

SENTENCIA DEL TRIBUNAL GENERAL (Sala Quinta ampliada)

de 15 de mayo 2024 (\*)

«Medicamentos para uso humano — Suspensión de las autorizaciones de comercialización del medicamento para uso humano que contiene la sustancia activa hidroxietilalmidón (HEA), soluciones para perfusión — Recurso de anulación — Afectación directa — Inadmisibilidad parcial — Obligación de motivación — Error de Derecho — Error manifiesto de apreciación — Principio de cautela — Proporcionalidad — Artículo 116 de la Directiva 2001/83/CE»

En el asunto T-416/22,

**Fresenius Kabi Austria GmbH**, con domicilio social en Graz (Austria), y las demás partes demandantes cuyos nombres figuran en anexo, (1) representadas por el Sr. W. Rehmann y la Sra. A. Knierim, abogados,

partes demandantes,

contra

**Comisión Europea**, representada por la Sra. M. Escobar Gómez y el Sr. A. Sipos, en calidad de agentes,

parte demandada,

apoyada por

**Irlanda**, representada por los Sres. A. Joyce y M. Tierney, la Sra. M. Browne y el Sr. D. O'Reilly, en calidad de agentes, asistidos por el Sr. P. McCann, SC, y la Sra. E. O'Callaghan, Barrister,

y por

**Agencia Europea de Medicamentos (EMA)**, representada por los Sres. S. Marino y S. Drosos y por la Sra. M. van Egmond, en calidad de agentes,

partes coadyuvantes,

EL TRIBUNAL GENERAL (Sala Quinta ampliada),

integrado por el Sr. J. Svenningsen, Presidente, y los Sres. C. Mac Eochaidh, J. Laitenberger (Ponente) y J. Martín y Pérez de Nanclares y la Sra. M. Stancu, Jueces;

Secretario: Sr. A. Marghelis, administrador;

visto el auto de 18 de octubre de 2022, **Fresenius Kabi Austria y otros/Comisión** (T-416/22 R, no publicado, EU:T:2022:636);

habiendo considerado los escritos obrantes en autos;

celebrada la vista el 14 de noviembre de 2023;

dicta la siguiente

**Sentencia**

1 Mediante su recurso basado en el artículo 263 TFUE, las demandantes, Fresenius Kabi Austria GmbH y las demás personas jurídicas cuyos nombres figuran en anexo, solicitan, en esencia, la anulación de la Decisión de Ejecución C(2022) 3591 final de la Comisión, de 24 de mayo de 2022, relativa a las autorizaciones de comercialización, en el marco del artículo 107 *septdecies* de la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de los medicamentos para uso humano que contienen la sustancia activa «hidroxietilalmidón (HEA), soluciones para perfusión», tras la evaluación de un estudio de seguridad posterior a la autorización (en lo sucesivo, «Decisión recurrida»), en la medida en que obliga a los Estados miembros afectados a suspender las autorizaciones nacionales de comercialización (en lo sucesivo, «AC») de los medicamentos contemplados en su anexo I (en lo sucesivo, «medicamentos en cuestión»).

## I. Antecedentes del litigio

2 Las demandantes forman parte del grupo de ámbito mundial Fresenius Kabi que, a su vez, pertenece al grupo Fresenius, especializado en la asistencia sanitaria, que fabrica y distribuye, entre otros, medicamentos que contienen hidroxietilalmidón (HEA) como sustancia activa.

3 Las demandantes son titulares de las AC de una parte de los medicamentos en cuestión.

4 Los medicamentos en cuestión, que han sido autorizados en el ámbito nacional, están indicados principalmente para el tratamiento de la hipovolemia (baja cantidad de sangre) causada por la pérdida aguda (repentina) de sangre, cuando no se considera suficiente el tratamiento únicamente con soluciones para perfusión alternativas conocidas como «cristaloides».

5 Desde 2013, los medicamentos en cuestión han sido objeto de varias evaluaciones en lo que respecta a su relación beneficio-riesgo, en particular debido a un mayor riesgo de disfunción renal y de mortalidad si se administra a pacientes que padecen sepsis, quemaduras o que se encuentran en estado crítico.

6 El 19 de diciembre de 2013, la Comisión Europea adoptó la Decisión de Ejecución C(2013) 9793 final, relativa, en el marco de los artículos 31 y 107 *decies* de la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, a las [AC] de medicamentos que contienen hidroxietilalmidón en soluciones para infusión. Mediante esta Decisión de Ejecución, dirigida a los Estados miembros, la Comisión ordenó que los Estados miembros afectados modificaran esas AC sobre la base de las conclusiones científicas del Grupo de Coordinación de los Procedimientos de Reconocimiento Mutuo y Descentralizados — Medicamentos de uso humano de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) (en lo sucesivo, «CMDh»). Según dicha Decisión de Ejecución, debían establecerse medidas de minimización del riesgo, en particular en forma de nuevas contraindicaciones y nuevas advertencias y mediante una reducción de la posología de los referidos medicamentos.

7 El 17 de julio de 2018, la Comisión adoptó la Decisión de Ejecución C(2018) 4832 final, relativa, en el marco del artículo 107 *decies* de la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, a las [AC] de los medicamentos para uso humano que contienen la sustancia activa [HEA, soluciones para perfusión]. Mediante esta Decisión de Ejecución, dirigida a los Estados miembros, la Comisión determinó que los Estados miembros afectados debían modificar dichas AC sobre la base de las conclusiones científicas del CMDh, estableciendo, en particular, medidas adicionales de minimización del riesgo, puesto que en la práctica clínica no se estaban respetando suficientemente las medidas iniciales de minimización del riesgo y que los medicamentos en cuestión seguían administrándose a pacientes en los que estaban contraindicados. Estas medidas adicionales de minimización del riesgo incluían circunscribir el suministro de los medicamentos en cuestión únicamente a aquellos profesionales sanitarios que hubieran seguido una formación específica obligatoria y advertencias más visibles en los embalajes.

8 El 10 de febrero de 2022, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (en lo sucesivo, «PRAC»), que es el comité de la EMA responsable de evaluar las cuestiones de seguridad relacionadas con los medicamentos de uso humano, adoptó un informe de evaluación en el que concluyó por mayoría que persistía el incumplimiento de la información sobre el producto, a pesar de las importantes medidas adicionales de minimización del riesgo aplicadas en 2018. Asimismo, el PRAC concluyó que los medicamentos en cuestión seguían utilizándose en poblaciones en las que están

contraindicados y que, por lo tanto, presentaban un mayor riesgo de daños graves, incluida la mortalidad. El PRAC indicó que no se había podido identificar ninguna medida adicional de minimización del riesgo ni ninguna combinación de tales medidas capaz de garantizar suficientemente un uso seguro de los medicamentos en cuestión. En tal sentido, los supuestos de incumplimiento de la información sobre el producto no se debían únicamente, a su entender, a una falta de sensibilización, sino que parecían derivar de la elección deliberada de los prescriptores. Por consiguiente, el PRAC concluyó que la relación beneficio-riesgo de los medicamentos en cuestión era desfavorable y recomendó la suspensión de las AC de esos medicamentos.

- 9 El 23 de febrero de 2022, el CMDh, al que se había sometido el asunto con arreglo al artículo 107 *octodecies*, apartado 2, párrafo primero, de la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano (DO 2001, L 311, p. 67), en su versión modificada, en lo que respecta a la farmacovigilancia, por la Directiva 2010/84/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 15 de diciembre de 2010 (DO 2010, L 348, p. 74), consideró, mediante decisión adoptada por mayoría, que era preciso suspender las AC de los medicamentos en cuestión.
- 10 El 24 de mayo de 2022, la Comisión, a la que se había enviado el asunto con arreglo al artículo 107 *octodecies*, apartado 2, párrafo quinto, de la Directiva 2001/83, en su versión modificada, adoptó la Decisión recurrida, destinada a los Estados miembros, mediante la cual decidió que los Estados miembros afectados debían suspender las AC de los medicamentos en cuestión sobre la base de las conclusiones científicas que figuraban en el anexo II de dicha Decisión.
- 11 El artículo 3 de la Decisión recurrida dispone que los Estados miembros podrán, con carácter excepcional, en determinadas condiciones y por un período máximo de dieciocho meses a partir de la fecha de adopción de tal Decisión, aplazar la ejecución de la suspensión.

## **II. Pretensiones de las partes**

- 12 Las demandantes solicitan al Tribunal General que:
- Anule la Decisión recurrida, en la medida en que ordena a los Estados miembros suspender las AC de los medicamentos contemplados en el anexo I de tal Decisión.
  - Con carácter subsidiario, anule la Decisión recurrida, en la medida en que ordena a los Estados miembros suspender las AC de los medicamentos que comercializan y que figuran en el anexo I de dicha Decisión.
  - Condene en costas a la Comisión.
- 13 La Comisión solicita al Tribunal General que:
- Declare la inadmisibilidad del recurso en la medida en que su objeto sea la suspensión de AC de los productos que contienen HEA de los que las demandantes no son titulares o, con carácter subsidiario, declare la inadmisibilidad del recurso en su totalidad.
  - En cualquier caso, desestime en su totalidad el recurso de anulación por carecer de fundamento.
  - Condene en costas a las demandantes.
- 14 Al igual que la Comisión, Irlanda solicita al Tribunal General que:
- Declare la inadmisibilidad del recurso en la medida en que su objeto sea la suspensión de AC de los productos que contienen HEA de los que las demandantes no son titulares o, con carácter subsidiario, declare la inadmisibilidad del recurso en su totalidad.
  - En cualquier caso, desestime en su totalidad el recurso de anulación por carecer de fundamento.
- 15 La EMA solicita al Tribunal General que:

- Desestime el recurso por infundado.
- Condene en costas a las demandantes.

### **III. Fundamentos de Derecho**

#### ***A. Sobre la admisibilidad del recurso***

- 16 La Comisión, apoyada por Irlanda, alega, sin proponer formalmente una excepción de inadmisibilidad, que el recurso es inadmisibile.
- 17 En primer término, la Comisión defiende que debe declararse la inadmisibilidad del recurso, en la medida en que las demandantes pretenden obtener la anulación de la Decisión recurrida con respecto a productos distintos de aquellos de los que las demandantes son titulares de una AC, sin aportar elemento alguno que demuestre que están actuando en nombre de los titulares de las AC en cuestión.
- 18 En segundo término, la Comisión aduce, más concretamente, que la segunda pretensión es inadmisibile, dado que, a su entender, la Decisión recurrida, que se dirige a los Estados miembros, no afecta directamente a las demandantes. En tal sentido, señala que del artículo 3 de la Decisión recurrida se infiere que los Estados miembros disponen de un margen de apreciación al aplicar dicha Decisión, puesto que pueden aplazar la suspensión sobre la base de una evaluación en cuanto al fondo que se deja a su discreción. Además, la Decisión recurrida incluye medidas de ejecución, a saber, las decisiones nacionales que suspenden las AC, ejecutando de ese modo la Decisión recurrida.
- 19 Las demandantes defienden que su recurso debe ser admitido.
- 20 De conformidad con el artículo 263 TFUE, párrafo cuarto, toda persona física o jurídica podrá interponer recurso, en las condiciones previstas en los párrafos primero y segundo de dicho artículo, contra los actos de los que sea destinataria o que la afecten directa e individualmente y contra los actos reglamentarios que la afecten directamente y que no incluyan medidas de ejecución.
- 21 En el presente asunto, el recurso que nos ocupa solo puede declararse admisible en la medida en que la Decisión recurrida afecte directa e individualmente a las demandantes, de conformidad con el segundo supuesto incluido en el artículo 263 TFUE, párrafo cuarto.
- 22 En primer lugar, por lo que respecta al requisito de que el acto de la Unión Europea objeto de recurso afecte individualmente a una persona física o jurídica, es preciso recordar que una persona física o jurídica solo puede alegar que la disposición controvertida la afecta individualmente cuando le atañe en atención a ciertas cualidades que le son propias o a una situación de hecho que la caracteriza en relación con cualesquiera otras personas y, por ello, la individualiza de una manera análoga a como lo sería el destinatario (sentencias de 15 de julio de 1963, Plaumann/Comisión, 25/62, EU:C:1963:17, p. 223, y de 3 de octubre de 2013, Inuit Tapiriit Kanatami y otros/Parlamento y Consejo, C-583/11 P, EU:C:2013:625, apartado 72).
- 23 La Decisión recurrida individualiza a las demandantes de manera análoga a la de un destinatario, toda vez que estas son titulares de algunas de las AC de los medicamentos en cuestión y como tales figuran designadas en el anexo I de la Decisión recurrida. Así pues, procede considerar que la Decisión recurrida afecta individualmente a las demandantes.
- 24 En segundo lugar, el requisito de que el acto de la Unión objeto de recurso afecte directamente a una persona física o jurídica, conforme a lo que preceptúa el artículo 263 TFUE, párrafo cuarto, exige que se cumplan dos criterios acumulativamente. Por un lado, el acto ha de surtir efectos directamente en la situación jurídica de la parte demandante. Por otro lado, no ha de dejar ningún margen de apreciación a los destinatarios encargados de aplicarlo, por tener ese acto carácter meramente automático y derivarse únicamente de la normativa de la Unión, sin aplicación de otras normas intermedias (véanse, en este sentido, el auto de 19 de junio de 2008, US Steel Košice/Comisión, C-6/08 P, no publicado, EU:C:2008:356, apartado 59, y la sentencia de 6 de noviembre de 2018, Scuola Elementare Maria

