os produtos de contraste à base de gadolínio e as fibroses sistémicas nefrogénicas nos doentes que sofriam de insuficiência renal severa. Isso levou à adoção de medidas de gestão desse risco. Essas medidas incluem advertências constantes das informações sobre o produto, restrições à utilização nos doentes que sofrem de insuficiência renal e uma contraindicação aos doentes com insuficiência renal grave ou aguda.

5 Em 14 de janeiro de 2016, procedeu-se a uma avaliação comum de documentos que reúnem os efeitos indesejáveis provocados por medicamentos, ou seja, de relatórios periódicos atualizados relativos à segurança (a seguir «RPAS»). Nessa avaliação dos RPAS dedicada aos produtos de contraste à base de gadolínio, o comité para a avaliação dos riscos em matéria de farmacovigilância (a seguir «PRAC») observou que as publicações referiam uma retenção do gadolínio no corpo humano, nomeadamente no cérebro, mas que nenhuma consequência clínica dessa retenção tinha sido identificada até então. Nessa fase, o PRAC considerou que a ponderação benefício/risco do Omniscan continuava a ser positiva. No entanto, o PRAC recomendou que se acrescentasse a acumulação e a retenção do gadolínio no cérebro ao plano de gestão dos riscos e que se esclarecesse aí que o significado clínico dessa retenção era uma informação em falta. Por fim, o PRAC sugeriu que essa acumulação e as suas consequências clínicas fossem objeto de um exame aprofundado.

6 Em 9 de março de 2016, a Comissão Europeia deu abertura ao processo previsto no artigo 31.º da Diretiva 2001/83, com o fundamento de que um reexame dos produtos de contraste à base de gadolínio deveria permitir uma avaliação mais aprofundada das provas da sua acumulação no cérebro. A Comissão acrescentou que essa análise deveria igualmente permitir uma reavaliação da ponderação benefício/risco desses produtos, a fim de determinar se as AIM deviam ser mantidas, alteradas, suspensas ou revogadas.

7 O artigo 31.º, n.º 1, primeiro parágrafo, da Diretiva 2001/83 prevê um processo no qual «[e]m casos específicos em que esteja envolvido o interesse da União, os Estados-Membros, a Comissão, o requerente ou o titular da autorização de introdução no mercado submetem a questão ao [CHMP] para aplicação do procedimento previsto nos artigos 32.º, 33.º e 34.º antes de ser tomada qualquer decisão sobre o pedido, a suspensão ou a revogação de uma [AIM], ou sobre qualquer outra alteração, eventualmente necessária, da referida autorização». O segundo parágrafo do artigo 31.º, n.º 1, da

Diretiva 2001/83 dispõe que «[se] o recurso derivar da avaliação dos dados relativos à farmacovigilância de um medicamento autorizado, a questão é submetida ao [PRAC] […]. O [PRAC] emite uma recomendação […]. A recomendação final é transmitida ao [CHMP]».

8 No termo de uma primeira recomendação de 9 de março de 2017, o PRAC recomendou nomeadamente a suspensão da AIM do Omniscan.

9 Em 20 de março de 2017, a recorrente pediu o reexame da primeira recomendação do PRAC. Nesse pedido de reexame, a recorrente alegava que essa primeira recomendação assentava em erros e omissões, que não tinha sido feita uma justa avaliação da relação benefício/risco do Omniscan e que o princípio da precaução não tinha sido aplicado corretamente. A recorrente impugnou ainda a composição do grupo de peritos consultado pelo PRAC. Por último, a recorrente considerou que a suspensão da AIM do Omniscan era desproporcionada tendo em conta a possibilidade de adoção de outras medidas de minimização dos riscos.

10 O PRAC formulou uma segunda recomendação em 6 de julho de 2017. Em nada difere da primeira.

11 O PRAC admitiu, assim, que o gadolínio podia ser detetado no cérebro após a sua administração. Observou igualmente que as consequências clínicas a longo prazo da sua retenção no cérebro continuavam a ser desconhecidas e que, mesmo que não tivesse sido ainda demonstrado qualquer efeito indesejável de ordem neurológica resultante dessa acumulação, os dados a longo prazo eram limitados. O PRAC considerou, no entanto, que a falta ou insuficiência de informações disponíveis sobre os efeitos do gadolínio nos estudos de casos não podiam ser consideradas uma prova da inexistência de toxicidade desse produto no cérebro. Tendo em conta, nomeadamente, os dados que sugerem a dequelação dos produtos lineares *in vivo* e das zonas do cérebro afetadas, o PRAC considerou serem plausíveis efeitos nefastos, tais como perturbações de motricidade fina ou distúrbios cognitivos, bem como interações potenciais com doenças. Por conseguinte, o PRAC considerou que as preocupações relacionadas com o potencial de lesões neurológicas associadas à acumulação de gadolínio no cérebro eram razoáveis e sérias. No entanto, o PRAC emitiu a opinião de que, embora os produtos à base de gadolínio linear e macrocíclico em ambos os casos tivessem a capacidade de atingir o cérebro, os produtos lineares ficavam aí retidos durante um ano ou mais, enquanto os produtos macrocíclicos apenas mostravam um aumento passageiro na concentração do gadolínio no cérebro e eram eliminados mais rapidamente.

12 Por outro lado, e apesar de a recorrente alegar que o Omniscan beneficiava de uma indicação única para a imagiologia de perfusão miocárdica em quatro Estados-Membros devido ao interesse específico que apresentava para essa imagiologia, o PRAC negou esse interesse. O PRAC observou que o Omniscan beneficiava igualmente de indicação para uma IRM do corpo inteiro que englobava a imagiologia do coração, incluindo a imagiologia de perfusão miocárdica. O PRAC recordou igualmente que a utilização de produtos de contraste à base de gadolínio era contraindicada nos pacientes por insuficiência renal grave ou aguda, mas constatou que, na sequência da introdução de medidas de minimização dos riscos em 2010, não tinha sido observado nenhum novo caso confirmado de fibrose sistémica nefrogénica. O PRAC registou ainda o surgimento de placas cutâneas na sequência da injeção de gadolínio linear. Por último, no que diz respeito às reações de hipersensibilidade, o PRAC admitiu que o resumo das características do Omniscan já incluía advertências e medidas adequadas de redução dos riscos, mas salientou também que as alegadas diferenças entre o Omniscan e os outros produtos de contraste à base de gadolínio eram, a esse respeito, demasiado ténues para influenciar a ponderação benefício/risco.

13 Em face do exposto, tendo em conta a existência de produtos de substituição e a existência de graves preocupações no que diz respeito a potenciais perturbações neurológicas, bem como os riscos já associados à utilização de produtos de contraste à base de gadolínio linear, incluindo o risco significativo de fibrose sistémica nefrogénica e de aparecimento de placas cutâneas, o PRAC

considerou que os pacientes não podiam suportar esses riscos enquanto se aguardavam provas científicas concludentes sobre os efeitos neurotóxicos do Omniscan a longo prazo e que a vantagem desse produto em matéria de contraste na IRM não prevalecia sobre esses riscos.

14 Em definitivo, o PRAC, na sua segunda recomendação, reiterou a sua conclusão de que a relação benefício/risco dos produtos de contraste à base de gadolínio linear tinha deixado de ser favorável e que, salvo exceções, as suas AIM deviam ser suspensas, ao passo que as AIM dos produtos macrocíclicos deviam ser apenas alteradas. Como na sua primeira recomendação, o PRAC defendeu que essa suspensão só pudesse ser eliminada na condição de os titulares de AIM fornecerem dados que indicassem ou a existência de grandes benefícios no plano clínico que não estivessem então demonstrados e que prevalecessem sobre os riscos associados ao produto ou que o produto não causava retenção de gadolínio nos tecidos, incluindo o cérebro.

15 A segunda recomendação do PRAC foi transmitida ao CHMP. O CHMP deu o seu parecer em 20 de julho de 2017. Apesar de opiniões divergentes dos representantes dos doze Estados-Membros e dos representantes noruegueses e islandeses, em substância concordou com as recomendações do PRAC. Em particular, considera que a ponderação benefício/risco da Omniscan deixou de ser favorável.

16 No entanto, o CHMP afastou-se em certos pontos da segunda recomendação do PRAC.

17 O CHMP, em primeiro lugar, não fez sua a afirmação do PRAC de que os produtos macrocíclicos só revelam um aumento passageiro do gadolínio no cérebro e que são rapidamente eliminados. Considerou que era suficiente observar que «as medidas de gadolínio no cérebro […] revelaram diferenças entre os produtos lineares e macrocíclicos em termos de acumulação ao longo do tempo».

18 Em seguida, dada a ampla utilização do gadolínio e a ausência de dados relativos aos efeitos indesejáveis da sua acumulação no cérebro, o CHMP considerou que esses efeitos nefastos e as potenciais interações desse produto com doenças eram «possíveis» e não «plausíveis», pois «plausível» implica um maior risco de danos.

19 Por último, o CHMP considerou que o risco de aparecimento de placas cutâneas, associado pelo PRAC à exposição ao gadolínio linear, apenas assentava num número limitado de casos e não podia, por conseguinte, constituir um motivo pertinente de suspensão das AIM.

20 Na sequência do parecer do CHMP, a Comissão transmitiu o seu projeto de decisão ao Comité Permanente dos Medicamentos para Uso Humano em 1 de setembro de 2017, dando assim aos Estados-Membros um prazo para apresentarem as suas observações. A República Checa, a Itália e a Polónia apresentaram objeções ao referido projeto.

21 De agosto a novembro de 2017, a recorrente e a Comissão tiveram ainda uma troca de correspondência a respeito do parecer do CHMP.

22 Em 23 de novembro de 2017, a Comissão adotou a Decisão de Execução C (2017) 7941 final, relativa, no âmbito do artigo 31.º da Diretiva 2001/83, às autorizações de introdução no mercado de produtos de contraste que contenham gadolínio para uso humano que contenham uma ou mais substâncias ativas «ácido gadobénico, gadobutrol, gadodiamida, ácido gadopentético, ácido gadotérico, gadoteridol, gadoversetamida e ácido gadoxético» (a seguir «decisão recorrida»).

23 Nos termos do artigo 3.º, primeiro parágrafo, e do anexo IB dessa decisão, os Estados-Membros devem suspender as AIM dos produtos de contraste à base de gadolínio linear, entre os quais o Omniscan. Nos termos do artigo 3.º, segundo parágrafo, e do anexo IV da mesma decisão, a suspensão das AIM só pode ser levantada na condição de o seu titular fornecer dados que indiquem a existência de grandes benefícios no plano clínico que não estivessem demonstrados e que prevaleçam sobre os

riscos associados ao produto em causa ou que esse produto não está sujeito a uma dequelação significativa e não leva à retenção do gadolínio nos tecidos. No entanto, resulta do artigo 3.º, terceiro e quinto parágrafos, dessa decisão que os Estados-Membros podem adiar a suspensão da AIM por um período não superior a doze meses, quando considerarem que os medicamentos em causa são cruciais.

24 Resulta dos considerandos 4 e 5 da decisão recorrida que os seus fundamentos devem ser encontrados na avaliação científica do CHMP que lhe está junta.

II. Tramitação do processo e pedidos das partes

25 Por petição entrada na Secretaria do Tribunal Geral em 1 de dezembro de 2017, a recorrente interpôs o presente recurso.

26 Por requerimento separado que deu entrada na Secretaria do Tribunal Geral em 1 de dezembro de 2017, a recorrente apresentou um pedido de medidas provisórias. Esse pedido foi indeferido por Despacho de 11 de julho de 2018, GE Healthcare/Comissão (T-783/17 R, EU:T:2018:503), tendo a decisão sobre as despesas ficado reservada para final.

27 Em 20 de fevereiro de 2018, a Comissão apresentou a sua contestação.

28 Em 17 de abril de 2018, a recorrente apresentou a réplica.

29 Em 4 de junho de 2018, a Comissão apresentou a tréplica.

30 Sob proposta do juiz-relator, o Tribunal Geral (Quarta Secção) deu início à fase oral do processo.

31 Por carta de 6 de novembro de 2018, o Tribunal Geral notificou à Comissão uma medida de organização do processo, à qual esta respondeu em 23 de novembro seguinte.

32 Foram ouvidas as alegações das partes e as suas respostas às perguntas colocadas pelo Tribunal na audiência de 29 de janeiro de 2019. Nessa audiência, a recorrente confirmou que o seu recurso era limitado à anulação da decisão recorrida na parte que dizia respeito ao Omniscan.

33 A recorrente conclui pedindo que o Tribunal Geral se digne:

– anular a decisão recorrida;

– condenar a Comissão nas despesas.

34 A Comissão conclui pedindo que o Tribunal Geral se digne:

– negar provimento ao recurso;

– condenar a recorrente nas despesas.

III. Questão de direito

A. Quanto à questão de saber se o recurso podia ser interposto em nome de todos os titulares da AIM do Omniscan

35 Segundo a Comissão, na petição, a recorrente afirma agir não só em seu nome próprio mas também em nome dos outros titulares de AIM do Omniscan que fazem parte do grupo GE Healthcare. Nestas condições, observa que a recorrente juntou prova a esse respeito apenas com a réplica e, portanto, intempestivamente, pelo que o recurso não pode ser alargado a esses outros titulares. De resto, a suspensão de AIM detidas por outras sociedades não diz diretamente respeito à recorrente.

36 A recorrente responde que a decisão recorrida lhe diz direta e individualmente respeito, na medida em que afeta as AIM para o Omniscan detidas por outras sociedades do grupo GE Healthcare e por duas outras sociedades distribuidoras no Chipre e na Alemanha, pois é o único fabricante desse produto e essa decisão a impede de o introduzir no mercado. Além disso, com a réplica juntou documentos dessas sociedades que demonstram que age igualmente em seu nome. Por último, em resposta a uma questão do Tribunal na audiência, a recorrente confirmou que atuava em nome de todos os titulares de AIM do Omniscan, o que foi exarado na ata da audiência.

37 A este respeito, importa recordar que, nos termos do artigo 21.º, primeiro parágrafo, do Estatuto do Tribunal de Justiça da União Europeia e do artigo 76.º, primeiro parágrafo, alínea d), do Regulamento de Processo do Tribunal Geral, a petição deve conter a indicação do nome e domicílio do recorrente.

38 Ora, no caso, a petição só foi expressamente apresentada em nome da recorrente. Além disso, o mandato junto à petição e passado aos mandatários da recorrente só o foi por esta e unicamente em seu nome. Além disso, o facto de, para demonstrar a admissibilidade do seu recurso, a recorrente ter indicado incidentalmente na petição que a decisão recorrida lesava igualmente os interesses da sua sociedade-mãe e das outras sociedades do grupo GE Healthcare não pode demonstrar que atuava não só em seu próprio nome mas também em nome e por conta de outras entidades, de resto não identificadas na petição inicial. Nestas condições, deve considerar-se que a petição inicial foi apresentada unicamente em nome da recorrente.

39 A junção de documentos com a réplica redigidos na pendência da lide e que atestam que a recorrente atua igualmente em nome de outras sociedades não pode modificar o âmbito do recurso. Também não pode, como em vão alega a recorrente, ser considerada uma precisão da posição adotada na petição, como uma afinação da argumentação aí desenvolvida ou como uma resposta a novos elementos. Dar efeito a essa comunicação, por um lado, violaria o artigo 21.º, primeiro parágrafo, do Estatuto do Tribunal de Justiça da União Europeia, o artigo 76.º, primeiro parágrafo, alínea a), do Regulamento de Processo, bem como a natureza da réplica e, por outro, permitiria contornar as regras da intervenção previstas nos artigos 142.º a 144.º do referido regulamento.

40 Por conseguinte, sem que seja necessário tentar saber da capacidade da recorrente para representar outras sociedades no Tribunal Geral, há que considerar que o recurso foi interposto apenas em seu nome.

B. Quanto aos fundamentos

41 A recorrente invoca cinco fundamentos de recurso, relativos, o primeiro, à violação do artigo 116.º da Diretiva 2001/83, o segundo, à violação do princípio da precaução, o terceiro, à violação do princípio da igualdade de tratamento e da não discriminação, o quarto, à violação do princípio da proporcionalidade e, o quinto, à violação do princípio da boa administração.

42 Em resposta a uma questão colocada pelo Tribunal na audiência, a recorrente manifestou o seu acordo quanto ao facto de os dois primeiros fundamentos estarem relacionados. Devem, por conseguinte, ser examinados em conjunto.

1. Quanto ao primeiro e segundo fundamentos, relativos, respetivamente, à violação do artigo 116.º da Diretiva 2001/83 e do princípio da precaução

a) Observações preliminares

43 Uma vez que a recorrente invoca, designadamente, o artigo 116.º da Diretiva 2001/83, há que recordar, a título preliminar, que este artigo dispõe que as autoridades competentes devem suspender, revogar ou alterar uma AIM caso se considere que o medicamento é nocivo, ou que não existe efeito terapêutico, ou que a relação risco/benefício não é favorável ou que o medicamento não tem a composição quantitativa e qualitativa declarada.

44 Estes pressupostos de alteração, suspensão ou revogação de uma AIM são alternativos e não cumulativos (Acórdão de 11 de dezembro de 2014, PP Nature-Balance Lizenz/Comissão, T-189/13, não publicado, EU:T:2014:1056, n.º 41). Devem, além disso, ser interpretados em conformidade com o princípio geral que decorre da jurisprudência, segundo o qual deve incontestavelmente ser reconhecida à proteção da saúde pública uma importância preponderante face a considerações económicas (Acórdão de 19 de abril de 2012, Artegodan/Comissão, C-221/10 P, EU:C:2012:216, n.º 99).

45 Por outro lado, o princípio da precaução, que constitui um princípio geral do direito da União, permite, em caso de incerteza, que as autoridades competentes tomem medidas adequadas a prevenir certos riscos potenciais para a saúde pública, para a segurança e para o ambiente sem terem que aguardar a plena demonstração da existência e da gravidade desses riscos (v., neste sentido, Acórdão de 10 de abril de 2014, Acino/Comissão, C-269/13 P, EU:C:2014:255, n.º 57 e jurisprudência aí referida).

46 Consequentemente, de acordo com o princípio da precaução, os riscos para a saúde que os fundamentos que constam do artigo 116.º, primeiro parágrafo, da Diretiva 2001/83 se destinam a prevenir devem não só ter caráter concreto, mas também potencial (v., neste sentido, Acórdãos de 10 de abril de 2014, Acino/Comissão, C-269/13 P, EU:C:2014:255, n.º 59, e de 3 de dezembro de 2015, PP Nature-Balance Lizenz/Comissão, C-82/15 P, não publicado, EU:C:2015:796, n.º 23).

47 Neste sistema, o artigo 116.º, primeiro parágrafo, da Diretiva 2001/83 confere direitos às empresas titulares de AIM, uma vez que lhes garante a manutenção das AIM enquanto não for demonstrada a existência de um dos pressupostos para as alterar, suspender ou revogar (v., neste sentido, Acórdão de 19 de abril de 2012, Artegodan/Comissão, C-221/10 P, EU:C:2012:216, n.º 96). Daí resulta, no que respeita ao ónus da prova, que é à autoridade competente, no caso, a Comissão, que cabe demonstrar que estão preenchidos os pressupostos relativos à revogação, suspensão ou alteração de uma AIM, previstos no artigo 116.º da Diretiva 2001/83 (Acórdão de 7 de março de 2013, Acino/Comissão, T-539/10, não publicado, EU:T:2013:110, n.º 79).

48 Contudo, tendo em conta o princípio da precaução, a Comissão pode limitar-se a fornecer indícios sérios e concludentes que, sem afastar a incerteza científica, permitam razoavelmente duvidar da inocuidade do medicamento em causa, do seu efeito terapêutico, da existência de uma relação benefício/risco favorável ou da composição qualitativa e quantitativa declarada (Acórdãos de 3 de dezembro de 2015, PP Nature-Balance Lizenz/Comissão, C-82/15 P, não publicado, EU:C:2015:796, n.º 23, e de 7 de março de 2013, Acino/Comissão, T-539/10, não publicado, EU:T:2013:110, n.º 66).

49 No entanto, a adoção de uma decisão de alteração, suspensão ou revogação de uma AIM de um medicamento só se justifica se essa decisão for apoiada por dados científicos ou médicos objetivos e novos (Acórdãos de 26 de novembro de 2002, Artegodan e o./Comissão, T-74/00, T-76/00, T-83/00 a T-85/00, T-132/00, T-137/00 e T-141/00, EU:T:2002:283, n.os 174, 177 e 191 a 194, e de 11 de dezembro de 2014, PP Nature-Balance Lizenz/Comissão, T-189/13, não publicado, EU:T:2014:1056, n.os 44 e 75).

50 A esse respeito, a autoridade competente é obrigada a indicar os principais relatórios e peritagens em que se baseia e a precisar, em caso de divergência significativa, as razões por que se afasta das conclusões dos relatórios ou das peritagens apresentados pelas empresas em causa. Esta obrigação impõe-se muito particularmente em caso de incerteza científica. Deverá proceder-se de forma contraditória e transparente, a fim de garantir que a substância em causa foi sujeita a uma avaliação científica aprofundada e objetiva, baseada num confronto das teses científicas mais representativas e das posições científicas avançadas pelos laboratórios farmacêuticos em causa (v., neste sentido, Acórdãos de 26 de novembro de 2002, Artegodan e o./Comissão, T-74/00, T-76/00, T-83/00 a T-85/00, T-132/00, T-137/00 e T-141/00, EU:T:2002:283, n.º 200, e de 11 de dezembro de 2014, PP Nature-Balance Lizenz/Comissão, T-189/13, não publicado, EU:T:2014:1056, n.º 52).

51 Assim sendo, há que lembrar, como admitiu a recorrente na audiência, que o Tribunal Geral não pode substituir a apreciação do PRAC e do CHMP pela sua. A sua fiscalização jurisdicional exerce-se apenas sobre a regularidade do seu funcionamento, bem como sobre a coerência interna e a fundamentação da recomendação do PRAC e do parecer do CHMP. Neste último aspeto, o julgador apenas pode verificar se a recomendação e o parecer contêm fundamentação que permita verificar as considerações em que se basearam e se estabelecem um nexo compreensível entre as considerações médicas ou científicas e as conclusões que contêm (v., neste sentido, Acórdão de 11 de dezembro de 2014, PP Nature-Balance Lizenz/Comissão, T-189/13, não publicado, EU:T:2014:1056, n.º 52).

52 É à luz destas considerações que devem ser examinados os argumentos da recorrente. Estes dizem respeito à apreciação tanto dos riscos como dos benefícios do gadolínio linear e do Omniscan em particular e que está na base da decisão recorrida.

b) Quanto à apreciação dos riscos do gadolínio linear e do Omniscan em particular

53 A recorrente critica, em primeiro lugar, a apreciação dos riscos de efeitos indesejáveis de ordem neurológica ligados à utilização do gadolínio linear, e depois a apreciação dos outros riscos ligados a essa utilização. Expõe, neste âmbito, que o princípio da precaução exige que um risco para a saúde pública tenha um caráter plausível e não puramente hipotético ou teórico. Entende, com efeito, que esse caráter plausível não resulta da análise que está na base da decisão recorrida.

1) Quanto aos riscos de ordem neurológica

54 Quanto aos riscos de ordem neurológica, a recorrente contesta sucessivamente a apreciação do PRAC e do CHMP.

i) Quanto à apreciação do PRAC

55 A recorrente considera que nenhum elemento de prova novo corrobora a apreciação do PRAC de que o Omniscan sujeita os pacientes a riscos de ordem neurológica e que este inverteu irregularmente o seu ónus da prova a esse respeito.

– *Quanto à falta de prova nova*

56 A recorrente alega que o princípio da precaução não isenta a autoridade da obrigação de fornecer indícios sérios e concludentes que permitam duvidar da inocuidade ou da eficácia do medicamento em causa. Em especial, posteriormente à concessão de uma AIM, o ónus da prova é da autoridade e esta só pode suspender uma AIM com base em dados novos e não com base numa simples reavaliação dos riscos já examinados anteriormente.