- 25 Lo mismo sucede cuando la posibilidad que los destinatarios tienen de no aplicar el acto de la Unión es meramente teórica, por no existir duda alguna de su voluntad de que se realicen las consecuencias de dicho acto (véase la sentencia de 5 de mayo de 1998, Dreyfus/Comisión, C-386/96 P, EU:C:1998:193, apartado 44 y jurisprudencia citada).
- 26 Todo acto, ya sea de naturaleza reglamentaria o de otra naturaleza, puede, en principio, afectar directamente a un particular y producir, de este modo, efectos directos en su situación jurídica, con independencia de si incluye medidas de ejecución (sentencia de 12 de julio de 2022, Nord Stream 2/Parlamento y Consejo, C-348/20 P, EU:C:2022:548, apartado 74).
- 27 En el presente asunto, la Decisión recurrida modifica la situación jurídica de las demandantes en la medida en que obliga a los Estados miembros a suspender las AC de las que aquellas son titulares. Del punto 22 del escrito de dúplica se desprende que la Comisión no niega que las demandantes cumplan el primer criterio mencionado en el apartado 24 de la presente sentencia. Únicamente cuestiona el segundo criterio mencionado en dicho apartado, cuando afirma que los Estados miembros disponen de un margen de apreciación en la aplicación de la Decisión recurrida.
- 28 En cuanto a si un acto impugnado no deja ningún margen de apreciación a los destinatarios encargados de aplicarlo, la mera circunstancia de que el acto impugnado deba ser objeto de medidas de ejecución a efectos de su aplicación no implica necesariamente la existencia de un margen de apreciación para los destinatarios de tal acto (véase, en este sentido, la sentencia de 12 de julio de 2022, Nord Stream 2/Parlamento y Consejo, C-348/20 P, EU:C:2022:548, apartado 96).
- 29 La existencia de un margen de apreciación ha de examinarse necesariamente en relación con los efectos jurídicos concretos a los que se refiere el recurso y que pueden efectivamente producirse en la situación jurídica del interesado. Así pues, procede examinar los efectos jurídicos producidos por las disposiciones de dicho acto, que son objeto del recurso, sobre la situación de la persona que invoca el derecho de recurso con arreglo al artículo 263 TFUE, párrafo cuarto, segunda parte de la frase (véase, en este sentido, la sentencia de 12 de julio de 2022, Nord Stream 2/Parlamento y Consejo, C-348/20 P, EU:C:2022:548, apartados 97 y 98 y jurisprudencia citada).
- 30 A este respecto, la Comisión invoca el artículo 3 de la Decisión recurrida, que establece que, en determinadas condiciones, un Estado miembro podrá, con carácter excepcional, aplazar la suspensión de las AC de que se trata por un período no superior a dieciocho meses.
- 31 No hay duda de que, en virtud de esta disposición, los Estados miembros gozan de cierto margen de apreciación en lo que respecta a un eventual aplazamiento de la aplicación de la Decisión recurrida y, por ende, en lo referente al momento en el que deben suspender las AC de los medicamentos en cuestión. En cambio, no disponen de ningún margen de apreciación por lo que respecta a la obligación de suspender esas AC, una vez transcurra, como máximo, el período de dieciocho meses a partir de la fecha de adopción de la Decisión recurrida, de modo que las demandantes no pueden sustraerse a ella (véase, en este sentido y por analogía, la sentencia de 12 de julio de 2022, Nord Stream 2/Parlamento y Consejo, C-348/20 P, EU:C:2022:548, apartados 105 y 110).
- 32 De lo anterior se infiere que la Decisión recurrida no deja facultad de apreciación alguna a los Estados miembros en cuanto a la suspensión de las AC en cuestión, teniendo esta un carácter meramente automático y derivándose únicamente de la normativa de la Unión. Por consiguiente, afecta a las demandantes directamente al ser estas las titulares de esas AC.
- 33 La jurisprudencia invocada por la Comisión (sentencias de 13 de marzo de 2018, European Union Copper Task Force/Comisión, C-384/16 P, EU:C:2018:176, apartados 47 a 59, y de 13 de marzo de 2018, Industrias Químicas del Vallés/Comisión, C-244/16 P, EU:C:2018:177, apartados 54 a 66, y auto de 14 de febrero de 2019, Associazione GranoSalus/Comisión, T-125/18, EU:T:2019:92, apartados 74 a 85) no pone en cuestión la anterior conclusión. En efecto, esta jurisprudencia no es pertinente en el presente asunto, puesto que se refiere al tercer supuesto del artículo 263 TFUE, párrafo cuarto (véanse las sentencias de 13 de marzo de 2018, European Union Copper Task Force/Comisión, C-384/16 P,

EU:C:2018:176, apartado 45, y de 13 de marzo de 2018, Industrias Químicas del Vallés/Comisión, C-244/16 P, EU:C:2018:177, apartado 52, y el auto de 14 de febrero de 2019, Associazione GranoSalus/Comisión, T-125/18, EU:T:2019:92, apartado 65).

34 En tercer lugar, aunque las demandantes solicitan la anulación de la Decisión recurrida no solo en la medida en que las afecta, sino también en la medida en que se refiere a las demás titulares de AC de medicamentos incluidos en su anexo I, no acreditan ni alegan tener legitimación para ejercitar la acción en nombre de estas últimas, de modo que, aun suponiendo que la Decisión recurrida fuera anulada, solo podría serlo parcialmente en la medida en que tal Decisión afecte a las demandantes. Sea como fuere, por tanto, la anulación solicitada solo podría producir sus efectos respecto de los medicamentos cuyas AC son de titularidad de las demandantes (véase, en este sentido, la sentencia de 23 de septiembre de 2020, BASF/Comisión, T-472/19, no publicada, EU:T:2020:432, apartado 29 y jurisprudencia citada).

35 Por otra parte, la alegación de las demandantes en el sentido de que la Decisión recurrida solo puede anularse en su totalidad y de que toda declaración de nulidad produce un efecto *erga omnes* es errónea y, por consiguiente, ha de desestimarse.

36 Por lo tanto, procede declarar que el recurso es admisible únicamente en lo que respecta a los medicamentos cuyas AC son de titularidad de las demandantes y declarar inadmisibles en todo lo demás las pretensiones de anulación, debido a la falta de legitimación de las demandantes para obtener la anulación de la Decisión recurrida en la medida en que se refiere a AC cuya titularidad no les corresponde.

### **B. Sobre la presentación del escrito de contestación**

37 Las demandantes alegan que el escrito de contestación de la Comisión es extemporáneo. Según señalan, la demanda fue notificada a la Comisión el 27 de julio de 2022. El escrito de contestación no se presentó hasta el 13 de octubre de 2022, a pesar de que el plazo finalizó, a su entender, el 10 de octubre de 2022, de conformidad con los artículos 58, apartado 2, 60 y 81, apartado 1, del Reglamento de Procedimiento del Tribunal General.

38 Según el artículo 6, párrafo primero, de la Decisión del Tribunal General, de 11 de julio de 2018, sobre la presentación y notificación de escritos procesales a través de la aplicación e-Curia (DO 2018, L 240, p. 72), los escritos procesales se notificarán a través de e-Curia a los titulares de una cuenta de acceso en los asuntos que les conciernan. Con arreglo al artículo 6, párrafo tercero, de dicha Decisión, el escrito procesal se considerará notificado en el momento en que el destinatario (ya sea el representante de una parte o un ayudante de este) solicite acceso al mismo.

39 En el presente asunto, dado que la demanda se transmitió a la Comisión a través de la aplicación e-Curia el 27 de julio de 2022 y que esta institución solicitó el acceso a ese escrito procesal el 3 de agosto de 2022, el plazo para presentar el escrito de contestación expiraba el 13 de octubre de 2022.

40 Por consiguiente, al haber presentado el escrito de contestación el 13 de octubre de 2022, la Comisión respetó el plazo referido.

### **C. Sobre el fondo**

41 En apoyo de su recurso, las demandantes invocan cuatro motivos. El primer motivo se basa en la infracción del artículo 116 de la Directiva 2001/83, en su versión modificada por la Directiva 2010/84. El segundo motivo se basa en la vulneración del principio de cautela. El tercer motivo se basa en la vulneración del principio de proporcionalidad. El cuarto motivo se basa en la falta de motivación.

#### **1. Sobre el cuarto motivo, basado en la falta de motivación**

42 Las demandantes defienden que la Decisión recurrida adolece de falta de motivación por ser contradictoria.

43 En primer lugar, las demandantes sostienen que la Decisión recurrida establece, en su anexo III, una condición para levantar la suspensión de las AC que, de seguirse el razonamiento que subyace a dicha

Decisión, sería imposible de cumplir.

- 44 A este respecto, las demandantes señalan que, según ese anexo, para obtener el levantamiento de la suspensión, los titulares de AC deben, por un lado, presentar pruebas científicas convincentes que acrediten la existencia de una relación beneficio-riesgo favorable con respecto a una población bien definida y, por otro lado, proponer una serie de medidas de minimización del riesgo que protejan suficientemente a los pacientes que presenten un mayor riesgo de daño grave para su salud.
- 45 En primer término, las demandantes aducen que el uso de los medicamentos en cuestión, con arreglo a los términos de la AC, ya acredita la existencia de una relación beneficio-riesgo favorable sobre la base de los datos científicos actualmente disponibles. Según las conclusiones científicas que figuran en el anexo II de la Decisión recurrida, las restricciones adoptadas en 2013 no son suficientes, dado que los profesionales de la salud no las respetan. Las demandantes alegan que admitir tal argumento, invocado para rechazar las medidas de minimización del riesgo complementarias que propusieron, implica que, de modo general, sería imposible obtener el levantamiento de una suspensión, puesto que cualquier uso al margen de la AC que se alegue, incluso deliberado, se opondría sistemáticamente a la adopción de medidas de minimización del riesgo complementarias.
- 46 En segundo término, las demandantes defienden que las conclusiones científicas que figuran en el anexo II de la Decisión recurrida rechazaron expresamente la aplicación de otras medidas de minimización del riesgo. De este modo, consideran que la Decisión recurrida impone *de facto* una revocación de las AC. A su entender, nunca podrían cumplirse las condiciones para levantar la suspensión.
- 47 En tercer término, las demandantes sostienen que la Decisión recurrida no indica las razones por las que la Decisión adoptada en 2013 no podía mantenerse hasta tanto se obtuvieran los resultados de dos ensayos clínicos de fase IV en cirugía y trauma (en lo sucesivo, «estudios PHOENICS y TETHYS»), ordenados en 2013 para cumplir el requisito relativo a la presentación de otros elementos de apreciación.
- 48 En segundo lugar, las demandantes alegan que la Decisión recurrida es contradictoria debido a la excepción prevista en su artículo 3.
- 49 En primer término, consideran que es contradictorio que esa disposición exija que un Estado miembro que hace uso de esta excepción y aplaza la suspensión de una AC siga respetando las medidas de minimización del riesgo instituidas en 2018, a pesar de que estas medidas no sean eficaces, como a su entender se indica en las conclusiones científicas que figuran en el anexo II de la Decisión recurrida.
- 50 En segundo término, el hecho de que esta disposición exija que ese Estado miembro esté obligado a suspender el suministro a un establecimiento acreditado si se constata que este no respeta las medidas de minimización del riesgo demuestra, a juicio de las demandantes, que la Comisión considera que las restricciones adicionales de suministro, como las propuestas por las demandantes, constituyen medidas de minimización del riesgo complementarias eficaces, contrariamente a lo que se afirma en las conclusiones científicas que figuran en el anexo II de la Decisión recurrida.
- 51 En tercer término, las demandantes estiman que la Comisión basó la decisión de suspender las AC en cuestión en consideraciones de salud pública en los Estados miembros. Al mismo tiempo, un Estado miembro puede, sobre la base del artículo 3 de la Decisión recurrida, aplazar con carácter excepcional la suspensión por un período de solo dieciocho meses, si se considera necesario en atención a consideraciones de salud pública en ese Estado miembro.
- 52 La Comisión, apoyada por Irlanda y por la EMA, solicita que se desestime el cuarto motivo.
- 53 La obligación de motivación constituye un requisito sustancial de forma que ha de distinguirse de la cuestión del fundamento de la motivación, pues esta pertenece al ámbito de la legalidad del acto controvertido en cuanto al fondo (sentencias de 22 de marzo de 2001, Francia/Comisión, C-17/99, EU:C:2001:178, apartado 35, y de 20 de septiembre de 2019, ICL-IP Terneuzen e ICL Europe Coöperatief/Comisión, T-610/17, EU:T:2019:637, apartado 47).

- 54 Según jurisprudencia consolidada, la motivación que exige el artículo 296 TFUE, párrafo segundo, debe adaptarse a la naturaleza del acto de que se trate y debe mostrar de manera clara e inequívoca el razonamiento de la institución de la que emane el acto, de manera que los interesados puedan conocer las razones de la medida adoptada y el órgano jurisdiccional competente pueda ejercer su control. La exigencia de motivación debe apreciarse en función de las circunstancias de cada caso, en particular del contenido del acto, de la naturaleza de los motivos invocados y del interés que los destinatarios u otras personas afectadas por el acto en el sentido del artículo 263 TFUE, párrafo cuarto, puedan tener en recibir explicaciones. No se exige que la motivación especifique todos los elementos de hecho y de Derecho pertinentes, en la medida en que la cuestión de si la motivación de un acto cumple las exigencias del artículo 296 TFUE debe apreciarse en relación no solo con su tenor literal, sino también con su contexto, así como con el conjunto de normas jurídicas que regulan la materia de que se trate (véanse las sentencias de 2 de abril de 1998, Comisión/Sytraval y Brink's France, C-367/95 P, EU:C:1998:154, apartado 63 y jurisprudencia citada, y de 28 de marzo de 2017, Rosneft, C-72/15, EU:C:2017:236, apartado 122 y jurisprudencia citada).
- 55 Además, la participación de los interesados en el procedimiento de elaboración de un acto puede reducir las exigencias de motivación, puesto que contribuye a su información (sentencias de 21 de julio de 2011, Etimine, C-15/10, EU:C:2011:504, apartado 116, y de 1 de febrero de 2013, Polyelectrolyte Producers Group y otros/Comisión, T-368/11, no publicada, EU:T:2013:53, apartado 101).
- 56 En el presente asunto, del considerando 2 de la Decisión recurrida se desprende que el PRAC concluyó que persistía el incumplimiento de la información sobre el producto, a pesar de las amplias medidas de minimización del riesgo aplicadas como resultado del procedimiento de arbitraje concluido en 2018. Según el considerando 3 de la Decisión recurrida, el PRAC examinó la gravedad de los problemas de seguridad y el hecho de que la proporción de pacientes que están expuestos a estos riesgos en ausencia de medidas eficaces de minimización del riesgo podría tener importantes consecuencias para la salud pública, incluido un posible aumento de la mortalidad. Conforme al considerando 4 de la Decisión recurrida, el PRAC concluyó que la relación beneficio-riesgo de los medicamentos en cuestión ya no era favorable y, por consiguiente, recomendó la suspensión de las AC de esos medicamentos.
- 57 Asimismo, del considerando 5 y del artículo 1 de la Decisión recurrida se infiere que esta se adoptó sobre la base de la posición de la mayoría de los Estados miembros representados en el CMDh, que figura en un documento titulado «Conclusiones científicas» incluido en el anexo II de la Decisión recurrida y que, por tanto, forma parte integrante de esta. Según estas conclusiones, era preciso adoptar, en interés de la Unión, una decisión por la que se suspendieran las AC de los medicamentos en cuestión.
- 58 En estas conclusiones científicas se exponen, a lo largo de unas diez páginas, las razones por las que se consideró que la relación beneficio-riesgo de los medicamentos en cuestión ya no era favorable. De estas se desprende, en particular, que se contempló la aplicación de medidas complementarias de minimización del riesgo, pero que se estimó que no se habían podido identificar otras medidas de minimización del riesgo que garantizaran un uso seguro de los medicamentos en cuestión.
- 59 La crítica de las demandantes sobre la motivación de la Decisión recurrida se centra, en particular, en supuestas contradicciones e incoherencias que a su entender la afectan.
- 60 Por lo que respecta a la alegación de que las condiciones de levantamiento de la suspensión contempladas en el anexo III de la Decisión recurrida son contradictorias por no poder cumplirse nunca si se considera que las conclusiones científicas rechazan expresamente la eficacia de las medidas de minimización del riesgo, ha de señalarse que el anexo III de la Decisión recurrida afirma lo siguiente:
- «Para levantar la suspensión, el titular o titulares de la [AC] deberán proporcionar pruebas científicas sólidas que demuestren una relación beneficio-riesgo favorable en una o varias poblaciones de pacientes clínicamente pertinentes, junto con un conjunto de medidas de minimización del riesgo suficientes para proteger a los pacientes que presenten un mayor riesgo de daño grave debido a la exposición a soluciones para perfusión de [almidón hidroxietilado].»
- 61 Así pues, según este anexo, las demandantes pueden aportar cuantas pruebas permitan demostrar una relación beneficio-riesgo favorable para cada medicamento en cuestión en una población de pacientes

clínicamente pertinente. Estas pruebas pueden referirse, en particular, a todos los riesgos y beneficios de cada medicamento en cuestión y a nuevas propuestas de medidas de minimización del riesgo. Por otro lado, ni de la Decisión recurrida ni de las conclusiones científicas que figuran en su anexo II se desprende en modo alguno que se excluya lógicamente y necesariamente que, en un futuro, quepa identificar medidas de minimización del riesgo capaces de proteger suficientemente a los pacientes que presenten un riesgo elevado de daño grave debido a la exposición a los medicamentos en cuestión. En efecto, el considerando 3 de la Decisión recurrida se refiere únicamente a la ausencia de medidas eficaces de minimización del riesgo. Las conclusiones científicas señalan que el PRAC llegó a la conclusión de que «no se podían identificar» otras medidas de minimización del riesgo, ni combinaciones de estas, que garantizaran en una medida suficiente un uso seguro de los medicamentos en cuestión, empleando para ello el pretérito imperfecto a fin de indicar que esa apreciación era válida en el pasado y hasta el momento en que el PRAC adoptó su conclusión.