57 Entende não existir, no caso, qualquer prova sólida, convincente e nova de que da utilização do gadolínio linear e da sua acumulação no cérebro resulte um risco de lesão neurológica para os pacientes. Os estudos sobre a retenção do gadolínio no organismo e sobre a sua toxicidade já estavam disponíveis no momento do procedimento de avaliação único dos relatórios periódicos atualizados de segurança. O PRAC já os examinara nesse momento e concluiu que, na falta de prova de danos, a relação benefício/risco do Omniscan continuava a ser favorável. Os dados mais recentes não fizeram avançar os conhecimentos, exceto na medida em que revelaram a persistência do gadolínio macrocíclico no cérebro e a sua eliminação apenas parcial. Além disso, um estudo da clínica M. nos Estados Unidos demonstra que não podem ser associadas ao Omniscan perturbações cognitivas ou outras perturbações neurológicas.

58 Esta argumentação da recorrente não convence.

59 Antes de mais, segundo a jurisprudência acima referida nos n.os 45, 48 e 49, em conformidade com o princípio da precaução, a suspensão de uma AIM não tem que assentar em provas sólidas e convincentes, como sustenta a recorrente. Basta que assente em indícios sérios e concludentes, resultantes de dados científicos ou médicos novos, que não afastem necessariamente qualquer incerteza científica, desde que levem razoavelmente a duvidar, nomeadamente, da existência de uma relação favorável benefício/risco.

60 Em seguida, há que observar que, nos termos do artigo 107.º-E, n.os 2 e 3, da Diretiva 2001/83, o procedimento de avaliação único dos RPAS inclui a elaboração de um relatório por um relator no prazo de 60 dias a contar da receção do RPAS, a possibilidade de os Estados-Membros e o titular da AIM apresentarem as suas observações nos 30 dias consecutivos à sua receção do relatório, a atualização do referido relatório pelo relator no prazo de quinze dias a contar da receção das referidas observações e a adoção pelo PRAC do relatório final e de uma recomendação na reunião seguinte a essa atualização. O processo de avaliação único dos RPAS implica, assim, uma análise crítica da relação benefício/risco de um produto medicamentoso que tenha em conta qualquer informação nova sobre o medicamento e que possa conduzir à modificação, à suspensão ou à revogação da AIM. Todavia, este processo continua relativamente conciso. Do mesmo modo, pode revelar-se necessária uma análise científica mais aprofundada e que exija a abertura de outro processo, conforme previsto nos artigos 31.º e 32.º da Diretiva 2001/83. Em substância, esse procedimento, mais complexo, inclui a redação de um relatório preliminar por um ou dois relatores, como no caso, o envio desse relatório para observações aos titulares de AIM e aos Estados-Membros, a redação, em face dessas observações, de um relatório atualizado, a adoção de uma recomendação pelo PRAC, tudo no prazo de 150 dias, a possibilidade de os titulares de AIM pedirem um reexame, a possibilidade de reunir peritos, a adoção de uma nova recomendação pelo PRAC, a comunicação dessa nova recomendação ao CHMP, a adoção, por este, de um parecer e a sua comunicação à Comissão, aos titulares de AIM e aos Estados-Membros, antes de esta tomar uma decisão.

61 Ora, à luz de dados recentes, o PRAC considerou, no âmbito do processo de avaliação único dos RPAS, que a ponderação benefício/risco do Omniscan continuava a ser positiva, mas também que o significado clínico da retenção do gadolínio no cérebro era uma informação que não existia e que essa retenção, bem como as suas consequências clínicas, necessitariam de uma análise aprofundada. Esta sugestão levou a Comissão a dar início ao procedimento previsto no artigo 31.º da Diretiva 2001/83, que levou à decisão recorrida.

62 Nestas circunstâncias, os dados disponíveis na fase do processo de avaliação único dos RPAS não podem ser considerados dados já plenamente apreciados e não suscetíveis de justificar uma suspensão da AIM do Omniscan na sequência do processo controvertido.

63 De qualquer modo, resulta da segunda recomendação do PRAC que este se baseou, nomeadamente, em cinquenta estudos publicados em 2016 e em 2017, ou seja, depois do processo de avaliação único dos RPAS.

64 É verdade que o PRAC na sua segunda recomendação, também se baseou no facto, já demonstrado desde 2010, de os produtos de contraste à base de gadolínio lineares terem sido associados a um risco significativo de fibroses sistémicas nefrogénicas. Contudo, não é esse o fundamento determinante da segunda recomendação do PRAC e da decisão recorrida. Como defende a Comissão, esse risco foi utilizado como exemplo de efeito indesejado da libertação de gadolínio linear nos tecidos e da sua acumulação posterior, reforçando o receio de que o gadolínio libertado no cérebro possa igualmente ter um efeito tóxico. Ora, os dados já anteriormente conhecidos podem ser tidos em conta sem violar o princípio da precaução e o artigo 116.º da Diretiva 2001/83, na medida em que sejam apenas utilizados para corroborar a opinião que a autoridade vier a formar com base em novos dados.

65 Em face do exposto, há que admitir que a segunda recomendação do PRAC se baseava em dados científicos e/ou médicos novos.

– Quanto à inversão do ónus da prova

66 A recorrente acusa o PRAC de ter baseado a sua segunda recomendação no facto de a falta ou a insuficiência de dados não poderem ser consideradas provas da inexistência de um risco de efeitos neurológicos indesejados ligados à retenção de gadolínio no cérebro. Entende, assim que o PRAC transferiu irregularmente o ónus da prova que pertence às autoridades competentes.

67 Após ter examinado os dados observados disponíveis, o PRAC considerou que, apesar de as consequências clínicas da retenção do gadolínio no cérebro serem desconhecidas ou permanecerem obscuras, a falta ou a insuficiência de dados resultantes dos relatórios de casos não podiam ser consideradas provas da inexistência de um risco de produção de efeitos neurológicos indesejados.

68 A recomendação do PRAC não pode, contudo, ser reduzida apenas a esta afirmação.

69 O PRAC baseou-se, em primeiro lugar, em estudos que revelam que o gadolínio, independentemente de ser linear ou macrocíclico, tem a capacidade de atravessar a barreira hemato-encefálica e de atingir o cérebro.

70 Seguidamente, o PRAC citou autores que referem que os produtos de contraste à base de gadolínio linear libertam mais gadolínio no seu ambiente tecidual do que os produtos macrocíclicos, devido à sua estabilidade inferior e têm, portanto, tendência para aí se acumularem. Assim, observou-se que os produtos lineares são retidos no cérebro a uma taxa dez vezes maior do que os produtos macrocíclicos e aí permanecem presentes durante um período que pode ir até um ano ou mesmo mais.

71 O PRAC referiu ainda que, não obstante uma vasta utilização do gadolínio, não havia qualquer estudo que demonstrasse sinais clínicos de neurotoxicidade subsequentes a uma exposição ao gadolínio para além de 50 semanas após a sua injeção por via intravenosa nem sinais histopatológicos para além de uma certa concentração. No entanto, o PRAC chamou a atenção para o facto de os dados sobre os efeitos a longo prazo da retenção do gadolínio no cérebro serem ainda limitados e de os efeitos indesejáveis que podem ser associados a essa acumulação poderem ser adiados e subtis e a sua notificação espontânea sujeita a diversas condicionantes. Em especial, o PRAC tomou em consideração o estudo da clínica M. apresentado pela recorrente em apoio do seu produto, mas afastou-o, nomeadamente porque os seus resultados eram limitados pela dimensão da amostra de

pacientes tomada em consideração, pelo acompanhamento relativamente curto dos efeitos potenciais a longo prazo e por uma falta de informação detalhada sobre os métodos estatísticos utilizados e a sua fiabilidade. Do mesmo modo, o PRAC entendeu que não se podia considerar que os estudos baseados em experiências levadas a cabo em animais sãos que tinham recebido doses de gadolínio por intravenosa abrangiam a variável das doenças suscetíveis de ser encontradas no homem, as quais poderiam ser exacerbadas pela retenção do gadolínio no cérebro. Por outro lado, o PRAC referiu alguns outros estudos que sugerem uma ligação entre uma exposição ao gadolínio e diversos efeitos indesejáveis, tais como dores de cabeça, perturbações da visão ou da audição, sintomas digestivos, respiratórios ou musculoesqueléticos, ou ainda perturbações da motricidade fina ou dificuldades cognitivas em função das zonas do cérebro afetadas pela acumulação do gadolínio e a sua dequelação. O PRAC recordou igualmente que a toxicidade do gadolínio tinha sido evidenciada nos casos em que tinha sido injetado diretamente no sistema nervoso central de ratos, na medida em que provoca alterações morfológicas e comportamentais em função da dose recebida. Por último, como já foi exposto, o PRAC recordou, como prova da toxicidade da presença do gadolínio linear nos tecidos, que este esteve associado a um risco significativo de fibroses sistémicas nefrogénicas.

72 O PRAC acabou por se basear nas conclusões de um grupo de peritos que tinha mandatado e que, por seu lado, concluiu, pela acumulação do gadolínio linear no cérebro devido à sua propensão para se dequelar pelo facto de essa acumulação plausivelmente poder ter efeitos indesejáveis.

73 Não se pode deixar de observar que o PRAC se baseou, assim, numa apreciação de dados científicos e/ou médicos objetivos que, sendo certo que não removem toda a incerteza científica, podiam, não obstante, constituir indícios sérios e concludentes da acumulação do gadolínio linear no cérebro numa proporção e por um período maiores do que o gadolínio macrocíclico, por um lado, e de potenciais efeitos tóxicos dessa acumulação, por outro.

74 Nestas circunstâncias, o PRAC não inverteu o ónus da prova ao considerar que a falta ou a insuficiência de dados provenientes dos relatórios de casos não podia ser considerada uma prova da inexistência de um risco de efeitos neurológicos indesejados, uma vez que dispunha de elementos que suscitavam dúvidas razoáveis a esse respeito.

75 Improcedem, portanto, as alegações da recorrente contra a apreciação feita pelo PRAC quanto aos riscos de efeitos neurotóxicos ligados à retenção do gadolínio no cérebro.

ii) Quanto à apreciação do CHMP

76 A recorrente alega, em substância, que, no essencial, o CHMP não procedeu à sua própria avaliação e que, em todo o caso, ao afastar-se de certas apreciações do PRAC, pôs em causa a recomendação deste.

– Quanto ao facto de o CHMP não ter procedido à sua própria avaliação

77 A recorrente alega, quanto aos efeitos indesejáveis de ordem neurológica, que, no seu parecer, o CHMP, no essencial, deu o seu acordo à segunda recomendação do PRAC sem ter procedido à sua própria apreciação.

78 Há que lembrar, porém, que só em presença de um conjunto de indícios suficientemente concordantes que deem suporte à argumentação do recorrente relativa à falta de um verdadeiro exame cabe à autoridade fazer prova desse exame (v., neste sentido, Acórdão de 28 de setembro de 2004, Tenreiro/Comissão, T-216/03, EU:T:2004:276, n.º 59).

79 Ora, o facto de o CHMP ter partilhado em grande medida a opinião do PRAC não significa que não tenha procedido à sua própria apreciação dos dados médicos ou científicos disponíveis. Isto é tanto mais assim quando os titulares de AIM puderam invocar a sua posição junto do CHMP em

18 de julho de 2017 e que, após ter exposto o conteúdo da segunda recomendação do PRAC e ter indicado que estava integralmente de acordo com as suas conclusões, o CHMP matizou-as antes de apresentar as suas próprias conclusões. Por último, as opiniões divergentes dos representantes dos doze Estados-Membros e dos representantes noruegueses e islandeses, juntas ao parecer do CHMP, revelam a existência de uma discussão no interior deste.

80 Não está, portanto, demonstrado que o CHMP não tivesse procedido à sua própria avaliação dos riscos neurológicos suscetíveis de resultar de uma exposição ao gadolínio.