- 62 Por lo que respecta a la excepción prevista en el artículo 3 de la Decisión recurrida, el considerando 6 de dicha Decisión afirma que, con carácter excepcional, los Estados miembros pueden aplazar provisionalmente la suspensión de las AC en cuestión, siempre que se cumplan determinadas condiciones para proteger a los pacientes y se mantengan y controlen las medidas de minimización del riesgo previamente acordadas. El artículo 3 de la Decisión recurrida menciona, en particular, como condiciones que permiten justificar un aplazamiento de la suspensión que este se considere necesario teniendo en cuenta consideraciones de salud pública en el Estado miembro de que se trate [artículo 3, letra a), de la Decisión recurrida] y otras condiciones dirigidas a garantizar la observancia de las medidas de minimización del riesgo.
- 63 En contra de lo que defienden las demandantes, estas condiciones no contradicen la suspensión prevista por la Decisión recurrida, que se basa en consideraciones de salud pública y en la circunstancia de que las medidas de minimización del riesgo no se hayan considerado suficientes para convertir en favorable la relación beneficio-riesgo de los medicamentos en cuestión.
- 64 En efecto, las consideraciones de salud pública que justifican un aplazamiento de la suspensión pueden ser diferentes de las que justifican la suspensión y ampararse, por ejemplo, en la necesidad de que el sector de la salud se prepare durante el período del aplazamiento a la suspensión de las AC, sin que ello justifique, sin embargo, un aplazamiento de duración ilimitada.
- 65 Por lo que se refiere a las medidas de minimización del riesgo, ha de hacerse constar que se consideraron insuficientes debido, particularmente, al hecho de que las medidas de minimización del riesgo iniciales no se habían respetado suficientemente. Por otra parte, de un estudio de utilización del medicamento evaluado en 2022 se desprende que el índice de incumplimiento de las medidas de minimización del riesgo fluctuaba considerablemente entre los distintos centros de los diversos Estados miembros que participaron en el estudio. Así pues, el enfoque seguido por la Comisión, consistente en supeditar la posibilidad de que un Estado miembro aplaze la suspensión de las AC en cuestión por un período limitado a las condiciones de garantizar el cumplimiento de las medidas de minimización del riesgo y de imponer la obligación de suspender el suministro a un establecimiento acreditado cuando se ponga de manifiesto que este no respeta las medidas de minimización del riesgo, no es incoherente con la consideración que subyace a la Decisión recurrida y que se ha recordado en el apartado 63 de la presente sentencia.
- 66 Por último, la alegación de las demandantes en el sentido de que la Decisión recurrida tendría que haber indicado las razones por las que la Decisión adoptada en 2013 no podía mantenerse, en particular a la espera de los resultados de los estudios PHOENICS y TETHYS, no demuestra una falta de motivación. En efecto, primeramente, como se desprende del considerando 2 de la Decisión recurrida y de las conclusiones científicas que figuran en su anexo II, la Decisión recurrida se adoptó a raíz de la evaluación del último estudio de utilización del medicamento que había valorado la eficacia de las medidas de minimización del riesgo adoptadas en 2018. En segundo término, si las demandantes consideran que los datos procedentes de los estudios PHOENICS y TETHYS pueden convertir en favorable la relación beneficio-riesgo de los medicamentos en cuestión, tienen la posibilidad de presentarlos a la autoridad competente para que esta evalúe si se cumplen las condiciones para levantar la suspensión, conforme a lo que se indica en el anexo III de la Decisión recurrida. En tercer término, la cuestión de si la Comisión tendría que haber esperado a los resultados de esos dos estudios antes de

adoptar la Decisión recurrida se vincula con la procedencia de la Decisión recurrida y se examinará al abordar el tercer motivo, basado en la vulneración del principio de proporcionalidad.

67 Del mismo modo, se vincula también con la procedencia de la Decisión recurrida y será examinada al tratar los motivos primero y segundo la alegación de las demandantes en el sentido de que el uso de los medicamentos en cuestión conforme a los términos de la AC pone de manifiesto una relación beneficio-riesgo favorable sobre la base de los datos científicos actualmente disponibles.

68 En conclusión, la Decisión recurrida, incluyendo las conclusiones científicas que figuran en su anexo II, indica de forma detallada los motivos en los que aquella se basa. En particular, la motivación de la Decisión recurrida muestra el razonamiento de la institución de la que emana el acto, de manera que las demandantes —que por otro lado participaron en el procedimiento que permitió que tal Decisión se adoptara— pudieron conocer las razones de la medida adoptada y el Tribunal General pudo ejercer su control.

69 Por lo tanto, procede desestimar el cuarto motivo por infundado.

**2. *Sobre el primer motivo, basado en la infracción del artículo 116 de la Directiva 2001/83, en su versión modificada, y el segundo motivo, basado en la vulneración del principio de cautela***

70 Las demandantes alegan que la Decisión recurrida carece de fundamento, puesto que no concurren los requisitos establecidos en el artículo 116 de la Directiva 2001/83, en su versión modificada, que facultan a las autoridades competentes para suspender las AC de medicamentos. A su entender, las conclusiones científicas en las que se basa la Decisión recurrida no permiten acreditar una relación beneficio-riesgo desfavorable con respecto al uso de los medicamentos en cuestión en las indicaciones aprobadas.

71 La Comisión, apoyada por Irlanda y la EMA, alega que no hubo error en cuanto al cumplimiento de los requisitos legales establecidos en el artículo 116 de la Directiva 2001/83, en su versión modificada, ni error manifiesto de apreciación en la evaluación de los datos disponibles sobre la seguridad de los medicamentos en cuestión, puesto que, según afirma, los datos científicos corroboraron la conclusión de que la relación beneficio-riesgo de esos productos no podía considerarse favorable.

**a) *Primera parte del primer motivo, basada en un error de Derecho derivado de la interpretación errónea del concepto de «relación beneficio-riesgo» que figura en el artículo 116 de la Directiva 2001/83, en su versión modificada***

72 Las demandantes sostienen que el artículo 116 de la Directiva 2001/83, en su versión modificada, solo permite revocar o suspender una AC si el producto en cuestión resulta ser nocivo en el contexto de la utilización prevista, es decir, si no ofrece una relación beneficio-riesgo favorable en relación con su utilización conforme a la AC.

73 A este respecto, las demandantes defienden que la relación beneficio-riesgo, tal como se define en el artículo 1, punto 28 *bis*, de la Directiva 2001/83, en su versión modificada por la Directiva 2004/27/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004 (DO 2004, L 136, p. 34), se aprecia principalmente en relación con la utilización que está prevista del medicamento y que se define mediante las indicaciones de la AC y las restricciones de uso conexas igualmente mencionadas en la AC. Según afirman, de conformidad con el artículo 1, punto 28, de la Directiva 2001/83, en su versión modificada por la Directiva 2004/27, el término «riesgo» cubre cualquier riesgo relacionado con la calidad, la seguridad y la eficacia del medicamento para la salud de los pacientes o la salud pública. Para las demandantes, con arreglo al considerando 7 de la Directiva 2001/83, los conceptos de nocividad y de efecto terapéutico solo pueden entenderse en su relación recíproca y su significación relativa está en función del desarrollo de la ciencia y del uso al que se destine el medicamento. La calidad, la seguridad y la eficacia del medicamento siempre están vinculadas a la utilización prevista, que se examina durante el procedimiento de autorización. Ningún medicamento, añaden, puede ser seguro o eficaz si no se usa según se indica.

74 La Comisión, apoyada por Irlanda y la EMA, solicita que se desestime la primera parte del primer motivo.

- 75 A tenor del artículo 116, párrafo primero, de la Directiva 2001/83, en su versión modificada, las autoridades competentes deben suspender, revocar o modificar una AC cuando se considere que el medicamento es nocivo, que carece de eficacia terapéutica, que la relación beneficio-riesgo no es favorable o que no se ajusta a la composición cualitativa y cuantitativa declarada.
- 76 Estos requisitos para la modificación, suspensión o revocación de una AC son alternativos y no acumulativos (sentencias de 11 de diciembre de 2014, PP Nature-Balance Lizenz/Comisión, T-189/13, no publicada, EU:T:2014:1056, apartado 41, y de 19 de septiembre de 2019, GE Healthcare/Comisión, T-783/17, EU:T:2019:624, apartado 44). Además, deben interpretarse de conformidad con el principio general sentado por la jurisprudencia según el cual ha de atribuirse incontestablemente un carácter preponderante a la protección de la salud pública frente a las consideraciones económicas (sentencias de 19 de abril de 2012, Artegodan/Comisión, C-221/10 P, EU:C:2012:216, apartado 99, y de 19 de septiembre de 2019, GE Healthcare/Comisión, T-783/17, EU:T:2019:624, apartado 44).
- 77 En el presente asunto, la cuestión de si la primera parte del primer motivo de casación es fundada depende de la interpretación del concepto de «relación beneficio-riesgo».
- 78 Por regla general y según se desprende de reiterada jurisprudencia, para interpretar una disposición de Derecho de la Unión debe tenerse en cuenta no solo su tenor, sino también su contexto y los objetivos perseguidos por la normativa de la que forma parte (véase la sentencia de 7 de mayo de 2019, Alemania/Comisión, T-239/17, EU:T:2019:289, apartado 40 y jurisprudencia citada), si bien el tenor claro y preciso marca los límites de la interpretación (sentencia de 16 de diciembre de 2020, American Airlines/Comisión, T-430/18, EU:T:2020:603, apartado 109; véase, en este sentido, la sentencia de 15 de julio de 2010, Comisión/Reino Unido, C-582/08, EU:C:2010:429, apartado 51 y jurisprudencia citada). La génesis de una disposición de Derecho de la Unión también puede revelar elementos pertinentes para su interpretación (véase la sentencia de 16 de marzo de 2023, Towercast, C-449/21, EU:C:2023:207, apartado 31 y jurisprudencia citada).
- 1) *Sobre la interpretación literal del concepto de «relación beneficio-riesgo» que figura en el artículo 116 de la Directiva 2001/83, en su versión modificada*
- 79 El concepto de «relación beneficio-riesgo» se define en el artículo 1, punto 28 bis, de la Directiva 2001/83, en su versión modificada, como «la evaluación de los efectos terapéuticos positivos del medicamento en relación con el riesgo descrito en el primer guion del punto 28».
- 80 El artículo 1, punto 28, primer guion, de dicha Directiva define el concepto de «riesgos relacionados con la utilización del medicamento» como «cualquier riesgo relacionado con la calidad, la seguridad y la eficacia del medicamento para la salud del paciente o la salud pública».
- 81 Ninguna de las disposiciones citadas en los apartados anteriores admite o descarta explícitamente que, al evaluar la relación beneficio-riesgo de un medicamento con arreglo al artículo 116, párrafo primero, de la Directiva 2001/83, en su versión modificada, se tengan en cuenta los riesgos derivados de la utilización de aquel al margen de su AC.
- 82 Por el contrario, el artículo 1, punto 28, primer guion, de la Directiva 2001/83, en su versión modificada, presenta un tenor general en la medida en que se refiere a «cualquier riesgo» relacionado con la calidad, la seguridad y la eficacia del medicamento para la salud del paciente o la salud pública. Asimismo, esta disposición no limita el concepto de «seguridad del medicamento» a usos específicos. Así pues, tal disposición no excluye del concepto de riesgos relacionados con la seguridad de un medicamento los riesgos derivados de una utilización de este al margen de su AC.
- 83 De la interpretación literal del concepto de «relación beneficio-riesgo» que figura en el artículo 116 de la Directiva 2001/83, en su versión modificada, se infiere que este es suficientemente amplio como para permitir que se tengan en cuenta los riesgos relacionados con la utilización de un medicamento al margen de su AC.
- 2) *Sobre la interpretación contextual del concepto de «relación beneficio-riesgo» que figura en el artículo 116 de la Directiva 2001/83, en su versión modificada*

- 84 En primer término, el artículo 23, apartado 2, de la Directiva 2001/83, en su versión modificada, establece determinadas obligaciones de información que incumben a todo titular de una AC de un medicamento.
- 85 Aunque es cierto que esta disposición no establece como tal la suspensión de una AC debido a una relación beneficio-riesgo desfavorable resultante de la toma en consideración de los riesgos relacionados con un uso de un medicamento al margen de su AC, sí que contempla expresamente la obligación de que el titular de una AC comunique a la autoridad nacional competente los «datos sobre el uso del medicamento cuando tal uso no se ajuste a los términos de la [AC]». Esta obligación de información quedaría, en buena medida, desprovista de sentido si la autoridad competente no pudiera tener en cuenta esos datos y extraer de ellos consecuencias reguladoras.
- 86 Es más, de esta disposición, y más concretamente del vínculo entre, por un lado, el final de la primera frase del párrafo segundo y, por otro lado, el final de la segunda frase del párrafo segundo, se desprende que los «datos sobre el uso del medicamento cuando tal uso no se ajuste a los términos de la [AC]» pueden ser una «información nueva que pueda influir en la evaluación de los beneficios y riesgos del medicamento en cuestión».
- 87 En segundo término, el artículo 101, apartado 1, de la Directiva 2001/83, en su versión modificada, describe el objetivo del sistema de farmacovigilancia y el alcance de los datos que se recopilan con tal sistema. De esta disposición se infiere que el concepto de «riesgos [de los medicamentos] para la salud de los pacientes o la salud pública» abarca también los riesgos derivados de un uso que «no se ajuste a los términos de la [AC]». Ni la Directiva 2001/83 ni ninguna otra disposición del Derecho de la Unión contienen indicaciones en el sentido de que este concepto deba tener, en referencia al artículo 101 de la Directiva 2001/83, un alcance distinto al del artículo 116 de la referida Directiva, en el sentido de que, con arreglo al primer precepto, sí cubriría los riesgos vinculados a la utilización del medicamento en cuestión al margen de la AC y, con arreglo al segundo precepto, no cubriría tales riesgos.
- 88 Además, del artículo 101, apartado 2, de la Directiva 2001/83, en su versión modificada, se deduce que los Estados miembros pueden tener en cuenta toda la información recogida a través del sistema de farmacovigilancia, incluida la información relativa a los riesgos asociados a la utilización de un medicamento al margen de su AC, a efectos de considerar las opciones para minimizar y prevenir riesgos y de tomar, en caso necesario, medidas reguladoras con respecto a la AC de que se trate. Esta disposición no contiene ninguna indicación de que la suspensión o la revocación de una AC esté excluida, por principio, de las medidas que los Estados miembros podrían adoptar para hacer frente a los riesgos vinculados a la utilización de un medicamento al margen de su AC.
- 89 En tercer término, en el artículo 22, párrafo segundo, de la Directiva 2001/83, en su versión modificada por la Directiva 2010/84 —que ciertamente se refiere a una situación diferente de la del presente asunto, a saber, la decisión de conceder una AC bajo determinadas condiciones—, el legislador ha contemplado expresamente las condiciones en las que la información sobre la eficacia y la seguridad de un medicamento relativa a su uso «en condiciones [...] normales» pueden ser limitadas.
- 90 De este modo, el hecho de que el artículo 116 de la Directiva 2001/83, en su versión modificada, no contenga ninguna referencia a las «condiciones normales» de uso corrobora la interpretación esgrimida por la Comisión según la cual el concepto de «riesgos relacionados con la utilización del medicamento» cubre también los riesgos relacionados con su uso al margen de su AC.
- 91 De una interpretación contextual del concepto de «relación beneficio-riesgo» que figura en el artículo 116 de la Directiva 2001/83, en su versión modificada, resulta que este concepto cubre también los riesgos vinculados al uso de un medicamento al margen de su AC.
- 92 La argumentación de las demandantes, según la cual los artículos 23, apartado 2, y 101 de la Directiva 2001/83, en su versión modificada, regulan únicamente obligaciones de farmacovigilancia que recaen sobre el titular de la AC y no la suspensión de una AC, no puede desvirtuar la anterior conclusión. En efecto, las citadas disposiciones no se examinan como base legal de la Decisión recurrida, sino en el ámbito de la interpretación contextual del concepto de «relación beneficio-riesgo» que figura en el artículo 116 de la Directiva 2001/83, en su versión modificada.

3) *Sobre la interpretación del concepto de «relación beneficio-riesgo» teniendo en cuenta el objetivo del artículo 116 de la Directiva 2001/83, en su versión modificada*

- 93 Del segundo considerando de la Directiva 2001/83 se desprende que la salvaguardia de la salud pública constituye su objetivo esencial (véase la sentencia de 5 de mayo de 2011, Novo Nordisk, C-249/09, EU:C:2011:272, apartado 37 y jurisprudencia citada).
- 94 El artículo 116 de la Directiva 2001/83, en su versión modificada, persigue este objetivo, en la medida en que impone a las autoridades competentes la obligación de suspender, revocar o modificar la AC cuando la relación beneficio-riesgo de un medicamento se considere desfavorable.
- 95 Como se ha señalado en el apartado 76 de la presente sentencia, el artículo 116 de la Directiva 2001/83, en su versión modificada, debe interpretarse de conformidad con el principio general sentado por la jurisprudencia según el cual ha de atribuirse incontestablemente un carácter preponderante a la protección de la salud pública frente a las consideraciones económicas.
- 96 Para garantizar que se persigue eficazmente a ese objetivo, las autoridades competentes han de poder tener en cuenta la información relativa a todos los riesgos para la salud pública que plantea un medicamento, incluidos los relacionados con la utilización de este al margen de su AC. En efecto, la utilización de un medicamento al margen de su AC puede plantear riesgos para la salud pública semejantes a los que se vinculan con el uso de este de conformidad con su AC. Utilizar un medicamento al margen de su AC no es infrecuente. Depende de la decisión profesional del facultativo médico que pondera los beneficios y los riesgos. Así pues, dicho facultativo ha de conocerlos en la mayor medida posible.
- 97 Por consiguiente, debe desestimarse la alegación de las demandantes según la cual el hecho de suspender la AC de un medicamento seguro y eficaz cuando se utiliza de conformidad con las indicaciones no responde por definición al objetivo de protección de la salud pública.
- 98 De una interpretación del concepto de relación beneficio-riesgo que tiene en cuenta el objetivo del artículo 116 de la Directiva 2001/83, en su versión modificada, se infiere que tal concepto cubre también los riesgos relacionados con un uso del medicamento al margen de su AC.
- 99 En conclusión, de una interpretación literal, contextual y teleológica del artículo 116, párrafo primero, de la Directiva 2001/83, en su versión modificada, se desprende que la Comisión, al evaluar la relación beneficio-riesgo de los medicamentos en cuestión, no infringió dicha disposición teniendo en cuenta los riesgos que entrañaba el uso de tales medicamentos al margen de su AC.
- 100 Los trabajos preparatorios de la Directiva 2010/84, por la que se modificó, entre otros, el artículo 116 de la Directiva 2001/83, corroboran esta conclusión. En particular, del anexo I del documento de trabajo de la Comisión de 10 de diciembre de 2008 que acompaña a la propuesta de Directiva que modifica la Directiva 2001/83 se desprende que se suprimió el concepto de «condiciones normales de utilización» «puesto que no está definido y podría interpretarse en el sentido de que restringe las medidas reguladoras en caso de un problema grave de salud pública relacionado con una utilización al margen de la AC (por ejemplo, en niños)».

4) *Sobre las demás alegaciones de las demandantes*

- 101 Todas las demás alegaciones formuladas por las demandantes no pueden desvirtuar la conclusión de que el concepto de relación beneficio-riesgo que figura en el artículo 116 de la Directiva 2001/83, en su versión modificada, abarca también los riesgos relacionados con el uso de un medicamento al margen de su AC.
- 102 En primer término, por lo que respecta a la alegación de las demandantes de que los titulares de la AC de un medicamento no son responsables de su utilización al margen de su AC, como se desprende, según afirman, de la jurisprudencia, basta señalar que esta circunstancia no excluye que se tengan en cuenta los riesgos relacionados con el uso de un medicamento al margen de su AC para evaluar la relación beneficio-riesgo de este al ejercer la facultad de adoptar medidas reguladoras. La Decisión

recurrida ni presupone ni sugiere que las demandantes y los demás titulares de las AC de los medicamentos en cuestión sean responsables de la utilización de estos al margen de su AC.

- 103 En segundo término, la alegación basada en el considerando 7 de la Directiva 2001/83 no es pertinente, ya que dicho considerando hace referencia al texto inicial de la Directiva 2001/83, incluido su artículo 116, que no contemplaba la alternativa en la que se basa la Decisión recurrida, a saber, la de que una AC se ha de suspender, revocar o modificar cuando se considere que la relación beneficio-riesgo no es favorable.
- 104 En tercer término, tampoco es pertinente la alegación de que el Derecho de la Unión no regula el uso de un medicamento al margen de su AC. En efecto, la circunstancia de que el Derecho de la Unión no defina las condiciones del uso de los medicamentos al margen de su AC no significa que los riesgos derivados de tal uso no puedan o no deban ser tomados en consideración al ejercer la facultad de la Unión de adoptar medidas reguladoras.
- 105 En cuarto término, tampoco puede prosperar la alegación de las demandantes de que el uso abusivo de un medicamento solo puede contrarrestarse a escala nacional. Que el Derecho nacional establezca consecuencias en relación con el uso abusivo de un medicamento no impide que las autoridades de la Unión puedan, o deban, ejercer la facultad que se les confía de adoptar medidas reguladoras con diligencia, incluso si se trata de hacer frente a los riesgos derivados del uso al margen de su AC.
- 106 Por consiguiente, procede desestimar la primera parte del primer motivo.

***b) Segunda parte del primer motivo, basada en un error manifiesto de apreciación, y sobre el segundo motivo, basado en la vulneración del principio de cautela***

- 107 Las demandantes hacen referencia a la jurisprudencia sobre el principio de cautela según la cual, según afirman, este principio autoriza a las autoridades competentes, cuando exista incertidumbre, a adoptar las medidas adecuadas para prevenir determinados riesgos potenciales para la salud de las personas, la seguridad y el medio ambiente, sin tener que esperar a que se demuestre plenamente la realidad y gravedad de tales riesgos. Afirman que, según esta jurisprudencia, incumbe a la autoridad competente probar que se cumplen los requisitos relativos a la suspensión de una AC, lo que, a su entender, la Comisión y la EMA incumplieron en este caso. A tal efecto, la Comisión está obligada, según las demandantes, a aportar indicios significativos y concluyentes que permitan dudar razonablemente de la inocuidad del medicamento en cuestión. A su juicio, en el presente asunto no concurren en absoluto tales indicios.
- 108 A este respecto, las demandantes formulan, en particular, alegaciones dirigidas a cuestionar la demostración de los riesgos, la supuesta omisión de la toma en consideración de los beneficios de los medicamentos en cuestión producto de una necesidad médica y las conclusiones sobre la inexistencia de medidas de minimización del riesgo eficaces.
- 109 La Comisión, apoyada por Irlanda y la EMA, solicita que se desestimen la segunda parte del primer motivo y el segundo motivo.
- 110 El principio de cautela, que constituye un principio general del Derecho de la Unión, faculta a las autoridades competentes a adoptar, en caso de incertidumbre, medidas apropiadas para prevenir ciertos riesgos potenciales para la salud pública, la seguridad y el medio ambiente sin tener que esperar a que se demuestre plenamente la realidad y la gravedad de tales riesgos (véase la sentencia de 19 de septiembre de 2019, GE Healthcare/Comisión, T-783/17, EU:T:2019:624, apartado 45 y jurisprudencia citada; véase también, en este sentido, la sentencia de 3 de diciembre de 2015, PP Nature-Balance Lizenz/Comisión, C-82/15 P, no publicada, EU:C:2015:796, apartado 21).
- 111 Por consiguiente, con arreglo al principio de cautela, no es preciso que los riesgos para la salud que los motivos mencionados en el artículo 116, párrafo primero, de la Directiva 2001/83 pretenden evitar sean concretos, sino que basta con que sean potenciales (sentencia de 19 de septiembre de 2019, GE Healthcare/Comisión, T-783/17, EU:T:2019:624, apartado 46; véanse también, en este sentido, las sentencias de 10 de abril de 2014, Acino/Comisión, C-269/13 P, EU:C:2014:255, apartado 59, y de 3 de

diciembre de 2015, PP Nature-Balance Lizenz/Comisión, C-82/15 P, no publicada, EU:C:2015:796, apartado 23).

- 112 En este sistema de la Directiva 2001/83, su artículo 116, párrafo primero, confiere derechos a las empresas titulares de AC, pues les garantiza que esas AC conservarán su validez mientras que no se acredite la existencia de alguno de los requisitos exigidos para modificarlas, suspenderlas o revocarlas (véase, en este sentido, la sentencia de 19 de abril de 2012, Artogodan/Comisión, C-221/10 P, EU:C:2012:216, apartado 96). De ello se sigue que, en lo que respecta a la carga de la prueba, incumbe a la autoridad competente, en el presente asunto la Comisión, acreditar que concurren los requisitos mencionados en el artículo 116 de la Directiva 2001/83 para la revocación, la suspensión o la modificación de una AC (véanse, en este sentido, las sentencias de 7 de marzo de 2013, Acino/Comisión, T-539/10, no publicada, EU:T:2013:110, apartado 79, y de 19 de septiembre de 2019, GE Healthcare/Comisión, T-783/17, EU:T:2019:624, apartado 47).
- 113 Habida cuenta del principio de cautela, la Comisión puede limitarse, no obstante, a aportar indicios significativos y concluyentes que, sin disipar la incertidumbre científica, permitan poner razonablemente en duda la inocuidad del medicamento en cuestión, su eficacia terapéutica, la existencia de una relación beneficio-riesgo favorable o la composición cualitativa y cuantitativa declarada (sentencias de 3 de diciembre de 2015, PP Nature-Balance Lizenz/Comisión, C-82/15 P, no publicada, EU:C:2015:796, apartado 23, y de 19 de septiembre de 2019, GE Healthcare/Comisión, T-783/17, EU:T:2019:624, apartado 48).
- 114 Sin embargo, la adopción de la decisión de modificar, suspender o revocar la AC de un medicamento solo se justifica si está respaldada por datos científicos o médicos nuevos y objetivos (véase la sentencia de 19 de septiembre de 2019, GE Healthcare/Comisión, T-783/17, EU:T:2019:624, apartado 49 y jurisprudencia citada).
- 115 A este respecto, la autoridad competente está obligada a indicar los principales informes y dictámenes científicos en los que se haya basado y a precisar, en caso de divergencia significativa, las razones por las que se aparta de las conclusiones de los informes o dictámenes científicos presentados por las empresas afectadas. Esta obligación se impone con especial rigor en caso de incertidumbre científica. Se trata de respetar los principios de contradicción y de transparencia, a fin de garantizar que la sustancia considerada ha sido objeto de una evaluación científica minuciosa y objetiva, basada en la confrontación entre las tesis científicas más representativas y las posturas científicas invocadas por los laboratorios farmacéuticos afectados (sentencia de 19 de septiembre de 2019, GE Healthcare/Comisión, T-783/17, EU:T:2019:624, apartado 50).
- 116 Por lo que se refiere al control jurisdiccional ejercido por el Tribunal General, el presente recurso se inscribe en el ámbito médico-farmacológico, que reviste un carácter técnico y científico complejo.
- 117 De conformidad con la jurisprudencia, la Comisión dispone de una amplia facultad de apreciación en aquellos ámbitos en los que deba realizar valoraciones técnicas o científicas complejas. En el contexto de su control jurisdiccional, el juez de la Unión debe verificar el cumplimiento de las normas de procedimiento, la exactitud material de los hechos que la Comisión tuvo en cuenta, la inexistencia de error manifiesto en la apreciación de estos hechos o que no se ha incurrido en desviación de poder (véase la sentencia de 9 de septiembre de 2010, Now Pharm/Comisión, T-74/08, EU:T:2010:376, apartado 111 y jurisprudencia citada).
- 118 Por lo que respecta al alcance del control ejercido sobre las apreciaciones científicas, ha de recordarse que el Tribunal General no puede sustituir la apreciación del CMDh, que siguió la recomendación del PRAC, por la suya propia. Solo es objeto de control judicial por parte del Tribunal General la regularidad del funcionamiento del CMDh, así como la coherencia interna y la motivación de su dictamen. En relación con este último aspecto, el juez solo está facultado para verificar si el dictamen contiene una motivación que permita apreciar las consideraciones en que se basó y si dicho documento establece un vínculo comprensible entre las constataciones médicas o científicas y las conclusiones a las que llega (véanse, en este sentido, las sentencias de 11 de diciembre de 2014, PP Nature-Balance Lizenz/Comisión, T-189/13, no publicada, EU:T:2014:1056, apartado 52, y de 19 de septiembre de 2019, GE Healthcare/Comisión, T-783/17, EU:T:2019:624, apartado 51).