– *Quanto ao facto de o CHMP se ter afastado de algumas apreciações do PRAC*

81 A recorrente observa que o CHMP se afastou de certas apreciações do PRAC, cuja recomendação teria assim «posto em causa». Daí resulta, segundo a recorrente, que os elementos na base do seu próprio parecer e da decisão recorrida não são nem sólidos nem convincentes.

82 A recorrente refere, em primeiro lugar, que, no que respeita ao facto de se ter que distinguir os produtos de contraste à base de gadolínio linear dos produtos à base de gadolínio macrocíclico, o CHMP considerou necessário corrigir a afirmação do PRAC de que «os produtos macrocíclicos indicam apenas um aumento passageiro do [gadolínio] no cérebro e são eliminados rapidamente». O CHMP considerou suficiente declarar que «as medidas de gadolínio no cérebro em períodos mais longos mostraram diferenças entre os produtos lineares e macrocíclicos em termos de acumulação ao longo do tempo».

83 Contudo, esta relativização introduzida pelo CHMP não põe em causa a conclusão de que o gadolínio linear sofra mais dequelação do que o gadolínio macrocíclico e de que é retido durante mais tempo no cérebro. Ora, foi nomeadamente com base nessas considerações que o PRAC e o CHMP distinguiram os produtos de contraste em função da sua pertença a esses dois tipos de gadolínio e que a Comissão suspendeu, salvo em algumas exceções, as AIM de uns e não de outros. Portanto, contrariamente ao que alega a recorrente, a formulação diferente adotada pelo CHMP não é suscetível de fragilizar os fundamentos que sustentam a decisão recorrida.

84 A recorrente observa, em segundo lugar, que, no seu parecer, o CHMP considerou que não se podia sustentar, como tinha feito o PRAC, que os efeitos nefastos e as interações potenciais do gadolínio com as doenças eram «plausíveis». A recorrente observa igualmente que o CHMP considerou preferível empregar o adjetivo «possível» em vez do adjetivo «plausível» porque «plausível» implicava «um maior potencial de danos». Refere que, pela mesma razão, o CHMP considerou que se devia omitir o termo «ainda» da conclusão do PRAC de que «nenhum efeito neurológico indesejado, como perturbações cognitivas ou motoras, foi ainda demonstrado como resultado da acumulação de gadolínio no cérebro».

85 Tendo em conta os cerca de 300 milhões de doses de produtos de contraste à base de gadolínio administrados desde 1988 e a falta de dados sobre os efeitos da sua acumulação no cérebro, a recorrente sustenta que o CHMP desacreditou assim a tese do PRAC que está na base da decisão recorrida.

86 Há que lembrar, porém, que, para justificar a adoção de uma medida com base no artigo 116.º da Diretiva 2001/83, basta um risco potencial (v. n.º 46, *supra*). Além disso, contrariamente ao que sustenta a recorrente, a suspensão de uma AIM não tem necessariamente que assentar em provas sólidas e convincentes, podendo basear-se apenas em indícios sérios e concludentes, mesmo apesar de não removerem toda a incerteza científica. (v. n.º 59, *supra*).

87 Por outro lado, como já acima se expôs (v. n.º 45, *supra*), o princípio da precaução permite, em caso de incerteza, que as autoridades competentes tomem medidas adequadas para prevenir certos riscos potenciais para a saúde pública, para a segurança e para o ambiente, sem terem que aguardar que a realidade e a gravidade desses riscos estejam plenamente demonstradas.

88 Além disso, embora, como alega a recorrente, a avaliação do risco não se possa basear em considerações puramente hipotéticas, o Tribunal de Justiça já admitiu que o princípio da precaução justificava a adoção de medidas restritivas, mesmo quando seja impossível determinar com certeza a existência ou o alcance do risco alegado, devido à natureza insuficiente, inconclusiva ou imprecisa dos resultados dos estudos levados a cabo, mas persista a probabilidade de um dano real para a saúde pública no caso de o risco se concretizar (Acórdãos de 10 de abril de 2014, Acino/Comissão, C-269/13 P, EU:C:2014:255, n.º 58, e de 3 de dezembro de 2015, PP Nature-Balance Lizenz/Comissão, C-82/15 P, não publicado, EU:C:2015:796, n.º 22).

89 Ora, no caso, o CHMP não negou fundamentalmente a existência de um risco ao introduzir as duas relativizações acima mencionadas na segunda recomendação do PRAC. É certo que o CHMP, tal como o PRAC, reconheceu que não tinha sido provado qualquer efeito indesejado no homem causado pela acumulação de gadolínio no cérebro, apesar de este ter sido largamente utilizado. No entanto, o CHMP não pôs em causa o ponto de vista do PRAC de que, em primeiro lugar, os dados de segurança a longo prazo eram limitados, em segundo lugar, os efeitos indesejáveis que podiam ser associados a essa acumulação podiam ser adiados e subtis, e, em terceiro lugar, a notificação espontânea de efeitos indesejáveis estava sujeita a diversas condicionantes. Não deixando de reconhecer que não tinham sido demonstrados efeitos neurológicos indesejáveis, como perturbações cognitivas ou motoras, o CHMP admitiu a existência de um risco de efeitos indesejáveis e de interação com doenças, à luz dos dados que indicavam que os agentes lineares estão sujeitos à dequelação *in vivo* e dos dados não clínicos que revelavam a toxicidade do gadolínio dequelado.

90 Há que admitir, por acréscimo, como alega a Comissão nos seus articulados, que a utilização, pelo CHMP, do adjetivo «possível» em vez do adjetivo «plausível» empregue pelo PRAC teve por objetivo evitar a criação de um estado de ansiedade nos doentes e não de se afastar, quanto à substância, da posição deste último, uma vez que o CHMP subscreveu a sua recomendação de suspender as AIM dos produtos de contraste à base de gadolínio linear.

91 Por todas estas razões, a substituição pelo CHMP do termo «plausível» pelo adjetivo «possível» e a supressão do advérbio «ainda» na recomendação do PRAC não podem ser consideradas significativas na aplicação do artigo 116.º da Diretiva 2001/83 e do princípio da precaução. Não são, pois, suscetíveis de afetar a legalidade da decisão recorrida.

2) Quanto aos riscos diferentes dos de ordem neurológica

92 Quanto aos riscos de ordem não neurológica ligados à utilização do gadolínio como produto de contraste, a recorrente observa que o CHMP se afastou da afirmação do PRAC de que o aparecimento de placas cutâneas era o resultado de uma exposição ao gadolínio linear, com o fundamento de que essa afirmação assentava num número limitado de casos. A recorrente sustenta igualmente que o facto de o gadolínio poder levar a uma fibrose sistémica nefrogénica nos doentes que sofrem de insuficiência renal severa não basta para validar a conclusão de que a ponderação da relação benefício/risco é desfavorável ao Omniscan, uma vez que o CHMP já tinha concluído em 2010 que o risco de fibrose sistémica nefrogénica era suficientemente tido em conta e neutralizado por advertências e por restrições à utilização, pois esse parecer foi confirmado seis anos mais tarde pelo PRAC no âmbito do processo de avaliação único dos RPAS e porque, como já foi exposto, o princípio da precaução só pode ser aplicado para suspender uma AIM na presença de dados novos, inexistentes no caso presente. Daí resulta que os efeitos indesejáveis de ordem não neurológica não podiam constituir um fundamento relevante de suspensão da AIM do Omniscan.

93 No entanto, na segunda recomendação do PRAC, o risco de aparecimento de placas cutâneas na sequência de uma exposição ao gadolínio constitui um fundamento de importância secundária. Além disso, a decisão recorrida tem a sua fundamentação no parecer do CHMP e não na recomendação do PRAC. Ora, esse parecer é, em si mesmo, essencialmente baseado na acumulação do gadolínio linear no cérebro e no risco de efeito neurotóxico que essa acumulação pode ter. De igual modo, o facto de o CHMP não ter feito sua a opinião do PRAC relativamente ao risco de aparecimento de placas cutâneas não pode afetar a legalidade dessa decisão.

94 Quanto ao risco de fibrose sistémica nefrogénica, só é invocado na medida em que corrobora a toxicidade do gadolínio nos tecidos e também não constitui um fundamento determinante da decisão recorrida. De resto, já acima se expôs (v. n.º 64, *supra*) que podem ser tidos em conta dados anteriormente conhecidos sem violar o princípio da precaução e o artigo 116.º da Diretiva 2001/83, quanto são utilizados apenas, como no caso, para reforçar a opinião que a autoridade forma com base em dados novos.

95 Em face do exposto, as alegações da recorrente relativas aos riscos não neurológicos não são suscetíveis de ferir a decisão recorrida de ilegalidade.

c) Quanto à apreciação dos benefícios do gadolínio linear e do Omniscan em particular

96 A recorrente alega que as autoridades competentes deviam ter tido em conta os benefícios que o Omniscan traz para a imagiologia de perfusão miocárdica e em matéria de reações de hipersensibilidade.

1) Quanto ao benefício da Omniscan para a imagiologia de perfusão miocárdica

i) Quanto aos argumentos de ordem médica

97 A recorrente sustenta que o Omniscan apresenta uma vantagem específica face a outros produtos de contraste para a imagiologia de perfusão miocárdica, mas que o PRAC negligenciou essa vantagem ao afirmar, na segunda recomendação, que a indicação para uma IRM de corpo inteiro, de que beneficia a maioria dos outros produtos à base de gadolínio, engloba a imagiologia do coração, incluindo a imagiologia de perfusão miocárdica.

98 Ora, existem grandes diferenças entre uma IRM de corpo inteiro e uma imagiologia de perfusão miocárdica, que é mais precisa e eficaz para identificar as pessoas que apresentam um risco de desenvolver um acidente cardíaco, para gerir os pacientes e para evitar eventuais resultados fatais. Além disso, as posologias e as instruções de administração são diferentes para uma IRM de corpo inteiro e uma imagiologia de perfusão miocárdica. Por conseguinte, a afirmação do PRAC de que a indicação para uma IRM de corpo inteiro engloba a imagiologia do coração levaria a pedir aos médicos que ignorassem as AIM concedidas pelos Estados-Membros que autorizaram expressamente o Omniscan como único produto de contraste à base de gadolínio para a imagiologia de perfusão miocárdica. No entanto, cabe apenas ao médico prescritor a decisão de prescrever à margem das indicações.

99 Há que observar, porém, que a recorrente baseia a sua argumentação relativa à vantagem do Omniscan para a imagiologia de perfusão miocárdica em considerações de ordem médica, que a Comissão contesta com argumentos da mesma ordem e com base em literatura científica. Ora, como já acima se recordou (v. n.º 51, *supra*), o Tribunal não pode substituir a apreciação do PRAC e do CHMP pela sua, e a sua fiscalização é exercida unicamente quanto à regularidade do seu funcionamento, quanto à coerência interna e fundamentação da sua recomendação e do seu parecer. Por conseguinte, o Tribunal não pode apreciar a eventual procedência das afirmações da recorrente.

100 Por conseguinte, o Tribunal Geral também não se pode pronunciar sobre o argumento da recorrente de que a posição adotada pelo PRAC e pelo CHMP no que respeita à imagiologia de perfusão miocárdica levaria a pedir aos médicos que ignorassem as AIM passadas pelos Estados-Membros que autorizaram expressamente o Omniscan como produto de contraste à base de gadolínio para essa imagiologia. Com efeito, este argumento da recorrente parte do postulado, sobre o qual o Tribunal Geral não se pode pronunciar, de que a indicação para a imagiologia de perfusão miocárdica é autónoma e não pode ser considerada um subconjunto da indicação para o corpo inteiro.