- 119 No obstante, en el presente asunto, como se desprende del artículo 1, párrafo primero, de la Decisión recurrida, la Comisión, tras haber consultado al Comité Permanente de Medicamentos de Uso Humano (considerando 7 de la Decisión recurrida), basó tal Decisión en las conclusiones científicas del CMDh, quien, por su parte, estaba de acuerdo con las conclusiones globales del PRAC y los razonamientos de este que justificaban la recomendación. Las conclusiones científicas del CMDh figuran en el anexo II de la Decisión recurrida y, por lo tanto, forman parte integrante de esta. Por lo tanto, ha de considerarse que el control jurisdiccional que incumbe al Tribunal General, en particular el examen de la inexistencia de error manifiesto de apreciación, debe ejercerse sobre el conjunto de estas conclusiones científicas (véanse, en este sentido y por analogía, las sentencias de 5 de diciembre de 2018, Bristol-Myers Squibb Pharma/Comisión y EMA, T-329/16, no publicada, EU:T:2018:878, apartado 98, y de 19 de diciembre de 2019, Vanda Pharmaceuticals/Comisión, T-211/18, EU:T:2019:892, apartado 54).
- 120 En primer lugar, el procedimiento que condujo a la adopción de la Decisión recurrida trae causa de varias evaluaciones que tuvieron lugar en 2013 —en el marco de un procedimiento de arbitraje tramitado en 2012 conforme al artículo 31 de la Directiva 2001/83 y en el marco de un procedimiento de arbitraje tramitado en 2013 conforme al artículo 107 *decies* de la referida Directiva, en su versión modificada— y en 2018 —en el marco de un procedimiento de arbitraje conforme a este último artículo—. Como resulta de las conclusiones científicas que figuran en el anexo II de la Decisión recurrida, en el marco de los arbitrajes de 2012 y 2013, se demostró que los medicamentos en cuestión estaban asociados a un mayor riesgo de mortalidad en los pacientes que padecían sepsis, que presentaban insuficiencia renal o que se encontraban en estado crítico. A este respecto, el PRAC hizo referencia a tres ensayos clínicos aleatorizados controlados (en lo sucesivo, «ECA»), a saber, los estudios 6S (Perner *et al.*, 2012), VISEP (Brunkhorst *et al.*, 2008) y CHEST (Myburgh *et al.*, 2012) y a dos metaanálisis, a saber, los estudios Zarychanski *et al.*, 2013, y Perel, Roberts y Ker, 2013. Según los estudios 6S y VISEP, el tratamiento con productos que contienen HEA se asoció a un mayor riesgo de mortalidad a los noventa días. Estos resultados fueron igualmente confirmados por los dos metaanálisis. Los ECA, según se indica, demostraron de modo uniforme la existencia de un mayor riesgo de terapia de reemplazo renal o de insuficiencia renal tras el tratamiento con productos que contienen HEA.
- 121 De los autos, y más concretamente del informe del PRAC en el marco del arbitraje de 2013, se desprende que dicho Comité consideró que, para pacientes que padecían sepsis o un choque séptico, los riesgos de una mayor mortalidad prevalecían sobre los beneficios limitados de los medicamentos en cuestión. Por otra parte, el PRAC puso de manifiesto la inexistencia de alguna «prueba que [indicara] que [los beneficios vinculados a] la utilización [de los medicamentos] en el marco de otras indicaciones [prevalecieran] sobre los riesgos» constatados.
- 122 Consiguientemente, se establecieron medidas de minimización del riesgo, en particular en forma de nuevas contraindicaciones —incluyendo a los pacientes que padecen sepsis, insuficiencia renal o que se encuentran en estado crítico— y de nuevas advertencias.
- 123 En segundo lugar, los dos estudios de utilización del medicamento impuestos en el contexto del arbitraje de 2013 pusieron de manifiesto en 2017 y 2018 una significativa inobservancia de las medidas iniciales de minimización del riesgo. De los autos, y más concretamente del informe de evaluación del PRAC en el marco del arbitraje de 2018, se desprende que dicho Comité consideró que los beneficios de los medicamentos en cuestión en el contexto de un uso conforme con la indicación aprobada eran modestos y que la utilidad clínica alegada de esos medicamentos no prevalecía sobre los riesgos de mayor mortalidad y de insuficiencia renal para los pacientes que se encontraban en un estado crítico o padecían sepsis y seguían estando expuestos a esos medicamentos. Por consiguiente, el PRAC recomendó, desde 2018, la suspensión de las AC de los medicamentos en cuestión.
- 124 No obstante, como se señala en las conclusiones científicas en las que se basó la Decisión recurrida, en 2018 la Comisión decidió que los medicamentos en cuestión podían permanecer en el mercado a condición de que se aplicara un conjunto de medidas de minimización del riesgo adicionales para garantizar que los medicamentos en cuestión no se utilizaran en los pacientes con riesgo de sufrir daños graves. Como condición para la AC se impuso la realización de un nuevo estudio de utilización del medicamento a fin de evaluar la eficacia de estas nuevas medidas de minimización del riesgo, toda vez que la observancia de la nueva rutina y de estas medidas de minimización del riesgo se consideró

fundamental para garantizar una relación beneficio-riesgo favorable para los medicamentos en cuestión.

125 En tercer lugar, el PRAC concluyó en 2013 y confirmó en 2018 que la realización de estudios de seguridad adicionales era necesaria para pacientes en cirugía programada y en trauma, ya que los riesgos podrían ser menores en dichos pacientes. A este respecto, en el anexo IV de la Decisión de Ejecución C(2013) 9793 final se indicó lo siguiente:

«Los [titulares de una AC] deben realizar dos [ECA] de fase IV con un control adecuado y variables clínicamente significativas para demostrar la eficacia y seguridad en las situaciones peroperatorias y de traumatismo.»

126 Pese a que, según dicho anexo, se había previsto que los informes de estudio finales estuvieran disponibles a finales de 2016, los resultados de los estudios no estaban disponibles cuando se tramitó el procedimiento que condujo a la adopción de la Decisión recurrida.

127 En cuarto lugar, de las conclusiones científicas que figuran en el anexo II de la Decisión recurrida se desprende que el objeto principal del informe de evaluación del PRAC de 2022 era el último estudio de utilización del medicamento.

128 No obstante, en esa ocasión, el PRAC examinó también pruebas adicionales aportadas por las titulares de las AC de que se trata, incluyendo nuevos estudios, a saber, los estudios de Gupta, de 2021, de Suzuki, de 2020, de Kwak, de 2018, de Nizar, de 2020, de Mahrouse, de 2021, y de Lee, de 2021. A este respecto, el PRAC concluyó que esos datos no ponían en entredicho los beneficios y los riesgos del uso de los medicamentos en cuestión, según habían sido establecidos, y no contenían información significativa con respecto a algún posible cambio de su perfil de seguridad.

129 Por lo que respecta al estudio de utilización del medicamento evaluado en 2022, el PRAC analizó sus resultados y las respuestas dadas por los titulares de las AC. Sobre esta base, dicho Comité llegó a la conclusión de que la información sobre el producto seguía sin respetarse a pesar de la amplia gama de medidas de minimización del riesgo adicionales aplicadas en 2018. El PRAC expresó, en particular, una profunda preocupación por el, a su modo de ver, aún elevado grado de incumplimiento de las contraindicaciones, que constituye el 6,6 % de las prescripciones con incumplimiento, a saber, el 3,5 % en pacientes en estado crítico, el 2,2 % en pacientes con insuficiencia renal y aproximadamente el 1 % en pacientes con sepsis. Además, señaló que los resultados de este estudio demostraron que siete de los dieciocho pacientes con sepsis tratados con solución de HEA tenían, además de la sepsis, una contraindicación adicional. Asimismo, al PRAC le preocupaba el elevado incumplimiento general de la información sobre el producto en dos Estados miembros.

130 El PRAC también indicó que, en general, se cumplían adecuadamente la restricción de la dosis recomendada y la duración del tratamiento. Sin embargo, consideró que los datos científicos incluían también algunas pruebas que demostraban la existencia de daño en los pacientes tratados con dosis acordes con las recomendaciones existentes. Por consiguiente, concluyó que no era posible colegir que los productos que contienen HEA fuesen seguros para los pacientes que presentan contraindicaciones cuando la dosis administrada y la duración del tratamiento se ajustan a las recomendaciones.

131 Además, el PRAC examinó si el establecimiento de medidas de minimización del riesgo adicionales podía reducir el incumplimiento de la información sobre el producto para los medicamentos en cuestión. Como se ha señalado en el apartado 8 de la presente sentencia, el PRAC concluyó que no se había podido identificar ninguna medida adicional de minimización del riesgo ni ninguna combinación de tales medidas capaz de garantizar suficientemente un uso seguro de los medicamentos en cuestión.

132 En quinto lugar, el PRAC y, posteriormente, el CMDh concluyeron que la relación beneficio-riesgo de los medicamentos en cuestión ya no era favorable, puesto que los riesgos vinculados al uso de esos medicamentos prevalecían sobre los beneficios. Por consiguiente, el PRAC y, seguidamente, el CMDh recomendaron suspender las AC de los medicamentos en cuestión. Mediante la Decisión recurrida, la Comisión, tras consultar al Comité Permanente de Medicamentos de Uso Humano, siguió la anterior recomendación.

133 Por lo tanto, a la luz de las consideraciones que figuran en los apartados 110 a 119 de la presente sentencia y en línea con las alegaciones formuladas por las demandantes, es necesario examinar si la argumentación de estas demuestra que las conclusiones científicas que figuran en el anexo II de la Decisión recurrida incurren en error manifiesto de apreciación en cuanto a la evaluación de la relación beneficio-riesgo, implicando, en consecuencia, la ilegalidad de la Decisión recurrida que se basa en esas conclusiones.

*1) Sobre la acreditación de los riesgos vinculados a la utilización de los medicamentos al margen de su AC*

134 En primer término, las demandantes sostienen que la relación beneficio-riesgo de los medicamentos en cuestión es favorable. Existen, a su entender, numerosos datos clínicos que confirman la eficacia y la inocuidad de estos medicamentos. Afirman que informes periódicos actualizados en materia de seguridad confirman de modo regular un perfil de seguridad sólido. Por lo demás, consideran que el propio PRAC confirmó en 2021 que la relación beneficio-riesgo seguía siendo la misma. La utilización de los medicamentos en cuestión únicamente planteó inquietud desde el punto de vista de la seguridad para los pacientes que padecen sepsis, insuficiencia renal o que se encuentran en estado crítico. Añaden que no existía en 2013 y que, por tanto, no se examinó ningún elemento de apreciación científica que pusiera de manifiesto una relación beneficio-riesgo desfavorable por lo que respecta a otras poblaciones de pacientes (por ejemplo, en cirugía o en trauma). Las demandantes alegan que no existe ningún aviso de seguridad debido a un uso conforme con la AC. En apoyo de esta afirmación, las demandantes invocan numerosos datos, incluyendo publicaciones científicas recientes, directrices de la sociedad de anestesiología y medicina de cuidados intensivos alemana (Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin) y otras directrices médicas. A su entender, las conclusiones científicas no tienen en cuenta estas pruebas. El estudio de utilización del medicamento evaluado en 2022 tampoco sugiere que la relación beneficio-riesgo de los medicamentos en cuestión sea desfavorable en el contexto de un uso conforme con la indicación aprobada.

135 En segundo término, las demandantes afirman que la Comisión no distingue de manera suficiente entre la utilización al margen de la AC en pacientes en estado crítico y la utilización al margen de la AC en el contexto de otras indicaciones no asociadas a riesgos de seguridad.

136 En tercer término, las demandantes aducen que la relación beneficio-riesgo considerada favorable en 2013 para la indicación revisada tendría que haberse examinado respecto de pacientes en cirugía programada y en trauma. Consideran que los estudios PHOENICS y TETHYS se realizaron respectivamente para proporcionar otros elementos de apreciación en dichas poblaciones de pacientes. A la espera de los informes de ensayos clínicos de estos dos estudios, ningún dato clínico o científico permitía, a su entender, considerar que la relación beneficio-riesgo de los medicamentos en cuestión fuera desfavorable con respecto a un uso conforme con la indicación aprobada.

137 En sus observaciones sobre el escrito de formalización de la intervención presentado por la EMA, las demandantes indican que los estudios PHOENICS y TETHYS ya están disponibles. Según señalan, estos estudios demuestran la inocuidad y la eficacia de los productos que contienen HEA y que la Decisión recurrida carecía de justificación. Por otra parte, consideran que se cumplen los requisitos para levantar la suspensión contemplados en el anexo III de la Decisión recurrida, como la propia Comisión parece reconocer en los apartados 88 y 89 de su dúplica, gracias a los datos que derivan de esos estudios.

138 El estudio PHOENICS, referido a pacientes en cirugía programada, demuestra la «no inferioridad» en términos de seguridad de una solución HEA equilibrada moderna con respecto a una solución electrolítica adecuada. También demuestra, según señalan, que el primer producto es más eficaz que el segundo para la estabilización hemodinámica y el equilibrio de sodio y agua.

139 El estudio TETHYS, referido a pacientes en trauma, demuestra que la solución HEA equilibrada moderna no es inferior a la solución electrolítica por lo que respecta al criterio de evaluación principal combinado de la mortalidad a los noventa días y de la insuficiencia renal a los noventa días.

140 En cuarto término, las demandantes sostienen que la Decisión recurrida se basa en los resultados del estudio CHEST realizado en 2012, cuya fiabilidad fue cuestionada, en particular, por un comité de

expertos *ad hoc* de la EMA, y que suscitó críticas en el seno de la comunidad científica. Además, consideran que los resultados de este estudio ya no son pertinentes.

- 141 En este sentido, en primer lugar, señalan que los volúmenes de HEA utilizados en el marco de este estudio y en el marco de los estudios VISEP y 6S son mucho mayores que los que se utilizan en la práctica clínica actual.
- 142 En segundo lugar, estos estudios ya no reflejan la práctica clínica actual en la medida en que la duración media de tratamiento actual, como consecuencia de las medidas aplicadas en 2013 y en 2019, es muy corta y se limita a una única prescripción en casi todos los pacientes.
- 143 En tercer lugar, afirman que el nuevo análisis del estudio CHEST está viciado, en particular porque fue efectuado por prácticamente los mismos autores que realizaron el estudio original sin que en ningún momento se comunicaran los datos originales, como puso de manifiesto el redactor adjunto del *British Medical Journal*, Sr. Peter Doshi, en el artículo aportado como anexo A.28 del escrito de réplica. Según señalan, el estudio de Kajdi *et al.*, 2014, citado por el PRAC en su informe de evaluación de 2018, no se refiere ni al estudio CHEST ni al HEA.
- 144 La Comisión, apoyada por la EMA, se opone a estas alegaciones.
- 145 En primer lugar, el Tribunal General estima que la Decisión recurrida se basa en la consideración de que la relación beneficio-riesgo de los medicamentos en cuestión no es favorable debido a los riesgos derivados de la utilización de estos medicamentos al margen de su AC. A este respecto, de las conclusiones científicas en las que se basa la Decisión recurrida, y más concretamente de la conclusión global, se desprende que el PRAC juzgó que esa relación ya no era favorable habida cuenta de la gravedad de los problemas de seguridad y de la proporción de pacientes con contraindicaciones, incluidos los pacientes que se encontraban en estado crítico, que presentaban una insuficiencia renal o que padecían sepsis, que, no obstante, seguían estando expuestos a riesgos derivados del uso de medicamentos que contienen HEA, incluido un mayor riesgo de mortalidad. De ello se deduce igualmente que el PRAC consideraba que la observancia de las medidas de minimización del riesgo establecidas en 2013 y 2018 era esencial para garantizar una relación beneficio-riesgo favorable para los medicamentos en cuestión.
- 146 El hecho de que la Decisión recurrida se base en riesgos relacionados con la utilización al margen de la AC, en particular en los pacientes con contraindicaciones, es conforme con el artículo 116, párrafo primero, de la Directiva 2001/83, en su versión modificada, como se infiere de las consideraciones que figuran en los apartados 77 a 106 de la presente sentencia. Así pues, son inoperantes las alegaciones de las demandantes en el sentido de que la relación beneficio-riesgo de los medicamentos en cuestión sería favorable si únicamente se hubiera tenido en cuenta la utilización de estos conforme a su AC (véase, en este sentido, la sentencia de 21 de septiembre de 2000, EFMA/Consejo, C-46/98 P, EU:C:2000:474, apartado 38).
- 147 En segundo lugar, debe desestimarse la alegación de que la Comisión no distinguió suficientemente entre la utilización al margen de la AC en pacientes en estado crítico y la utilización al margen de la AC en el contexto de otras indicaciones no asociadas a riesgos de seguridad. En efecto, como se ha señalado en el apartado 129 de la presente sentencia, el PRAC expresó, en particular, una profunda preocupación por el elevado grado de incumplimiento de las contraindicaciones. Por otro lado, el PRAC puso de manifiesto que, habida cuenta de que se habían demostrado daños graves en los pacientes que presentan sepsis, insuficiencia renal o que están en estado crítico, la significativa proporción de uso de soluciones para perfusión a base de HEA en esas poblaciones planteaba importantes preocupaciones en materia de salud pública.
- 148 En tercer lugar, por lo que respecta a los riesgos en los pacientes que padecen sepsis, que presentan insuficiencia renal o que se encuentran en estado crítico, de las consideraciones que figuran en el apartado 120 de la presente sentencia se desprende que tales riesgos se demostraron en el marco de los arbitrajes de 2012 y de 2013 sobre la base de tres estudios y de dos metaanálisis. Por otra parte, como se ha señalado en el apartado 128 de la presente sentencia, también se examinaron pruebas adicionales aportadas por las titulares de las AC de que se trata, incluyendo nuevos estudios. Según las conclusiones científicas en las que se basó la Decisión recurrida, estas tampoco justificaban una

conclusión sobre los beneficios y los riesgos de los medicamentos en cuestión diferente a la que se había alcanzado.

149 Ninguna de las alegaciones de las demandantes puede desvirtuar esas conclusiones.

*i) Sobre la inexistencia de aviso de efectos adversos*

150 De los autos se desprende que, en el contexto del arbitraje de 2018, el PRAC examinó y desestimó la alegación de las titulares de las AC de que se trata basada en la supuesta inexistencia de avisos sobre efectos adversos para la seguridad de los medicamentos en cuestión. A este respecto, el PRAC señaló que esos datos eran particularmente difíciles de interpretar. Habida cuenta de la naturaleza de los medicamentos en cuestión, del hecho de que estaban en el mercado desde hacía décadas, de las situaciones en las que se utilizan —a saber, en situaciones de emergencia en las que los pacientes son tratados con multiterapias— y de la posibilidad de que transcurra un tiempo entre una exposición aguda a la HEA y la aparición de una insuficiencia renal o de un fallecimiento, el PRAC esperaba un porcentaje considerable de «infranotificación». De este modo, dicho Comité concluyó que, habida cuenta de los límites de la notificación espontánea, los riesgos de que se trata habían sido determinados y confirmados sobre la base de datos procedentes de ECA y no de notificaciones espontáneas.

151 Las demandantes solo formulan un único argumento a este respecto. A su entender, era más bien de esperar una «supernotificación» habida cuenta de que los medicamentos en cuestión se emplean en situaciones en las que los pacientes son tratados con multiterapias y debido a la difusión de varias comunicaciones directas a los profesionales de la salud.

152 Esta alegación no demuestra que los datos derivados de las notificaciones espontáneas sean más fiables que los ECA y los metaanálisis en los que se basan las conclusiones científicas y no permite demostrar que fuera manifiestamente errónea la decisión de determinar los riesgos sobre la base de los ECA y de los metaanálisis en lugar de sobre la base de los datos resultantes de las notificaciones espontáneas.

*ii) Sobre la fiabilidad del estudio CHEST*

153 Para empezar, de los autos se desprende que el PRAC, en su informe de evaluación de 2018, examinó las inquietudes referidas a la realización del estudio CHEST que expresaron algunas partes interesadas. El PRAC también indicó que, en su análisis anterior, había subrayado los límites potenciales de ese estudio. Sin embargo, en ese mismo informe de evaluación, el PRAC llegó a la conclusión de que, en el análisis independiente de dicho estudio llevado a cabo por el Duke Clinical Research Institute, se habían observado diferencias menores en relación con determinados resultados secundarios y terciarios, pero que estas no habían influido en las conclusiones. El PRAC estimó que este nuevo análisis era suficientemente tranquilizador y que confirmaba los principales resultados del estudio CHEST.

154 A este respecto, es cierto que, en la página 26 del informe de evaluación de 2018, se indica erróneamente que el análisis llevado a cabo por el Duke Clinical Research Institute fue realizado por «Kajdi, M. E., *et al.*» en «2014». No obstante, se trata de un error tipográfico, como se desprende en particular de la referencia a los autores y al año de publicación («Patel, A., *et al.*, 2017») que figura a continuación en esa misma página y en la lista de referencias del citado informe.

155 Seguidamente, el simple hecho de que el estudio CHEST haya sido criticado en el seno de la comunidad científica no permite demostrar que la apreciación del PRAC basada en el análisis antes citado sea manifiestamente errónea, en particular porque tiene en cuenta ciertos límites de ese estudio.

156 Por último, las demandantes no formulan ninguna alegación que cuestione el contenido de este nuevo análisis o su apreciación por el PRAC, sino que se limitan a cuestionar la independencia de ese análisis. No obstante, del artículo del Sr. Doshi aportado como anexo A.28 del escrito de réplica, en el que se apoyan las demandantes, se desprende que solo tres de los ocho autores del análisis independiente participaron también en el estudio CHEST y que, según el *New England Journal of Medicine*, que publicó el análisis, esos autores del estudio CHEST estuvieron implicados en el nuevo análisis independiente del referido estudio únicamente para confirmar que los datos se habían recibido correctamente y que los elementos fácticos se habían identificado correctamente. En tales

circunstancias, las demandantes no han demostrado que el PRAC no pudiera basarse en el análisis en cuestión.

157 Por tanto, deben desestimarse las alegaciones de las demandantes relativas a la fiabilidad del estudio CHEST.

*iii) Sobre la inexistencia de datos basados en la posología revisada*

158 Debe desestimarse la alegación de las demandantes en el sentido de que los resultados del estudio CHEST y los de los estudios VISEP y 6S ya no son pertinentes, puesto que supuestamente ya no reflejan la práctica clínica actual en relación con la posología. En efecto, en 2013 se decidió, en particular sobre la base de los citados estudios, que determinados pacientes no debían recibir tratamiento alguno con los medicamentos en cuestión. Por otra parte, las demandantes no impugnaron en su momento esa decisión. Así pues, no cabe que cuestionen tal decisión dentro del nuevo procedimiento que condujo a la adopción de la Decisión recurrida.

159 Es cierto que incumbe a la Comisión demostrar que se cumplen los requisitos para la suspensión de las AC de que se trata, enunciados en el artículo 116 de la Directiva 2001/83 (véase, en este sentido, la sentencia de 7 de marzo de 2013, Acino/Comisión, T-539/10, no publicada, EU:T:2013:110, apartado 79), y que la adopción de una decisión de suspensión de las AC solo se justifica si está respaldada por datos científicos o médicos nuevos y objetivos (véase la sentencia de 19 de septiembre de 2019, GE Healthcare/Comisión, T-783/17, EU:T:2019:624, apartado 49 y jurisprudencia citada). Sin embargo, esta circunstancia no significa que la Comisión no esté autorizada a utilizar datos que se hayan empleado en procedimientos anteriores para respaldar las mismas conclusiones. En el presente asunto, la Comisión no se apartó de las conclusiones anteriores sobre los riesgos determinados en esos procedimientos. En cambio, la Decisión recurrida se basa en la nueva conclusión de que las medidas de minimización del riesgo no son suficientemente eficaces para que la relación beneficio-riesgo sea favorable. A este respecto, la Comisión se basó en nuevos datos, a saber, los resultantes del último estudio de utilización del medicamento relativo a la eficacia de las medidas de minimización del riesgo.

160 Por consiguiente, procede declarar que, en la Decisión recurrida, la Comisión pudo basarse justificadamente en determinados resultados y en determinadas conclusiones de los procedimientos anteriores.

*iv) Sobre los estudios PHOENICS y TETHYS*

161 Los estudios PHOENICS y TETHYS —cuyos informes han sido aportados por las demandantes como anexos A.29 y A.30 de sus observaciones sobre los escritos de formalización de la intervención formulados por Irlanda y por la EMA, presentados en la Secretaría del Tribunal General el 15 de marzo de 2023— concluyeron respectivamente el 6 de julio y el 25 de junio de 2022. Los informes presentados datan, respectivamente, del 16 y del 17 de febrero de 2023.

162 Según la jurisprudencia, en el marco de un recurso de anulación basado en el artículo 263 TFUE, la legalidad de los actos de la Unión impugnados debe apreciarse en función de los elementos de hecho y de Derecho existentes en la fecha en que se adoptaron esos actos (sentencia de 20 de septiembre de 2019, PlasticsEurope/ECHA, T-636/17, EU:T:2019:639, apartado 217).

163 Pues bien, los informes de los estudios PHOENICS y TETHYS no estaban disponibles en el momento en que se adoptó la Decisión recurrida, a saber, el 24 de mayo de 2022, por lo que la Comisión no podía tomarlos en consideración.

164 Por consiguiente, las alegaciones de las demandantes basadas en esos dos estudios son inoperantes a efectos del presente litigio.

*2) Sobre la necesidad médica y los tratamientos alternativos*

165 Las demandantes sostienen que los tratamientos alternativos a los medicamentos en cuestión se evalúan menos, son potencialmente menos seguros y no satisfacen la necesidad médica existente. Las conclusiones científicas, según afirman, no tienen en cuenta lo anterior. Según las demandantes, el

HEA es seguro y mejor que los cristaloides, como se demuestra en el estudio Chappell *et al.*, 2021, del que se aportan extractos en el anexo A.25 de la demanda. El uso excesivo de cristaloides se asocia, según afirman, a mayores riesgos para la salud de los pacientes. Además, los coloides sintéticos alternativos han sido objeto de menos estudios que el HEA y probablemente no son mejores alternativas.

166 La Comisión rebate estas alegaciones.

167 A este respecto, de los autos se desprende que el PRAC, en el marco del arbitraje de 2018 conforme al artículo 107 *decies* de la Directiva 2001/83, en su versión modificada, examinó y debatió la cuestión de si suspender las AC de los medicamentos en cuestión supondría una necesidad médica no cubierta. El PRAC tuvo en cuenta, entre otras, la información presentada por los Estados miembros y por el Reino de Noruega, así como las opiniones de los titulares de las AC de los medicamentos en cuestión.

168 Más concretamente, el PRAC examinó las alegaciones formuladas por ocho Estados miembros según las cuales la suspensión de las AC de los medicamentos en cuestión podría tener un impacto en las prácticas clínicas nacionales, puesto que dichos medicamentos daban respuesta en ese momento a una necesidad médica en su territorio. A este respecto, el PRAC examinó y desestimó, en particular, la alegación según la cual el uso de los medicamentos en cuestión podía ser pertinente para los pacientes que presentan un mayor riesgo de sobrecarga de fluidos y de edema tisular, habida cuenta del efecto de ahorro volémico que se les atribuye.

169 El PRAC examinó también las alegaciones formuladas por seis Estados miembros según las cuales la relación beneficio-riesgo de las alternativas a los medicamentos en cuestión no era mejor. A este respecto, puso de manifiesto que esta afirmación no se sustentaba en datos pertinentes. El PRAC examinó, en particular, dos estudios, a saber, el estudio Ripollés *et al.*, de 2016, y el estudio Ertmer *et al.*, de 2018, presentados por un Estado miembro. Concluyó que no se había acreditado la eventual no satisfacción de una necesidad médica en caso de suspenderse las AC de los medicamentos en cuestión.

170 Por otra parte, como se ha señalado en el apartado 128 de la presente sentencia, de las conclusiones científicas en las que se basó la Decisión recurrida se desprende que el PRAC examinó elementos de prueba adicionales aportados por los titulares de las AC en cuestión, en particular los estudios de Gupta, de 2021, de Suzuki, de 2020, de Kwak, de 2018, de Nizar, de 2020, de Mahrouse, de 2021, y de Lee, de 2021, en los cuales se compararon soluciones que contenían el HEA con la albúmina o con los cristaloides. Por lo que respecta, más concretamente, al metaanálisis de Chappell de 2021 en el que se basan las demandantes para apoyar su argumentación, el PRAC indicó que ya había evaluado la mayor parte de los ensayos clínicos que comparaban soluciones que contenían HEA con cristaloides en ese metaanálisis, los cuales habían sido publicados antes del arbitraje de 2017. Según dicho Comité, los cuatro artículos publicados después de 2018 no determinaron un mayor riesgo de toxicidad renal en los pacientes tratados con productos que contenían un 6 % de HEA. Como ya se ha señalado en el apartado 128 de la presente sentencia, el PRAC concluyó que esos datos no ponían en entredicho los beneficios y los riesgos del uso de los medicamentos en cuestión, según habían sido establecidos, y no contenían información significativa con respecto a algún posible cambio de su perfil de seguridad.

171 Por último, de las conclusiones científicas en las que se basó la Decisión recurrida se desprende asimismo que el CMDh examinó y rechazó determinadas contribuciones de terceros, recibidas tras la adopción de la recomendación del PRAC, relativas, en particular, al perfil de seguridad y a la pertinencia de los medicamentos en cuestión entre las opciones terapéuticas para el tratamiento de la hipovolemia. Como defiende la Comisión, sin que las demandantes la hayan contradicho sobre este particular, en esas contribuciones los terceros afirmaban que los productos que contenían HEA presentaban una mejor relación beneficio-riesgo y una mejor disponibilidad que los tratamientos sustitutivos.

172 Según se indica en las conclusiones científicas en las que se basó la Decisión recurrida, el CMDh concluyó que esas observaciones no afectaban a las conclusiones globales ni a la recomendación del PRAC.

173 Las demandantes se limitan a formular otra opinión relativa a la necesidad médica y a los tratamientos alternativos, haciendo referencia, en los apartados 59 y 60 de la demanda, a una serie de publicaciones

en apoyo de su argumentación. No obstante, su argumentación en la demanda sigue siendo genérica y no hace referencia a las consideraciones detalladas del PRAC y del CMDh, sin que las demandantes expliquen en qué medida tales consideraciones son manifiestamente erróneas.

174 Por consiguiente, no puede prosperar su alegación en el sentido de que las alternativas a los medicamentos en cuestión no presentan una mejor relación beneficio-riesgo y de que las conclusiones científicas en las que se basa la Decisión recurrida no tienen en cuenta tal circunstancia.

3) *Sobre la eficacia de las medidas de minimización del riesgo*

175 En primer término, las demandantes sostienen que el estudio de utilización del medicamento evaluado en 2022 muestra que la posología revisada se respeta prácticamente al 100 %. Además, señalan que este estudio tiende a indicar que la gran mayoría de los profesionales sanitarios que participaron en el estudio respetan las contraindicaciones, con excepción de dos establecimientos de Italia que desde entonces perdieron su acreditación para utilizar los medicamentos en cuestión. A su entender, se pone de manifiesto que, en la mayoría de los países, las prescripciones de los medicamentos en cuestión efectuadas en contravención de una contraindicación son la excepción y no la regla. Según las demandantes, una utilización de esa índole al margen de la AC no puede extrapolarse a otros países que no participaron en el estudio de utilización del medicamento evaluado en 2022. Además, las conclusiones científicas muestran, según señalan, que el porcentaje más elevado de incumplimiento, a saber, el constatado en Bélgica, estaba relacionado principalmente con la utilización de pequeñas dosis en los partos por cesárea, utilización que no estaba asociada a un riesgo particular para las pacientes, sino que tenía beneficios, como atestiguan varios estudios, publicaciones y la directriz S 3 «terapia volémica intravascular en adultos» adoptada por catorce sociedades alemanas.