101 De qualquer forma, a Comissão salienta acertadamente que quando um comité, como o PRAC ou o CHMP, tem que conhecer de questões com interesse para a União, no âmbito do procedimento previsto no artigo 31.º, n.º 1, da Diretiva 2001/83, cabe a esse comité fazer, à escala europeia, a sua própria avaliação do medicamento em causa, que é independente da avaliação das autoridades nacionais e que não lhe é oponível (v., neste sentido, Acórdão de 3 de dezembro de 2015, PP Nature-Balance Lizenz/Comissão, C-82/15 P, não publicado, EU:C:2015:796, n.ºs 36 e 37).

ii) Quanto aos argumentos diferentes dos de ordem médica

102 Depois de ter apresentado argumentos que exigem uma apreciação de ordem científica, a recorrente faz outras alegações relativas ao respeito das orientações, ao desrespeito da obrigação de proceder a um exame completo e a um erro de facto que incumbe ao Tribunal examinar.

– Quanto à vantagem do Omniscan para a imagiologia de perfusão miocárdica

103 A recorrente alega, em primeiro lugar, que, ao negligenciar a importância da indicação do Omniscan na imagiologia de perfusão miocárdica, o PRAC e o CHMP não tiveram em conta as orientações de boas práticas em matéria de farmacovigilância, segundo as quais a ponderação benefício/risco deve ser avaliada em cada indicação.

104 Contudo, o PRAC e o CHMP tiveram precisamente em conta a indicação específica de que beneficiava o Omniscan em certos países para a imagiologia de perfusão miocárdica. No entanto, na apreciação dessa indicação, o PRAC e o CHMP consideraram que, na medida em que, do ponto de vista médico, essa imagiologia estava englobada na indicação para o corpo inteiro, o que não compete ao Tribunal verificar, como acaba de ser recordado, essa indicação não podia fazer pender num sentido favorável a ponderação benefício/risco baseada na acumulação do gadolínio linear no cérebro e no risco de toxicidade dessa acumulação.

105 A recorrente alega, em segundo lugar, que nada indica que o PRAC, na sua segunda recomendação, e o CHMP, na sua sequência, tenham tido em conta as observações sobre a indicação do Omniscan na imagiologia de perfusão miocárdica que tinha alegado no seu pedido de reexame.

106 Na sua primeira recomendação, o PRAC tinha considerado que a indicação «única» do Omniscan para a imagiologia de perfusão miocárdica era irrelevante, uma vez que uma indicação relativa a uma IRM do corpo inteiro englobava a imagiologia do coração, incluindo a imagiologia de perfusão miocárdica.

107 No seu pedido de reexame, a recorrente expôs, em primeiro lugar, que não afirmava que o Omniscan gozava de uma indicação «única» para a imagiologia de perfusão miocárdica, uma vez que o Multihance (ácido gadobénico) tinha recebido uma autorização para esse uso em certos países e o Gadovist (gadobutrol) na Polónia. Em seguida, a recorrente sustentou que, ao considerar que uma indicação relativa a uma IRM do corpo inteiro englobava a imagiologia de perfusão miocárdica, o PRAC tinha ignorado o facto de que essa imagiologia implicava a administração de um agente de *stress* e constituía um exame funcional e não anatómico, essencial para a deteção de uma isquémia do miocárdio.

108 Na segunda recomendação, o PRAC manteve que a recorrente tinha alegado que o Omniscan gozava de uma indicação única para a imagiologia de perfusão miocárdica. Todavia, mesmo embora esta afirmação seja ambígua, não é suscetível de ferir a decisão recorrida de ilegalidade, na medida em que a própria recorrente expõe nos seus escritos no procedimento que o Omniscan beneficia dessa indicação «única» em quatro Estados-Membros, a saber, na Croácia, em Chipre, em Portugal e na Roménia.

109 Há que observar sobretudo que, na sua segunda recomendação, o PRAC admitiu, como sustentava em substância a recorrente, que o objetivo principal da imagem de perfusão miocárdica era a deteção de isquémias cardíacas combinando uma imagem em repouso e outra sob um fator de *stress* e que utilizava para esse efeito uma técnica de imagem dinâmica. Em seguida, o PRAC salientou que a documentação disponível mencionava que o Omniscan era indicado para as IRM do corpo em geral, mas também especificamente para outros exames, como a avaliação das coronaropatias através de imagiologia de perfusão miocárdica, o que confirma o resumo das características do produto no Reino Unido, comunicado pela recorrente. O PRAC deduziu daí que a IRM para o corpo inteiro englobava efetivamente a imagiologia de perfusão miocárdica. Além disso, observou que esta conclusão era concordante com a opinião dos peritos consultados, segundo os quais os agentes de contraste lineares e macrocíclicos podiam ser utilizados de forma intermutável na imagiologia cardíaca, de modo que não estava demonstrada uma diferença no que se refere à sua utilidade clínica.

110 Além disso, o relator do PRAC observou que a recorrente não tinha apresentado qualquer elemento de ordem química ou fisiológica que demonstrasse o seu ponto de vista de que com outros produtos de contraste não se podia obter resultados semelhantes aos que se pode recolher com o Omniscan. O relator salientou, a este respeito, que já tinha sido demonstrado que se podia obter resultados semelhantes com o Multihance e o Gadovist.

111 Daí resulta que a recorrente alega em vão que não foram tidas em conta as observações sobre a indicação do Omniscan na imagiologia de perfusão miocárdica que tinha alegado no seu pedido de reexame.

112 A recorrente alega, em terceiro lugar, que o PRAC e o CHMP minimizaram as vantagens do Omniscan invocando o facto de não ser o único produto de contraste indicado para a imagiologia de perfusão miocárdica, pois, na Alemanha, o Gadovist, um produto de contraste à base de gadolínio macrocíclico, dispunha de uma indicação para todo o corpo que se considerava abranger também este tipo de imagiologia. Ora, segundo a recorrente, o requerente da AIM tinha, de facto, renunciado a pedir uma autorização específica para a imagiologia de perfusão miocárdica devido às preocupações manifestadas por alguns Estados-Membros. Consequentemente, não se pode inferir do facto de o Bundesinstitut für Arzneimittel und Medezinprodukte (Instituto Federal dos Medicamentos e dos dispositivos médicos, a seguir «Instituto alemão») ter autorizado o Gadovist para o corpo inteiro que teria admitido que este era igualmente adequado para a imagiologia de perfusão miocárdica.

113 Há que observar, a este respeito, que, na sua apreciação preliminar dos fundamentos de reexame da primeira recomendação do PRAC, o correlator do PRAC considerou efetivamente que a indicação do Gadovist para uma imagiologia de perfusão miocárdica tinha sido incluída, na Alemanha, sob a menção «corpo inteiro».

114 Resulta do relatório de avaliação do Instituto alemão que o Gadovist beneficiava de uma indicação específica para a imagiologia de ressonância magnética do crânio, da espinal medula, do fígado e dos rins e que o titular dessa AIM pediu, em 13 de setembro de 2011, que essa indicação fosse extensiva ao corpo inteiro.

115 Na sua discussão dos elementos científicos, o relator do Instituto alemão salientou, nomeadamente, que a utilização do Gadovist não estava documentada para certas partes do corpo, tais como o pâncreas, o cólon ou ainda a próstata, que era controverso para outros, como o útero, mas que estava

suficientemente sustentada para a imagiologia de ressonância magnética cardíaca, incluindo a imagiologia de perfusão. No entanto, como o titular da AIM pedia uma extensão da indicação para a imagiologia do corpo, o relator precisou que essas partes do corpo já não seriam citadas na lista das indicações. Alguns Estados-Membros suscitaram questões nesse procedimento. Um Estado-Membro, em especial, considerou que, entre as indicações pedidas para o «corpo inteiro», a indicação para o coração merecia uma atenção particular e especialmente uma comparação da ressonância magnética cardíaca com outros processos de exames. Tendo em conta as respostas dadas pelo requerente da AIM, esse ponto foi considerado resolvido.

116 Assim, contrariamente ao que sustenta a recorrente, não resulta claramente desse relatório que o titular da AIM do Gadovist tivesse renunciado a pedir uma autorização específica para a imagiologia de perfusão miocárdica devido às preocupações de alguns Estados. As afirmações da recorrente a este respeito estão, de resto, formuladas no condicional. Além disso, a Comissão observa que, no seu relatório preliminar sobre os fundamentos de reexame da primeira recomendação do PRAC, o correlator do PRAC confirmou que, tendo em conta os estudos, o Instituto alemão tinha admitido a indicação do Gadovist para a imagiologia de perfusão miocárdica sob a menção «corpo inteiro». Ora, na medida em que esse correlator era membro desse Instituto, não é verosímil que tenha interpretado mal a posição deste último.

117 Em face do exposto, não está provado que o PRAC e o CHMP tenham negligenciado a vantagem do Omniscan na imagiologia de perfusão miocárdica por considerarem erradamente que, na Alemanha, o Gadovist dispunha de uma indicação para o conjunto do corpo que se considerava abranger também este tipo de imagiologia.

– Quanto à vantagem do Omniscan no que respeita aos riscos de hipersensibilidade

118 A recorrente alega ainda que o PRAC e o CHMP avaliaram mal a vantagem do gadolínio linear no que respeita à taxa de reação de hipersensibilidade a este tipo de produto de contraste. A esse respeito, sustenta que o Omniscan, em particular, é mais bem tolerado do que os produtos macrocíclicos.

119 No entanto, como já foi acima exposto no n.º 51, não compete ao Tribunal substituir a apreciação do PRAC e do CHMP pela sua. Por conseguinte, não pode decidir a controvérsia científica entre a recorrente e estes últimos no que respeita às eventuais vantagens de um produto de contraste como o Omniscan relativamente aos produtos à base de gadolínio macrocíclicos.

120 A recorrente sustenta, contudo, que o PRAC, e, seguidamente, o CHMP, não examinaram uma meta-análise do Professor P. que a recorrente tinha comunicado e que confirmava a melhor tolerância dos produtos de contraste à base de gadolínio linear face aos produtos macrocíclicos.

121 Resulta, porém, da segunda recomendação do PRAC que este teve em conta essa meta-análise, mas que a rejeitou porque, como outros estudos, apresentava certas limitações significativas relativas à sua conceção, à dependência face ao registo de efeitos indesejáveis e às possibilidades de subdeclaração ou de declaração estimulada por mudanças na utilização dos produtos. Mais precisamente, no seu relatório de avaliação atualizado de 30 de junho de 2017, o correlator do PRAC observou que a meta-análise do Professor P. assentava numa seleção de efeitos indesejáveis assinalados retrospetivamente, apesar de se saber que só uma pequena parte dos efeitos indesejáveis é comunicada às autoridades sanitárias, de modo que essas comunicações espontâneas de efeitos indesejáveis não podem ser utilizadas para proceder a uma análise quantitativa e a uma comparação entre os produtos.

d) Conclusão sobre o primeiro e o segundo fundamentos

122 Resulta do exposto que a recorrente não demonstrou que a segunda recomendação do PRAC e o parecer do CHMP padecem de erros ou de omissão.

123 Por conseguinte, há que julgar improcedentes os primeiro e segundo fundamentos, sem que seja necessário examinar o último argumento da recorrente, suscitado no âmbito do primeiro fundamento, segundo o qual os alegados erros e omissões do PRAC e do CHMP não podiam ser compensados pelo facto de a suspensão da AIM do Omniscan ser adiada durante doze meses menos pelos Estados-Membros por força do artigo 3.º da decisão recorrida.

2. Quanto ao primeiro fundamento, relativo à violação dos princípios da igualdade de tratamento e da não discriminação

124 A recorrente sustenta que a decisão recorrida viola o princípio da igualdade de tratamento e da não discriminação por quatro razões atinentes ao facto de os seus concorrentes terem beneficiado de um tratamento favorável para os produtos de contraste sobre os quais detêm uma AIM.