176 En segundo término, las demandantes alegan que la eficacia de las medidas de minimización del riesgo se ve confirmada por el hecho de que el número total de unidades de medicamentos vendidos disminuyó significativamente.

177 En tercer término, las demandantes defienden que el incumplimiento de las medidas de minimización del riesgo no debe tenerse en cuenta, puesto que ellas no son responsables de tal incumplimiento y que el Derecho de la Unión no le es aplicable.

178 La Comisión, apoyada por la EMA, rebate estas alegaciones.

i) *Sobre la representatividad de la muestra que se tuvo en cuenta en el estudio de utilización del medicamento evaluado en 2022*

179 Los estudios como el estudio de utilización del medicamento al que nos referimos se realizan por defecto sobre una muestra representativa de la población destinataria, como acertadamente alega la EMA.

180 En este estudio de utilización del medicamento participaron treinta y dos hospitales situados en nueve Estados miembros, a saber, Bélgica, República Checa, Francia, Alemania, Hungría, Italia, Polonia, España y los Países Bajos.

181 Como se desprende del protocolo del estudio, esta muestra, integrada por esos nueve Estados miembros, fue propuesta por las propias demandantes. Las conclusiones científicas en las que se basó la Decisión recurrida ponen de manifiesto que el PRAC examinó la representatividad de esta muestra, que consideró que suponía una amplia distribución dentro de la Unión y que la representatividad de la muestra se había visto confirmada por el hecho de que la exclusión del centro que contaba con el mayor número de pacientes, en un análisis de sensibilidad *post hoc*, no había tenido efectos pertinentes en los resultados globales. El PRAC concluyó que el estudio de utilización del medicamento evaluado en 2022 era representativo de su uso clínico principal en el seno de la Unión.

182 El mero hecho de que los índices de incumplimiento de la información sobre el producto, incluso por lo que respecta a las contraindicaciones, variasen de modo significativo entre los diferentes centros en los distintos Estados miembros no puede demostrar que la muestra no fuese representativa o que tendría que haberse elegido una muestra más amplia.

- 183 Dado que las demandantes no han formulado otras alegaciones a este respecto, no procede cuestionar la conclusión que figura en las conclusiones científicas en las que se basó la Decisión recurrida según la cual la muestra que se tuvo en cuenta en el estudio de utilización del medicamento evaluado en 2022 era representativa.
- ii) Sobre la inexistencia de medidas de minimización del riesgo*
- 184 Por lo que respecta a la observancia de las medidas de minimización del riesgo establecidas y a la inexistencia de medidas de minimización del riesgo eficaces para hacer frente a los riesgos constatados, del considerando 2 de la Decisión recurrida se desprende que el PRAC concluyó que persistía el incumplimiento de la información sobre el producto, a pesar de las amplias medidas de minimización del riesgo adicionales aplicadas como resultado del procedimiento de arbitraje concluido en 2018. Por otra parte, del considerando 3 de la Decisión recurrida se desprende que el PRAC también concluyó que, en el momento de la adopción de dicha Decisión, no había medidas de minimización del riesgo que pudieran mejorar esta situación de manera eficaz. Esta última apreciación se refiere tanto a las medidas de minimización del riesgo existentes como a las medidas adicionales de minimización del riesgo propuestas.
- 185 El PRAC examinó, en particular, varias medidas adicionales de minimización del riesgo propuestas, a saber, una modificación de la información sobre el producto y del programa de acceso controlado a fin de suministrar productos que contienen HEA únicamente a los hospitales acreditados y a los profesionales de la salud formados en el uso seguro de los productos, una carta de compromiso, una revisión del material de formación, una recertificación anual y pruebas de posformación obligatorias para los profesionales de la salud, una recertificación anual de los hospitales, más comunicación por parte de los titulares de las AC a los profesionales de la salud, así como el suministro de los medicamentos en cuestión en cuatro Estados miembros limitado únicamente a los hospitales que posean un índice de incumplimiento inferior al 20 %, sobre la base de la información relativa a la indicación y a las contraindicaciones que debería ser incluida en una base de datos referida a cada paciente tratado.
- 186 A este respecto, el PRAC señaló que de la información obtenida en el presente arbitraje se desprendía que el incumplimiento de la información sobre el producto no se debía únicamente a la falta de sensibilización sobre las medidas de minimización del riesgo, lo que, en su opinión, hacía probablemente ineficaz establecer determinadas medidas de minimización del riesgo propuestas, como la comunicación o la formación. El PRAC consideró igualmente que una mayor complejidad podría incluso tener el resultado opuesto, a saber, menor cumplimiento de la información sobre el producto. Según el PRAC, debido a la nueva reducción esperada del número de centros acreditados y al limitado interés de los centros en participar en los estudios de utilización de los medicamentos, llevar a cabo otro estudio para medir el cumplimiento de las medidas de minimización del riesgo propuestas podía no aportar resultados significativos, lo que impediría medir si los futuros pacientes serían tratados de conformidad con lo que se indica en la información sobre el producto.
- 187 Ninguna de las alegaciones de las demandantes permite acreditar un error manifiesto de apreciación en el que la Comisión haya podido incurrir.
- 188 En primer lugar, por las razones expuestas en los apartados 79 a 105 de la presente sentencia, procede desestimar la alegación de las demandantes en el sentido de que la Comisión no tendría que haber tomado en consideración el incumplimiento de las medidas de minimización del riesgo existentes en el momento de la adopción de la Decisión recurrida, puesto que ellas no eran responsables de tal incumplimiento y el Derecho de la Unión no era aplicable.
- 189 En segundo lugar, por lo que respecta a la alegación de las demandantes en el sentido de que la eficacia de las medidas de minimización del riesgo existentes en el momento de la adopción de la Decisión recurrida se veía confirmada por el hecho de que el número total de unidades de medicamentos vendidos hubiera disminuido significativamente, es preciso declarar que de las conclusiones científicas en las que se basó la Decisión recurrida se desprende que el PRAC tuvo en cuenta la disminución de las ventas de los medicamentos en cuestión en el Espacio Económico Europeo. A este respecto, el PRAC consideró que del volumen de ventas se desprendía que, a pesar de esta disminución, un número considerable de pacientes seguía estando expuesto a los medicamentos en

cuestión, incluso teniendo en cuenta que, en general, se respetaba la posología reducida y que, por consiguiente, las cantidades utilizadas por paciente eran reducidas. Según el PRAC, esta circunstancia suscitaba preocupación a la vista de los elevados índices de incumplimiento de las restricciones clave, como la indicación y las contraindicaciones. Las demandantes no presentan ninguna alegación capaz de poner en cuestión las anteriores consideraciones.

- 190 En tercer lugar, de los autos se desprende ciertamente que el último estudio de utilización del medicamento había mostrado una disminución, que tal estudio calificaba de «considerable», de los índices de incumplimiento de la información sobre el producto y, en particular, del índice de incumplimiento de las contraindicaciones. No obstante, de las conclusiones científicas en las que se basó la Decisión recurrida se desprende que, en particular, el índice de incumplimiento de las contraindicaciones fue considerado como todavía demasiado elevado.
- 191 A este respecto, las conclusiones científicas subrayan que el nivel de incumplimiento debe ser proporcional a los riesgos comprobados. Pues bien, habida cuenta de la gravedad del daño comprobado en los pacientes que presentan sepsis, insuficiencia renal o que están en estado crítico, el simple hecho de que el índice de incumplimiento de las contraindicaciones hubiera evolucionado de forma positiva no basta para privar de plausibilidad a la apreciación de que la proporción significativa de uso de soluciones para perfusión a base de HEA en esas poblaciones seguía planteando importantes preocupaciones en materia de salud pública.
- 192 Habida cuenta de las consideraciones que figuran en los apartados 116 y siguientes de la presente sentencia, y más concretamente de la importancia del objetivo perseguido, a saber, la salvaguardia de la salud pública, y habida cuenta de la gravedad de los riesgos comprobados que incluyen un riesgo descrito como riesgo de mortalidad, tal apreciación no es manifiestamente errónea. Además, el juez de la Unión no tiene la facultad de cuestionar tal apreciación, estableciendo por sí mismo un índice de incumplimiento de las contraindicaciones que, según su criterio, sea igualmente aceptable a la vista de los riesgos para la salud pública.
- 193 En cuarto lugar, por lo que respecta a las medidas adicionales de minimización del riesgo propuestas, según el artículo 104, apartado 2, párrafo primero, de la Directiva 2001/83, en su versión modificada por la Directiva 2010/84, mediante el sistema de farmacovigilancia, el titular de una AC evaluará científicamente toda la información, considerará las opciones para minimizar y prevenir riesgos y adoptará, de ser necesario, las medidas oportunas.
- 194 De lo anterior resulta que incumbía a las demandantes proponer medidas adicionales de minimización del riesgo eficaces para responder a los riesgos evidenciados y, en particular, a los riesgos para la salud pública derivados de la utilización de los medicamentos en cuestión en pacientes con contraindicaciones.
- 195 Las demandantes no formulan ninguna alegación capaz de desvirtuar la consideración de que el incumplimiento de la información sobre el producto no se debió a una falta de conocimiento de los profesionales de la salud ni tampoco, por tanto, la conclusión de que las medidas adicionales de minimización del riesgo consistentes en una mayor formación probablemente no serían eficaces (véase el apartado 186 de la presente sentencia).
- 196 Además, por lo que respecta más concretamente a la medida de minimización del riesgo propuesta por las demandantes en una explicación oral de 7 de febrero de 2022, a saber, la de suministrar los medicamentos en cuestión en cuatro Estados miembros únicamente a los hospitales que poseyeran un índice de incumplimiento inferior al 20 %, sobre la base de la información relativa a la indicación y a las contraindicaciones que debía ser incluida en una base de datos referida a cada paciente tratado, de las conclusiones científicas en las que se basó la Decisión recurrida se infiere que los titulares de las AC no habían presentado una evaluación de su viabilidad técnica. Según dichas conclusiones, el PRAC seguía teniendo sus dudas sobre el impacto potencial de esta medida de minimización del riesgo en la reducción de los riesgos, sobre su viabilidad y sobre el hecho de que de esta medida de minimización del riesgo derivaría una carga administrativa adicional en el día a día de una práctica clínica en la que las decisiones han de adoptarse rápidamente.

197 Habida cuenta de que incumbía a las demandantes proponer medidas adicionales de minimización del riesgo que pudieran ser eficaces para hacer frente a los riesgos evidenciados, la Comisión no incurrió en error manifiesto de apreciación cuando adoptó la Decisión recurrida sin esperar, una vez más, a los resultados de un intento complementario de aplicar medidas adicionales de minimización del riesgo basadas en un enfoque similar al de las medidas de minimización del riesgo ya existentes.

198 Por consiguiente, se desestiman en su totalidad la segunda parte del primer motivo y, por ende, los motivos primero y segundo.

### **3. *Sobre el tercer motivo, basado en la vulneración del principio de proporcionalidad***

199 Las demandantes alegan que la Decisión recurrida vulnera el principio de proporcionalidad.

200 En primer término, aducen que la suspensión de las AC de los medicamentos en cuestión no contribuye a la seguridad del paciente, sino que tiene el efecto contrario. Según afirman, los medicamentos alternativos no presentan, atendiendo a los datos científicos disponibles, una mejor relación beneficio-riesgo. Añaden que las directrices sobre el uso de medicamentos que contienen HEA, como la que se aporta en el anexo A.19 de la demanda, proporcionan indicaciones sobre el uso seguro de estos medicamentos y confirman su valor terapéutico. El HEA, según las demandantes, es seguro y tiene ventajas con respecto a los cristaloides y a los coloides sintéticos alternativos que han sido objeto de menos estudios que el HEA y, probablemente, no son mejores alternativas.

201 En segundo término, las demandantes sostienen que la Decisión recurrida es desproporcionada en la medida en que el incumplimiento apreciado de los términos de las AC podría ser subsanado de manera suficiente y efectiva adoptando medidas adicionales de minimización del riesgo como las que propusieron durante el procedimiento de arbitraje. Según señalan, estas medidas se concibieron con el propósito de disuadir a los profesionales de la salud de utilizar los medicamentos en cuestión al margen de su AC y para que se dejaran de suministrar tales medicamentos a cualquier establecimiento sanitario que no respetase las medidas de minimización del riesgo. La alegación en el sentido de que el incumplimiento de las restricciones deriva de la elección deliberada de los profesionales de la salud no permite, a su modo de ver, desestimar la adopción de tales medidas, puesto que todo uso al margen de la AC es responsabilidad de dichos profesionales. Las demandantes subrayan que, en el presente asunto, el uso al margen de la AC en contraindicaciones disminuyó claramente debido a la comunicación directa con los profesionales de la salud, la formación y el control.

202 En tercer término, las demandantes sostienen que la suspensión es desproporcionada e inadecuada en la medida en que hizo obsoletos los estudios PHOENICS y TETHYS que estaban en curso. A su juicio, era preciso esperar, a falta de avisos de efectos adversos, los resultados de esos estudios cuyo objeto era actualizar nuevos elementos de apreciación relativos a la seguridad y al uso eficaz del producto.

203 En cuarto término, las demandantes defienden que la suspensión ordenada a escala de la Unión es desproporcionada en la medida en que, según las propias conclusiones del PRAC, no existe un uso al margen de la AC a escala de la Unión en pacientes que sufren sepsis o que se encuentran en estado crítico. El incumplimiento observado en un Estado miembro, a su modo de ver, no puede extrapolarse a otros Estados miembros, ya que las evidencias obtenidas en los nueve Estados miembros seleccionados difieren considerablemente.

204 La Comisión, apoyada por Irlanda y por la EMA, solicita la desestimación del tercer motivo.

205 El principio de proporcionalidad, según reiterada jurisprudencia, forma parte de los principios generales del Derecho de la Unión. En virtud de este principio, los actos de las instituciones de la Unión no deben rebasar los límites de lo que resulta apropiado y necesario para el logro de los objetivos legítimamente perseguidos por la medida de que se trate, entendiéndose que, cuando se ofrezca una elección entre varias medidas adecuadas, debe recurrirse a la menos onerosa y que las desventajas ocasionadas no deben ser desproporcionadas con respecto a los objetivos perseguidos (sentencias de 13 de noviembre de 1990, Fedesa y otros, C-331/88, EU:C:1990:391, apartado 13; de 5 de mayo de 1998, Reino Unido/Comisión, C-180/96, EU:C:1998:192, apartado 96, y de 11 de diciembre de 2014, PP Nature-Balance Lizenz/Comisión, T-189/13, no publicada, EU:T:2014:1056, apartado 111).

206 Por lo que se refiere al control jurisdiccional de estos requisitos en el presente asunto, procede recordar que, según reiterada jurisprudencia, las decisiones sobre la aplicación de los criterios de eficacia, de seguridad y de calidad de un medicamento son fruto de apreciaciones complejas pertenecientes al ámbito médico-farmacológico, que son objeto de un control jurisdiccional limitado. En efecto, cuando una institución de la Unión debe efectuar evaluaciones complejas, goza de una amplia facultad de apreciación cuyo ejercicio está sujeto a un control jurisdiccional que se limita a comprobar si la medida en cuestión no incurre en error manifiesto o en desviación de poder o si la autoridad competente no ha rebasado manifiestamente los límites de su facultad de apreciación (véase, en este sentido, la sentencia de 23 de septiembre de 2020, BASF/Comisión, T-472/19, no publicada, EU:T:2020:432, apartado 109 y jurisprudencia citada).