125 A título preliminar, há que lembrar que, segundo jurisprudência assente, o princípio da igualdade de tratamento exige que as situações comparáveis não sejam tratadas de modo diferente e que as situações diferentes não sejam tratadas de modo igual, exceto se esse tratamento for objetivamente justificado (v. Acórdão de 12 de junho de 2015, Health Food Manufacturers' Association e o./Comissão, T-296/12, EU:T:2015:375, n.º 113, e jurisprudência aí referida).

a) Quanto ao primeiro caso de alegada discriminação

126 A recorrente vê um primeiro caso de discriminação no facto de os produtos de contraste à base de gadolínio linear, como o Omniscan, terem visto a sua AIM suspensa, apesar de não ter sido tomada qualquer medida semelhante contra os produtos de contraste à base de gadolínio macrocíclico. Sustenta que não existe nenhuma razão objetiva para esta diferença de tratamento, na medida em que não há prova de qualquer lesão causada pela retenção de gadolínio no cérebro e na medida em que, de resto, o CHMP considerou que tais lesões não eram «plausíveis». Esta diferença de tratamento assenta, na realidade, apenas na premissa de que o cérebro retém mais tempo os produtos de contraste à base de gadolínio linear do que os produtos à base de gadolínio macrocíclico. Todavia, esta afirmação não tem qualquer suporte.

127 No entanto, resulta dos n.os 69 a 71, *supra*, que o PRAC verificou existirem dados científicos que, por um lado, revelavam que o cérebro retém mais tempo os produtos de contraste à base de gadolínio linear do que os produtos à base de gadolínio macrocíclico e, por outro, permitiam concluir que a exposição ao gadolínio linear apresenta potencialmente, devido à sua estabilidade inferior, um risco de toxicidade face ao gadolínio macrocíclico.

128 Além disso, resulta dos n.os 86 e 91, *supra*, que a substituição pelo CHMP do termo «possível» pelo adjetivo «plausível» utilizado pelo PRAC não tinha caráter significativo.

129 Nestas condições, a Comissão teve razão ao considerar que os dois tipos de gadolínio apresentavam características suficientemente distintas para justificarem um tratamento diferenciado. Não violou, pois, o princípio da igualdade de tratamento e da não discriminação.

b) Quanto ao segundo caso de alegada discriminação

130 A recorrente vê um segundo caso de discriminação no facto de, na decisão recorrida, a Comissão ter suspendido a AIM do Omniscan e não a AIM do Magnevist (ácido gadopentético), apesar de ambos os produtos de contraste serem à base de gadolínio linear. No que respeita ao Magnevist, a decisão recorrida limita-se a prever, no seu artigo 4.º, que os Estados-Membros devem ter em conta as conclusões científicas do CHMP para avaliarem a eficácia e a segurança dos produtos de contraste que contenham ácido gadopentético.

131 A recorrente alega que, na medida em que não existe qualquer prova de que a retenção do gadolínio linear no cérebro provoca lesões, não existe qualquer justificação objetiva para distinguir o Magnevist dos outros produtos de contraste à base de gadolínio linear, como o Omniscan, pelo único motivo de o Magnevist ser administrado em doses mais fracas.

132 Como já foi acima exposto nos n.os 71 e 73, tendo em conta os dados científicos, o PRAC podia considerar que havia indícios sérios e concludentes de que a acumulação de gadolínio linear no cérebro apresenta um risco de neurotoxicidade. Na sua segunda recomendação, o PRAC observou ainda que existem estudos que demonstraram que o Magnevist é, como o Omniscan, detetado no cérebro após a sua administração. No entanto, o PRAC salientou igualmente que o Magnevist era utilizado como produto de contraste na arteriografia numa dose 200 vezes inferior à de outros produtos injetados em intravenosa, como o Omniscan. Além disso, o PRAC salientou que, nesse caso, os pacientes só eram habitualmente sujeitos a uma única exposição desse produto, ao passo que podem ser expostos ao Omniscan várias vezes.

133 Com base nesta diferença na administração dos dois produtos, o PRAC, o CHMP e, com eles, a Comissão podiam seguir critérios diferentes, nomeadamente distinguir o Magnevist e o Omniscan, e considerar, sem violar o princípio da igualdade de tratamento e da não discriminação, que apenas se tinha que convidar os Estados-Membros a terem em conta a conclusão de que a ponderação benefício/risco do Magnevist permanecia positiva no caso de injeção intra-articular.

c) Quanto ao terceiro caso de alegada discriminação

134 A recorrente vê um terceiro caso de discriminação no facto de, na decisão recorrida, a Comissão ter suspendido a AIM do Omniscan e não a AIM do Multihance e do Primovist (ácido gadoxético), apesar de todos eles serem produtos de contraste à base de gadolínio linear. No que se refere ao Multihance e ao Primovist, a decisão recorrida limita-se a dispor, no seu artigo 4.º, que os Estados-Membros devem ter em conta as conclusões científicas do CHMP para avaliarem a eficácia e a segurança dos produtos de contraste que contenham ácido gadobénico ou ácido gadoxético.

135 A este respeito, a recorrente alega que, na medida em que o PRAC e o CHMP consideraram que o Multihance e o Primovist apresentavam uma relação benefício/risco favorável devido à sua utilidade para a imagiologia hepática, era discriminatório não considerar igualmente benéfica a indicação específica do Omniscan para a imagiologia da perfusão miocárdica.

136 Não se pode deixar de observar que esta alegação assenta no postulado de que a Omniscan tem um interesse particular para a imagiologia de perfusão miocárdica. Ora, o PRAC e o CHMP impugnaram-no e há que lembrar (v. n.º 99, *supra*) que não cabe ao Tribunal decidir a controvérsia científica que opõe as partes quanto à questão de saber nomeadamente se existem diferenças significativas entre a imagiologia de «corpo inteiro» e a imagiologia de perfusão miocárdica. De resto, resulta do exame dos dois primeiros fundamentos (v. n.os 113 a 117, *supra*) que não está demonstrado que o PRAC tivesse cometido um erro ao considerar que uma indicação para o «corpo inteiro» abrange a imagiologia de perfusão miocárdica reconhecida ao Omniscan em quatro Estados-Membros.

137 Pelo contrário, o PRAC observou que o Multihance e o Primovist apresentavam, por seu turno, uma vantagem para a imagiologia de fase atrasada de lesões hepáticas pouco vascularizadas que é impossível de realizar com outros produtos à base de gadolínio e que permitem, assim, um diagnóstico precoce de doenças potencialmente mortais. Nestas condições, e apesar dos riscos resultantes da acumulação de gadolínio no cérebro, o PRAC considerou que a ponderação benefício/risco continua a ser favorável a estes dois produtos, desde que o seu uso seja limitado a este tipo de imagem do fígado.

138 Neste contexto, tendo em conta as suas diferentes qualidades, não se verifica que o princípio da igualdade de tratamento e da não discriminação tenha sido violado pelo facto de o Multihance e o Primovist terem sido tratados diferentemente do Omniscan.

d) Quanto ao quarto caso de alegada discriminação

139 A recorrente salienta um quarto caso de discriminação no facto de, apesar de a decisão recorrida ter por objetivo a redução dos riscos para a saúde humana, favorecer os produtos de contraste à base de gadolínio macrocíclico face aos produtos à base de gadolínio linear à luz de um hipotético risco de neurotoxicidade, sem ter em conta o facto de estes últimos, e muito particularmente o Omniscan, apresentarem um perfil de segurança mais favorável em relação aos riscos de reações de hipersensibilidade mais graves, que, embora baixos, não deixam de ser reais.

140 No entanto, há que notar, antes de mais, que nem o PRAC nem o CHMP nem a Comissão consideraram que o risco de neurotoxicidade dos produtos de contraste à base de gadolínio linear era hipotético. De acordo com o parecer do CHMP, no qual se baseia a decisão recorrida, a Comissão considerou que era possível a neurotoxicidade desses produtos de contraste.

141 Seguidamente, embora o PRAC tenha observado estudos que referiam um menor risco de reação de hipersensibilidade, nomeadamente com o Omniscan, observou que «os estudos [sobre a hipersensibilidade] apresenta[vam] certas limitações significativas: a conceção da retrospetiva ou do estudo, a dependência face ao registo de efeitos indesejáveis e as possibilidades de subdeclaração ou de declaração estimulada por mudanças na utilização dos produtos». O PRAC verificou igualmente que «[a] taxa de reações mais graves [era] muito baixa e os estudos que avaliavam a taxa das reações de hipersensibilidade com [produtos de contraste à base de gadolínio] conclu[íam] que uma muito pequena percentagem de pacientes [tinha] uma reação de hipersensibilidade mais grave». Além disso, o PRAC salientou que «[o] risco de hipersensibilidade [estava] adequadamente coberto nas informações dos produtos de contraste à base de gadolínio».

142 É certo que a recorrente apresenta uma publicação do American College of Radiology, de 4 de abril de 2017, intitulada «Respostas às recomendações do PRAC», uma declaração do Professor A. e uma meta-análise do Professor P., das quais resulta que o gadolínio linear apresenta, face aos riscos de hipersensibilidade, um perfil de segurança mais favorável que o gadolínio macrocíclico.

143 Contudo, não cabe ao Tribunal reconsiderar a decisão recorrida à luz de elementos científicos (v. n.º 51, *supra*). Além disso, como já acima se expôs (v. n.º 121, *supra*), o PRAC considerou que a meta-análise do Professor P. apresentava grandes limitações. Por outro lado, a publicação do American College of Radiology limita-se a indicar sumariamente que os produtos lineares «apresentam um risco de reação aguda inferior aos produtos macrocíclicos», sem alicerçar essa conclusão. Quanto à declaração do Professor A., é posterior à decisão recorrida, pelo que não podia ser tomada em consideração pelo PRAC, pelo CHMP nem pela Comissão. Além disso, não ficaram demonstradas a sua objetividade nem o seu valor probatório, uma vez que foi expressamente feita em apoio do recurso da recorrente.

144 Consequentemente, não se verifica que a Comissão tenha violado, na decisão recorrida, o princípio da igualdade de tratamento e da não discriminação ao tratar de forma diferente os produtos de contraste à base de gadolínio macrocíclico e os produtos à base de gadolínio linear, uma vez que têm propriedades diferentes.

145 Decorre destas considerações que o terceiro fundamento é improcedente.

3. Quanto ao quarto fundamento, relativo à violação do princípio da proporcionalidade

146 A recorrente sustenta que a decisão recorrida viola o princípio geral da proporcionalidade, mesmo que venha a concluir-se que a relação benefício/risco dos produtos de contraste à base de gadolínio linear não é favorável.

147 Em seguida, há que lembrar que, segundo jurisprudência constante, o princípio da proporcionalidade, que faz parte dos princípios gerais do direito da União, exige que os atos das instituições da União não ultrapassem os limites do adequado e necessário para a realização dos objetivos legítimos prosseguidos pela regulamentação em causa, sendo que, quando se proporcione uma escolha entre várias medidas adequadas, se deve recorrer à menos restritiva e que os inconvenientes causados não devem ser desproporcionados relativamente aos objetivos pretendidos (v. Acórdão de 7 de março de 2013, Acino/Comissão, T-539/10, não publicado, EU:T:2013:110, n.º 85 e jurisprudência aí referida).

148 Em apoio do seu fundamento, a recorrente sustenta, em primeiro lugar, que não era necessária a suspensão da AIM da Omniscan. Observa, a este respeito, que a Comissão considerou que a rotulagem e as mensagens de advertência eram suficientes para neutralizar os riscos reais de fibrose sistémica nefrogénica e de reações agudas de hipersensibilidade que apresentam todos os produtos de contraste à base de gadolínio, mas ordenou, de forma contraditória, a suspensão das AIM dos produtos de contraste à base de gadolínio linear para prevenir um simples risco hipotético ligado à retenção desses produtos no cérebro.

149 Refira-se, porém, que a recorrente sugere mais uma vez erradamente (v. n.º 140, *supra*) que a Comissão se baseou num simples risco hipotético de neurotoxicidade do gadolínio linear para sustentar a decisão recorrida.

150 Além disso, em resposta a uma sugestão da recorrente, o PRAC encarou a possibilidade de outras medidas menos estritas de minimização dos riscos do que a suspensão da AIM dos produtos de contraste à base de gadolínio linear, mas considerou-as irrealizáveis ou insuficientes. O CHMP manteve a sua opinião.

151 No que respeita a uma eventual atualização das informações sobre o Omniscan, o PRAC considerou que, sendo a acumulação no cérebro uma propriedade intrínseca dos produtos de contraste à base de gadolínio injetados por intravenosa, uma informação a esse propósito não implica uma redução dos riscos associados a essa acumulação.