207 Para apreciar el respeto del principio de proporcionalidad en el ámbito de la salud pública, ha de tenerse presente que la salud y la vida de las personas ocupan el primer puesto entre los bienes e intereses protegidos por el Tratado FUE (véase la sentencia de 19 de diciembre de 2019, Vanda Pharmaceuticals/Comisión, T-211/18, EU:T:2019:892, apartado 154 y jurisprudencia citada).

208 El Tribunal General también ha considerado que, habida cuenta del carácter exclusivo de los criterios de seguridad, de eficacia y de calidad consagrados en el marco del sistema de armonización de la concesión y de la gestión de las AC de medicamentos de la Unión, únicamente puede apreciarse el carácter proporcionado de una medida de suspensión o de revocación de una AC a la luz de estos criterios. De ello se deduce que los intereses pertinentes en el marco del control de proporcionalidad se identifican con los intereses ligados a la protección de la salud pública, tomada en consideración al aplicar la normativa pertinente (véase la sentencia de 19 de diciembre de 2019, Vanda Pharmaceuticals/Comisión, T-211/18, EU:T:2019:892, apartado 155 y jurisprudencia citada).

***a) Sobre el objetivo perseguido por la Decisión recurrida***

209 Por lo que respecta, para empezar, al objetivo de la Decisión recurrida, de su considerando 3 se desprende que fue adoptada por la Comisión con el fin de hacer frente a riesgos importantes para la salud pública. Este objetivo es conforme con el objetivo esencial de la Directiva 2001/83, como se desprende de su considerando 2.

210 La alegación de las demandantes en el sentido de que la Decisión recurrida no contribuye a la seguridad del paciente, habida cuenta del valor terapéutico de los medicamentos en cuestión y del hecho de que la relación beneficio-riesgo de los medicamentos alternativos no es mejor, no desvirtúa la anterior conclusión. En efecto, la suspensión de las AC de que se trata en este asunto contribuye efectivamente a garantizar la protección de la salud pública, en particular en la medida en que impide que los pacientes con determinadas contraindicaciones sean tratados con estos medicamentos y su salud corra graves riesgos, incluido el de mortalidad.

***b) Sobre la existencia de medidas menos onerosas***

211 A continuación, a la vista de la argumentación defendida por las demandantes, es necesario examinar si, en el presente asunto, existía o no otra medida adecuada, pero menos onerosa.

***1) Sobre la adopción de medidas adicionales de minimización del riesgo***

212 Las demandantes estiman que los riesgos de que se trata y, más en particular, el riesgo de incumplimiento de las contraindicaciones podían remediarse suficiente y efectivamente mediante la adopción de medidas adicionales de minimización del riesgo.

213 En primer término, el artículo 116, párrafo primero, de la Directiva 2001/83, en su versión modificada, establece tres posibilidades con las que cuenta una autoridad competente cuando llegue a la conclusión de que la relación beneficio-riesgo de un medicamento no es favorable. Ante tal situación, la autoridad competente puede suspender, revocar o modificar la AC de que se trate. Al establecer estas tres opciones de diferente intensidad, el legislador de la Unión tuvo en cuenta el principio de proporcionalidad.

- 214 Así pues, la autoridad competente debe recurrir, en un primer momento, a la modificación de la AC, que constituye la medida menos onerosa de entre las previstas en el artículo 116, párrafo primero, de la Directiva 2001/83, en su versión modificada, siempre y cuando, no obstante, tal modificación constituya una medida apropiada.
- 215 En segundo término, en el contexto del control de proporcionalidad, solo pueden tenerse en cuenta posibles medidas menos onerosas que la medida adoptada si las primeras son igualmente adecuadas para alcanzar el objetivo que persigue el acto controvertido adoptado por la institución de la Unión (véanse, en este sentido, las sentencias de 14 de diciembre de 2004, Arnold André, C-434/02, EU:C:2004:800, apartado 55; de 14 de diciembre de 2004, Swedish Match, C-210/03, EU:C:2004:802, apartado 56, y de 4 de mayo de 2016, Philip Morris Brands y otros, C-547/14, EU:C:2016:325, apartado 180).
- 216 Pues bien, ya se ha declarado, en los apartados 184 y siguientes de la presente sentencia, que las conclusiones referidas a la inexistencia de medidas adicionales de minimización del riesgo eficaces no incurrir en error manifiesto de apreciación alguno. Por consiguiente, en el contexto del motivo basado en la vulneración del principio de proporcionalidad, tampoco puede prosperar la alegación de las demandantes en el sentido de que incumplimiento evidenciado podía remediarse suficiente y efectivamente mediante la adopción de medidas adicionales de minimización del riesgo.

## 2) *Sobre los estudios PHOENICS y TETHYS*

- 217 En el presente asunto, la Decisión recurrida establece expresamente, en su anexo III, la posibilidad de que, para que se levante la suspensión, los titulares de las AC de los medicamentos en cuestión aporten pruebas sólidas que demuestren una relación beneficio-riesgo favorable en una población de pacientes clínicamente pertinente. Por consiguiente, y como se ha señalado en el apartado 66 de la presente sentencia, si se concluye que los datos procedentes de los estudios PHOENICS y TETHYS pueden convertir en favorable la relación beneficio-riesgo de los medicamentos en cuestión, las demandantes podrán presentarlos con el objetivo de conseguir que se levante la suspensión. Por lo demás, de los apartados 125 y 126 de la presente sentencia se desprende que la realización de esos estudios era un requisito para que la AC conservara su validez y que se esperaba que sus resultados estuvieran disponibles a finales del año 2016. En estas circunstancias, no cabe afirmar que la Comisión vulnerara el principio de proporcionalidad por adoptar la Decisión recurrida sin esperar a que los resultados de esos estudios estuvieran disponibles. Si se admitiera tal imputación, bastaría, efectivamente, con que cualquier titular de una AC aplazara la realización de un estudio de seguridad que condicione la permanencia un medicamento en el mercado para hacer que se declare y, en su caso, se sancione la no disponibilidad de los resultados de tal estudio.

- 218 Por consiguiente, carecen de fundamento las alegaciones de las demandantes según las cuales la Decisión recurrida es desproporcionada e inadecuada por el hecho de haber sido adoptada antes de que los resultados de los estudios PHOENICS y TETHYS estuvieran disponibles.

## c) *Sobre la existencia de inconvenientes desmesurados en relación con los objetivos perseguidos*

- 219 Por último, procede examinar, a la luz de las alegaciones formuladas por las demandantes, si la Decisión recurrida causa inconvenientes desmesurados en relación con los objetivos perseguidos.

### 1) *Sobre la suspensión de las AC de los medicamentos en cuestión a escala de la Unión*

- 220 Por lo que respecta a la alegación de las demandantes en el sentido de que la suspensión de las AC de los medicamentos en cuestión a escala de la Unión es desproporcionada en la medida en que, según afirman, no existe, a escala de la Unión, una utilización al margen de la AC en pacientes que padecen sepsis o que se encuentran en estado crítico, el Tribunal General declara lo siguiente.

- 221 Como se desprende de las consideraciones que figuran en los apartados 179 y siguientes de la presente sentencia, en las conclusiones científicas en las que se basó la Decisión recurrida se consideró, sin incurrir en error manifiesto de apreciación, que la muestra que se tuvo en cuenta en el estudio de utilización del medicamento evaluado en 2022 era representativa de la Unión. Esta conclusión implica que era representativa del conjunto de los Estados miembros, incluso de aquellos en los que ninguno de

sus centros tuvo participación en el estudio y de aquellos en los que los datos derivados de dicho estudio ofrecían índices de incumplimiento de la información sobre el producto, en particular de las contraindicaciones, considerablemente menos altos que en otros Estados miembros.

222 Así pues, el simple hecho de que, según el referido estudio, los índices de incumplimiento de la información sobre el producto, en particular de las contraindicaciones, variasen en función de los diferentes centros de los distintos Estados miembros que participaron en el estudio de utilización del medicamento evaluado en 2022 no impedía que la Comisión adoptara una medida a escala de la Unión.

223 Por consiguiente, procede desestimar la alegación de las demandantes en el sentido de que la Decisión recurrida es desproporcionada en la medida en que los medicamentos en cuestión no se utilizan a escala de la Unión en pacientes que padecen sepsis o que se encuentran en estado crítico.

#### 2) *Sobre los beneficios de los medicamentos en cuestión*

224 La Decisión recurrida tampoco ocasiona inconvenientes desmesurados en relación con los objetivos perseguidos por el hecho de que la suspensión de las AC de los medicamentos en cuestión impida también su utilización en pacientes sin contraindicaciones. En efecto, de las consideraciones expuestas al examinar la segunda parte del primer motivo se infiere que la Decisión recurrida no adolece de error manifiesto de apreciación ni respecto a la conclusión de que la relación beneficio-riesgo de los medicamentos en cuestión ya no es favorable ni —en caso de suspenderse las AC— respecto a una supuesta necesidad médica no cubierta.

225 Por consiguiente, en el marco del motivo basado en la vulneración del principio de proporcionalidad, tampoco puede prosperar la alegación de las demandantes basada en el valor terapéutico de los medicamentos en cuestión.

#### 3) *Sobre la posibilidad de levantar la suspensión*

226 Tampoco puede acogerse en el marco del tercer motivo la alegación de las demandantes, formulada en el cuarto motivo, según la cual la Decisión recurrida impone *de facto* una revocación de las AC.

227 Como se ha declarado en los apartados 60 y 61 de la presente sentencia, esta alegación se basa en la hipótesis errónea de que nunca podrían cumplirse los requisitos para levantar la suspensión contemplados en el anexo III de la Decisión recurrida. En realidad, estos requisitos se formulan de manera amplia y abierta para permitir a las demandantes aportar todas las pruebas que permitan demostrar una relación beneficio-riesgo favorable para los medicamentos en cuestión.

#### 4) *Sobre la posibilidad de aplazar la ejecución de la suspensión de las AC*

228 La posibilidad, establecida en el artículo 3 de la Decisión recurrida, de aplazar provisionalmente la suspensión de las AC de que se trata tampoco demuestra la existencia de un desequilibrio entre los inconvenientes vinculados a la suspensión de las AC y sus objetivos.

229 En primer término, esta posibilidad sigue sujeta a determinadas condiciones destinadas, en particular, a proteger a los pacientes y a que se respeten las medidas de minimización del riesgo (véase el apartado 62 de la presente sentencia). De este modo, se minimizan, en la medida de lo posible, los riesgos para la salud pública derivados de la utilización de medicamentos al margen de su AC, en particular para los pacientes con contraindicaciones.

230 En segundo lugar, esta posibilidad es expresión del principio de proporcionalidad, en la medida en que permite un aplazamiento en los Estados miembros en los que aún se considere necesario un período transitorio, atendiendo a consideraciones de salud pública específicas del Estado miembro afectado.

231 De todo lo anterior se desprende que el conjunto de las alegaciones formuladas por las demandantes no demuestra que la Decisión recurrida exceda los límites de lo que resulta apropiado y necesario para la consecución del objetivo perseguido.

232 En consecuencia, debe ser desestimado el presente motivo y, por ende, el recurso en su conjunto.

#### IV. Costas

233 A tenor del artículo 134, apartado 1, del Reglamento de Procedimiento, la parte que haya visto desestimadas sus pretensiones será condenada en costas, si así lo hubiera solicitado la otra parte. Al haber sido desestimadas las pretensiones de las demandantes, procede condenarlas a cargar, además de con sus propias costas, con las costas de la Comisión, incluidas las relativas al procedimiento sobre medidas provisionales, de conformidad con las pretensiones de esta.

234 Conforme al artículo 138, apartado 1, del Reglamento de Procedimiento, los Estados miembros y las instituciones que intervengan como coadyuvantes en el litigio cargarán con sus propias costas. Por lo tanto, Irlanda y la EMA cargarán con sus propias costas.

En virtud de todo lo expuesto,

EL TRIBUNAL GENERAL (Sala Quinta ampliada)

decide:

- 1) **Desestimar el recurso.**
- 2) **Condenar a Fresenius Kabi Austria GmbH y a las demás partes demandantes cuyos nombres figuran en anexo a cargar, además de con sus propias costas, con las costas de la Comisión Europea, incluidas las relativas al procedimiento sobre medidas provisionales.**
- 3) **Irlanda y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) cargarán con sus propias costas.**

Svenningsen

Mac Eochaidh

Laitenberger

Martín y Pérez de Nanclares

Stancu

Pronunciada en audiencia pública en Luxemburgo, a 15 de mayo de 2024.

Firmas

#### Índice

I. Antecedentes del litigio

II. Pretensiones de las partes

III. Fundamentos de Derecho

A. Sobre la admisibilidad del recurso

B. Sobre la presentación del escrito de contestación

C. Sobre el fondo

1. Sobre el cuarto motivo, basado en la falta de motivación

2. Sobre el primer motivo, basado en la infracción del artículo 116 de la Directiva 2001/83, en su versión modificada, y el segundo motivo, basado en la vulneración del principio de cautela

a) Primera parte del primer motivo, basada en un error de Derecho derivado de la interpretación errónea del concepto de «relación beneficio-riesgo» que figura en el artículo 116 de la Directiva 2001/83, en su versión modificada

- 1) Sobre la interpretación literal del concepto de «relación beneficio-riesgo» que figura en el artículo 116 de la Directiva 2001/83, en su versión modificada
  - 2) Sobre la interpretación contextual del concepto de «relación beneficio-riesgo» que figura en el artículo 116 de la Directiva 2001/83, en su versión modificada
  - 3) Sobre la interpretación del concepto de «relación beneficio-riesgo» teniendo en cuenta el objetivo del artículo 116 de la Directiva 2001/83, en su versión modificada
  - 4) Sobre las demás alegaciones de las demandantes
- b) Sobre la segunda parte del primer motivo, basada en un error manifiesto de apreciación, y sobre el segundo motivo, basado en la vulneración del principio de cautela
- 1) Sobre la acreditación de los riesgos vinculados a la utilización de los medicamentos al margen de su AC
    - i) Sobre la inexistencia de aviso de efectos adversos
    - ii) Sobre la fiabilidad del estudio CHEST
    - iii) Sobre la inexistencia de datos basados en la posología revisada
    - iv) Sobre los estudios PHOENICS y TETHYS
  - 2) Sobre la necesidad médica y los tratamientos alternativos
  - 3) Sobre la eficacia de las medidas de minimización del riesgo
    - i) Sobre la representatividad de la muestra que se tuvo en cuenta en el estudio de utilización del medicamento evaluado en 2022
    - ii) Sobre la inexistencia de medidas de minimización del riesgo
3. Sobre el tercer motivo, basado en la vulneración del principio de proporcionalidad
- a) Sobre el objetivo perseguido por la Decisión recurrida
  - b) Sobre la existencia de medidas menos onerosas
    - 1) Sobre la adopción de medidas adicionales de minimización del riesgo
    - 2) Sobre los estudios PHOENICS y TETHYS
  - c) Sobre la existencia de inconvenientes desmesurados en relación con los objetivos perseguidos
    - 1) Sobre la suspensión de las AC de los medicamentos en cuestión a escala de la Unión
    - 2) Sobre los beneficios de los medicamentos en cuestión
    - 3) Sobre la posibilidad de levantar la suspensión
    - 4) Sobre la posibilidad de aplazar la ejecución de la suspensión de las AC

#### IV. Costas

---

\* Lengua de procedimiento: inglés.

---

**1** Únicamente la versión notificada a las partes contiene un anexo en el que figura la lista de las demás partes demandantes.