152 O PRAC observou igualmente que não era possível restringir a utilização do Omniscan a certos grupos de doentes, como foi feito com o risco de fibrose sistémica nefrogénica, ou como foi proposto por 19 Estados-Membros, pela Islândia e pela Noruega, dado que não se pode identificar atualmente nenhum grupo que apresente menor risco de acumulação no cérebro.

153 O PRAC considerou ainda que, num quadro clínico, não era realista querer restringir o número de doses administradas a um paciente ao longo da vida ou tomar medidas respeitantes à frequência e ao momento das injeções, uma vez que as exposições ao gadolínio podem não estar registadas, nomeadamente em caso de mudança de radiologista ou de médico generalista.

154 Por último, o PRAC considerou que as restrições à utilização do Omniscan expõem sempre a população a um risco, uma vez que não se conhece o valor-limite de segurança de retenção no cérebro e noutros tecidos e não é possível determinar um período durante o qual nenhum efeito negativo potencial tem tempo para se manifestar.

155 Nestas condições, não se pode considerar que a decisão recorrida está ferida de contradição nem que é desproporcionada pelo facto de a Comissão ter considerado suficiente uma rotulagem e mensagens de advertência para minimizar os riscos de fibrose sistémica nefrogénica e reações agudas de hipersensibilidade, não deixando de ordenar, porém, a suspensão das AIM da maior parte dos produtos de contraste à base de gadolínio linear para prevenir um risco ligado à retenção desses produtos no cérebro.

156 Em apoio do seu fundamento, a recorrente alega, em segundo lugar, que a suspensão da AIM do Omniscan não era adequada. Alega, a este respeito, que o caráter desproporcionado da decisão recorrida resulta de esta levar, por um lado, à perda da sua indicação específica para a imagiologia de perfusão miocárdica reconhecida em quatro Estados-Membros, bem como, por outro, à perda de um produto que apresenta uma taxa de reação de hipersensibilidade mais baixa do que outras.

157 Contudo, este argumento baseia-se no postulado de que o Omniscan reveste um interesse particular para a imagiologia de perfusão miocárdica e em matéria de risco de hipersensibilidade grave. Ora, na medida em que não compete ao Tribunal decidir a controvérsia científica que existe entre as partes sobre estas duas questões (v. n.os 51, 99 e 119, *supra*), o Tribunal Geral também não pode inferir desse alegado interesse específico uma violação do princípio da proporcionalidade.

158 Este argumento da recorrente é ainda mais improcedente quando resulta do exame do primeiro fundamento (v. n.os 113 a 117, *supra*) que não está demonstrado que o PRAC tenha cometido um erro ao considerar que uma indicação para o «corpo inteiro» abrange a indicação para a imagiologia de perfusão miocárdica e apesar de, como acima se expõe nos n.os 121 e 141, o PRAC ter rejeitado os estudos e a meta-análise do Professor P. relativos ao risco de hipersensibilidade, pelo facto de apresentarem grandes limitações.

159 A recorrente infere igualmente o caráter inadequado da decisão recorrida do facto de, tendo em conta a falta de prova de lesões neurológicas apesar dos milhões de prescrições, abrir a totalidade do mercado dos produtos de contraste à base de gadolínio a um pequeno grupo de fabricantes de produtos à base de gadolínio macrocíclico, mesmo apesar de estes últimos produtos serem igualmente retidos no cérebro.

160 Contudo, há que, segundo um princípio geral, de origem jurisprudencial, tem que se reconhecer incontestavelmente à proteção da saúde pública uma importância preponderante face às considerações económicas (v. n.º 44, *supra*). Além disso, o PRAC e o CHMP constataram que existia uma diferença entre os produtos de contraste à base de gadolínio linear e à base de gadolínio macrocíclico, sendo estes últimos retidos no cérebro numa taxa dez vezes menor do que os produtos lineares e aí permanecendo menos tempo (v. n.º 70, *supra*). Além disso, o PRAC e o CHMP observaram que os dados de segurança a longo prazo eram limitados, que os efeitos indesejáveis suscetíveis de ser associados à acumulação no cérebro podiam ser atrasados e subtis e que a sua notificação espontânea estava sujeita a diversas condicionantes. Por último, o PRAC e o CHMP assinalaram a existência de estudos que sugerem um nexo entre uma exposição ao gadolínio e diversos efeitos indesejáveis (v. n.º 74, *supra*). Nestas condições, o facto de os produtos de contraste terem sido largamente inoculados sem terem sido evidenciados efeitos indesejáveis de ordem neurológica não permite concluir por uma violação do princípio da proporcionalidade.

161 A recorrente sustenta, em terceiro lugar, que as condições a que a decisão recorrida sujeita o levantamento da suspensão das AIM são de tal modo restritivas que essa suspensão equivale à revogação da autorização. Com efeito, entende ser improvável que os benefícios do gadolínio linear não atualmente demonstrados possam ser verificados no futuro e que a retenção do gadolínio nos tecidos seja desmentida no futuro.

162 Nos termos do artigo 3.º, segundo parágrafo, e do anexo IV da decisão recorrida, a suspensão da AIM da Omniscan pode ser levantada na condição de o seu titular fornecer dados que indiquem a existência de grandes benefícios no plano clínico que não tivessem sido demonstrados e que prevalecem sobre os riscos associados ao produto em causa, ou então que esse produto não está sujeito a uma dequelação significativa e não leva à retenção de gadolínio nos tecidos.

163 A Comissão alega, a este respeito, que não é raro que uma nova indicação de um produto apareça anos após a sua introdução no mercado. A ponderação benefício/risco do Omniscan pode, portanto, ser reavaliada. A Comissão alega igualmente que a recorrente poderia propor certas modificações da estrutura ou da composição do seu produto que o tornassem mais estável, o que reduziria a sua acumulação no cérebro.

164 No entanto, o Tribunal não pode especular sobre a probabilidade de ser descoberta uma nova indicação do Omniscan nem sobre a possibilidade de se modificar a sua estrutura ou composição.

165 Além disso, a Comissão reconhece, nos seus escritos do procedimento, que os resultados de estudos de observação destinados a responder às preocupações relativas à toxicidade do gadolínio linear dificilmente estarão disponíveis num prazo razoável, tendo em conta a heterogeneidade da população de pacientes sujeitos a uma IRM, o número de pacientes exigido para tais estudos e as suas limitações de ordem metodológica. A Comissão salienta ainda que os estudos clínicos intervencionais, comparando os efeitos dos diferentes produtos, poderiam ser considerados contrários à ética.

166 No entanto, mesmo admitindo que as condições para obter o levantamento da suspensão da AIM do Omniscan pudessem ser dificilmente preenchidas, não é menos verdade que essa suspensão não é desproporcionada, tendo em conta os n.ºs 155 a 160, *supra*.

167 O quarto fundamento é, portanto, improcedente.

4. Quanto ao quinto fundamento, violação do princípio da boa administração

168 A recorrente alega, em primeiro lugar, que o procedimento não foi imparcial e, em segundo lugar, que as instâncias em causa não procederam a um exame completo de todas as observações que ela tinha apresentado.

a) Quanto à imparcialidade do procedimento

169 A recorrente sustenta que o princípio da imparcialidade foi violado na medida em que o Professor T. participou no grupo de peritos cujo parecer foi utilizado na primeira recomendação do PRAC. Ora, o Professor T. interveio como consultor numa ação coletiva de indemnização intentada nomeadamente contra ela e estava a título pessoal em litígio com ela num processo por difamação pelas suas declarações a respeito do Omniscan.

170 As instituições, os órgão e os organismos da União têm que respeitar os direitos fundamentais garantidos pelo direito da União, entre os quais se conta o direito a uma boa administração, consagrado no artigo 41.º da Carta dos Direitos Fundamentais da União Europeia (v., neste sentido, Acórdão de 11 de julho de 2013, Ziegler/Comissão, C-439/11 P, EU:C:2013:513, n.º 154).

171 O artigo 41.º, n.º 1, da Carta dos Direitos Fundamentais enuncia, nomeadamente, que todas as pessoas têm direito a que os seus assuntos sejam tratados pelas instituições, órgãos e organismos da União de forma imparcial.

172 A este respeito, há que salientar que a exigência de imparcialidade, que é imposta às instituições, órgãos e organismos no exercício das suas funções, visa garantir a igualdade de tratamento que é a base da União. Esta exigência visa, nomeadamente, evitar eventuais situações de conflitos de interesses no respeitante aos funcionários e agentes que atuam por conta das instituições, órgãos e organismos. Dada a importância fundamental da garantia de independência e de integridade no que respeita tanto ao funcionamento interno como à imagem externa das instituições, dos órgãos e dos organismos da União, a exigência de imparcialidade abrange todas as circunstâncias que o funcionário ou o agente que se pronuncia sobre um processo tem que razoavelmente compreender como suscetíveis, aos olhos dos terceiros, se apresentarem como suscetíveis de afetar a sua independência na matéria (v., neste sentido, Acórdão de 25 de outubro de 2007, Komninou e o./Comissão, C-167/06 P, não publicado, EU:C:2007:633, n.º 57).

173 Em especial, cabe a essas instituições respeitarem a exigência de imparcialidade, nas suas duas componentes que são, por um lado, a imparcialidade subjetiva, por força da qual nenhum membro da instituição em causa deve manifestar ideias preconcebidas ou um juízo antecipado pessoal e, por outro, a imparcialidade objetiva, nos termos da qual esta instituição deve oferecer garantias suficientes para excluir toda e qualquer dúvida legítima quanto a um eventual juízo antecipado (v., neste sentido, Acórdão de 20 de dezembro de 2017, Espanha/Conselho, C-521/15, EU:C:2017:982, n.º 91 e jurisprudência aí referida).

174 Em resposta a uma questão colocada pelo Tribunal Geral na audiência, a recorrente precisou que invocava precisamente, no caso presente, uma violação da imparcialidade objetiva.

175 No que se refere, mais especificamente, à segunda componente do princípio da imparcialidade, há que salientar que, quando sejam atribuídas responsabilidades próprias e distintas a várias instituições, órgãos ou organismos da União no âmbito de um processo suscetível de levar a uma decisão desfavorável para um particular, cada uma dessas entidades tem de cumprir, no que lhe diz respeito, a exigência de imparcialidade objetiva. Por conseguinte, mesmo no caso de só uma delas não ter cumprido essa exigência, tal incumprimento é suscetível de ferir de ilegalidade a decisão adotada pela outra instituição no termo do processo em causa (v., neste sentido, Acórdão de 20 de dezembro de 2017, Espanha/Conselho, C-521/15, EU:C:2017:982, n.º 94).

176 Por outro lado, a exigência de imparcialidade a que estão, assim, sujeitas as instituições estende-se igualmente aos peritos por elas consultados. Em especial, quando se pede a um perito que dê parecer sobre os efeitos de um medicamento, é necessário que preencha a sua missão com toda a imparcialidade (Acórdão de 9 de setembro de 2010, Now Pharm/Comissão, T-74/08, EU:T:2010:376, n.º 88).

177 No caso, a Comissão não impugna os factos relatados pela recorrente a respeito do Professor T. e reconhece que estes devem ser apreciados mais à luz do princípio da imparcialidade do que da política da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) sobre o tratamento dos interesses concorrentes dos membros dos comités científicos e dos peritos à luz da qual esta os examinou.

178 A Comissão observa, contudo, que o Tribunal Geral declarou, no seu Acórdão de 9 de setembro de 2010, Now Pharm/Comissão (T-74/08, EU:T:2010:376, n.º 93), que não se pode deduzir do dever de imparcialidade a existência de um obstáculo jurídico a que um perito seja consultado no âmbito de um processo relativo a um medicamento pelo simples facto de ter já dado um parecer relativo a esse mesmo medicamento no âmbito de outro processo. Segundo a Comissão, foi esse o papel do Professor T. na ação coletiva, a que a recorrente se refere. A Comissão refere igualmente que o interessado não era o autor do processo por difamação, sendo apenas demandado.

179 No entanto, há que observar que, no caso, o desacordo entre a recorrente e o Professor T. não se reduz a uma simples divergência de pontos de vista científicos entre uma empresa farmacêutica e um perito. Com efeito, essa discórdia traduziu-se numa relação conflitual que decorre sobretudo do facto de o Professor T. ter intervindo até 2010 juntamente com advogados numa ação coletiva de indemnização dirigida nomeadamente contra a recorrente em razão de danos que teriam sido causados pelos produtos de contraste à base de gadolínio, e pelo Omniscan em particular. Daqui resulta que a solução adotada no Acórdão de 9 de setembro de 2010, Now Pharm/Comissão (T-74/08, EU:T:2010:376) não é transponível para o caso presente. Pelo contrário, essa intervenção no âmbito de um processo podia suscitar dúvidas legítimas quanto à imparcialidade do Professor T. no processo que conduziu à adoção da decisão recorrida.

180 Contudo, há que verificar se isso teve uma influência decisiva na tramitação ou no resultado do procedimento (v., neste sentido, Acórdão de 20 de dezembro de 2017, Espanha/Conselho, C-521/15, EU:C:2017:982, n.º 104).

181 Refira-se, a esse respeito, que o Professor T. não fazia parte do PRAC nem do CHMP, mas apenas de um grupo de peritos constituído pelo PRAC nos termos do artigo 32.º da Diretiva 2001/83. O PRAC indicou esses peritos entre uma lista de nomes comunicados pelos Estados-Membros à EMA, de acordo com o artigo 62.º, n.º2, do Regulamento (CE) n.º 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 31 de março de 2004, que estabelece procedimentos comunitários de autorização e de fiscalização de medicamentos para uso humano e veterinário e que institui uma Agência Europeia de Medicamentos (JO 2004, L 136, p. 1). Nos termos do artigo 32.º, já referido, a missão desse grupo de peritos era apenas dar parecer ao PRAC e este especificou os assuntos específicos sobre os quais se devia pronunciar.

182 É certo que resulta da ata da reunião de 5 de setembro de 2016 do grupo de peritos que seis dos treze membros que o compunham inicialmente declararam um conflito de interesses por diversas razões e não puderam participar nas conclusões finais, pelo que essas conclusões só foram adotadas pelos membros restantes, incluindo o Professor T. Não é menos verdade que as conclusões do grupo de peritos foram aprovadas colegialmente por sete membros. Ora, a colegialidade constitui uma garantia de imparcialidade (v., neste sentido e por analogia, Acórdão de 19 de fevereiro de 2009, Gorostiaga Atxalandabaso/Parlamento, C-308/07 P, EU:C:2009:103, n.º 44). Além disso, contrariamente ao que sugere a recorrente, nada indica que, devido às suas funções ou ao seu estatuto, o Professor T. tivesse exercido uma influência preponderante no seio desse grupo restrito. Em especial, não assumia a presidência.

183 Seguidamente, resulta da ata da reunião de 5 de setembro de 2016 que o grupo de peritos não tomou especificamente posição sobre os riscos e os lucros do Omniscan, mas sim sobre um conjunto de moléculas derivadas do gadolínio. Assim, limitou-se a examinar, de um ponto de vista geral, a questão da capacidade de o gadolínio atingir o cérebro e de aí se acumular, os riscos ligados a essa acumulação, a questão da eventual permutabilidade dos produtos de contraste à base de gadolínio linear e macrocíclico, a possibilidade ou não de isolar grupos de doentes relativamente aos quais a exposição ao gadolínio apresente um risco acrescido, a questão de saber se é possível modificar a forma de os produtos de contraste serem utilizados para minimizar os riscos e que estudos podem ser efetuados.

184 Além disso, o PRAC consultou em 19 de junho de 2017 um segundo grupo de peritos, do qual o Professor T. não fazia parte. Mesmo que este segundo grupo tivesse um mandato diferente do primeiro, como sustenta a recorrente, não deixa de ser verdade que se pronunciou sobre os fundamentos de reexame que ela tinha apresentado.

185 Por outro lado, há que observar que o PRAC se baseou nomeadamente em cerca de cinquenta estudos publicados em 2016 e 2017 (v. n.º 63, *supra*), que examinou com cuidado citando muitos deles por várias vezes e analisando o seu mérito e o seu alcance, como demonstram os autos.

186 Por último, os fundamentos da decisão recorrida devem ser encontrados no parecer do CHMP que procedeu à sua própria avaliação e matizou a segunda recomendação do PRAC, como acima se observa no n.º 79.

187 Decorre destas considerações que a participação do Professor T. no grupo de peritos não se revela decisiva para a tramitação nem para o desfecho do procedimento que conduziu à decisão recorrida. Assim, esta participação não leva a concluir que o procedimento, na sua globalidade, não oferecia garantias suficientes para excluir qualquer dúvida legítima quanto à imparcialidade da pessoa em causa.

188 Consequentemente, improcede a alegação de violação do princípio da imparcialidade.

b) Quanto ao facto de as instâncias em causa não terem procedido a um exame completo de todas as observações apresentadas

189 A recorrente alega, em primeiro lugar, que não foram tidos em conta os fundamentos que tinha apresentado em apoio do seu pedido de reexame. Sustenta, em segundo lugar, que não foram corrigidos erros factuais relativos à indicação específica do Omniscan para a imagiologia de perfusão miocárdica, às taxas de gadolínio no cérebro, à duração da sua retenção e à posologia dos produtos de contraste. Em terceiro lugar, alega que as instâncias competentes não se pronunciaram sobre questões relativas aos limites dos estudos sobre as IRM, sobre a existência de incoerências na recolha de dados e sobre uma aparente convicção do PRAC de que certas publicações tinham sido patrocinadas pelos titulares de AIM.

190 A recorrente não especifica, porém, os fundamentos do seu pedido de reexame que não teriam sido tidos em consideração nem quais foram os erros factuais relativos à indicação específica do Omniscan para a imagiologia de perfusão miocárdica que teriam sido cometidos. Também não identifica os erros factuais relativos às taxas de gadolínio no cérebro, à duração da sua retenção e à posologia dos produtos de contraste que entende não terem sido corrigidos. Também não identifica as questões relativas aos limites dos estudos sobre as IRM e as incoerências na recolha de dados sobre as quais entende não se terem pronunciado o PRAC, o CHMP e a Comissão. Limita-se, quanto a todas estas alegações, a remeter para os anexos da petição. Ora, não cabe ao Tribunal Geral procurar e identificar nos anexos os fundamentos e os argumentos que poderia considerar serem o fundamento do recurso, uma vez que os anexos têm função puramente probatória e instrumental (v. Acórdão de 31 de maio de 2018, Kaddour/Conselho, T-461/16, EU:T:2018:316, n.º 113 e jurisprudência aí referida). As alegações em causa são, portanto, simplesmente enunciadas sem suporte em qualquer argumentação, contrariamente ao que dispõe o artigo 76.º, alínea d), do Regulamento de Processo. Daí resulta que as alegações da recorrente devem ser julgadas inadmissíveis. Por outro lado, o facto de não se ter respondido especificamente à alegação da recorrente relativa à aparente convicção do PRAC de que certas publicações tinham sido patrocinadas pelos titulares de AIM não pode levar à anulação da decisão recorrida, uma vez que, a partir de 16 de agosto de 2017, a EMA precisava que não se pode considerar que um patrocínio, só por si, tem influência nas conclusões de um estudo.

191 De qualquer modo, resulta dos autos que o pedido de reexame da recorrente suscitou a reunião de um grupo de peritos. Os fundamentos desenvolvidos pela recorrente em apoio desse pedido foram avaliados e comentados pelo relator e pelo correlator nos seus relatórios de avaliação datados de 28 de junho de 2017. Em particular, já acima se observou nos n.os 111, 113 e 117 que o PRAC tinha reexaminado a sua primeira recomendação relativa à utilidade do Omniscan para a imagiologia de perfusão miocárdica à luz dos fundamentos do pedido de reexame da recorrente e que não estava demonstrado o alegado erro cometido a esse respeito tendo em conta a AIM concedida ao Gadovist para o corpo inteiro pelo Instituto alemão. Acresce que o CHMP também procedeu a um exame da relação benefício/risco do gadolínio, tendo, aliás, relativizado a segunda recomendação do PRAC (v. n.º 79, *supra*).

192 Por outro lado, como alega a Comissão, a existência de uma discórdia científica entre a recorrente e o PRAC ou o CHMP não significa que não tivessem sido tidas em consideração as suas observações relativas à indicação específica do Omniscan para a imagiologia de perfusão miocárdica, às taxas de gadolínio no cérebro, à duração da sua retenção e à posologia dos produtos de contraste.

193 Daí resulta que improcede a alegação da recorrente de as instâncias em causa não terem procedido a um exame completo de todas as observações que apresentou, e, com ela, todo o fundamento relativo à violação do princípio da boa administração.

194 Em face do exposto, não sendo procedente qualquer fundamento, conclui-se que se deve negar integralmente provimento ao recurso.

IV. Quanto às despesas

195 Nos termos do artigo 134.º, n.º 1, do Regulamento de Processo, a parte vencida é condenada nas despesas se a parte vencedora o tiver requerido. Tendo a recorrente sido vencida, há que condená-la nas despesas, de acordo com o pedido da Comissão, incluindo nas despesas correspondentes ao processo de medidas provisórias.

Pelos fundamentos expostos,

O TRIBUNAL GERAL (Quarta Secção)

decide:

1) Nega-se provimento ao recurso.

2) A GE Healthcare A/S é condenada nas despesas, incluindo nas despesas correspondentes ao processo de medidas provisórias.

Kanninen Calvo-Sotelo Ibáñez-Martín Reine

Proferido em audiência pública no Luxemburgo, em 19 de setembro de 2019.

Assinaturas

Índice

I. Antecedentes do litígio 1

II. Tramitação do processo e pedidos das partes 5

III. Questão de direito 6

A. Quanto à questão de saber se o recurso podia ser interposto em nome de todos os titulares da AIM do Omniscan 6

B. Quanto aos fundamentos 6

1. Quanto ao primeiro e segundo fundamentos, relativos, respetivamente, à violação do artigo 116.º da Diretiva 2001/83 e do princípio da precaução 7

a) Observações preliminares 7

b) Quanto à apreciação dos riscos do gadolínio linear e do Omniscan em particular 8

1) Quanto aos riscos de ordem neurológica 8

i) Quanto à apreciação do PRAC 8

— Quanto à falta de prova nova 9

— Quanto à inversão do ónus da prova 10

ii) Quanto à apreciação do CHMP 11

— Quanto ao facto de o CHMP não ter procedido à sua própria avaliação 11

— Quanto ao facto de o CHMP se ter afastado de algumas apreciações do PRAC 12

2) Quanto aos riscos diferentes dos de ordem neurológica 13

c) Quanto à apreciação dos benefícios do gadolínio linear e do Omniscan em particular ... 14

1) Quanto ao benefício da Omniscan para a imagiologia de perfusão miocárdica 14

i) Quanto aos argumentos de ordem médica 14

ii) Quanto aos argumentos diferentes dos de ordem médica 15

— Quanto à vantagem do Omniscan para a imagiologia de perfusão miocárdica 15

— Quanto à vantagem do Omniscan no que respeita aos riscos de hipersensibilidade 17

d) Conclusão sobre o primeiro e o segundo fundamentos 18

2. Quanto ao primeiro fundamento, relativo à violação dos princípios da igualdade de tratamento e da não discriminação 18

a) Quanto ao primeiro caso de alegada discriminação 18

b) Quanto ao segundo caso de alegada discriminação 19

c) Quanto ao terceiro caso de alegada discriminação 19

d) Quanto ao quarto caso de alegada discriminação 20

3. Quanto ao quarto fundamento, relativo à violação do princípio da proporcionalidade 21

4. Quanto ao quinto fundamento, violação do princípio da boa administração 23

a) Quanto à imparcialidade do procedimento 23

b) Quanto ao facto de as instâncias em causa não terem procedido a um exame completo de todas as observações apresentadas 26

IV. Quanto às despesas 27