



Raccolta della giurisprudenza

SENTENZA DEL TRIBUNALE (Quinta Sezione ampliata)

15 maggio 2024*

«Medicinali per uso umano – Sospensione delle autorizzazioni nazionali all'immissione in commercio del medicinale per uso umano contenente la sostanza attiva "idrossietilamidon" (HES), soluzioni per infusione – Ricorso di annullamento – Incidenza diretta – Irricevibilità parziale – Obbligo di motivazione – Errore di diritto – Errore manifesto di valutazione – Principio di precauzione – Proporzionalità – Articolo 116 della direttiva 2001/83/CE»

Nella causa T-416/22,

Fresenius Kabi Austria GmbH, con sede in Graz (Austria), e le altre parti ricorrenti i cui nomi figurano in allegato¹, rappresentate da W. Rehmann e A. Knierim, avvocati,

ricorrenti,

contro

Commissione europea, rappresentata da M. Escobar Gómez e A. Sipos, in qualità di agenti,

convenuta,

sostenuta da

Irlanda, rappresentata da A. Joyce, M. Tierney, M. Browne e D. O'Reilly, in qualità di agenti, assistiti da P. McCann, SC, e E. O'Callaghan, barrister,

e da

Agenzia europea per i medicinali (EMA), rappresentata da S. Marino, S. Drosos e M. van Egmond, in qualità di agenti,

intervenienti,

IL TRIBUNALE (Quinta Sezione ampliata),

composto da J. Svenningsen, presidente, C. Mac Eochaidh, J. Laitenberger (relatore), J. Martín y Pérez de Nanclares e M. Stancu, giudici,

* Lingua processuale: l'inglese.

¹ L'elenco delle altre parti ricorrenti è allegato solo alla versione notificata alle parti.

cancelliere: A. Marghelis, amministratore

vista l'ordinanza del 18 ottobre 2022, Fresenius Kabi Austria e a./Commissione (T-416/22 R, non pubblicata, EU:T:2022:636),

vista la fase scritta del procedimento,

in seguito all'udienza del 14 novembre 2023,

ha pronunciato la seguente

Sentenza

- 1 Con il loro ricorso fondato sull'articolo 263 TFUE, le ricorrenti, Fresenius Kabi Austria GmbH e le altre persone giuridiche i cui nomi figurano in allegato, chiedono, in sostanza, l'annullamento della decisione di esecuzione C(2022) 3591 final della Commissione, del 24 maggio 2022, riguardante, nel quadro dell'articolo 107 septdecies della direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, le autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali per uso umano contenenti la sostanza attiva «idrossietilamidon (HES), soluzioni per perfusione» a seguito della valutazione di uno studio sulla sicurezza dopo l'autorizzazione (in prosieguo: la «decisione impugnata»), nella parte in cui impone agli Stati membri interessati di sospendere le autorizzazioni nazionali all'immissione in commercio (in prosieguo: le «AIC») dei medicinali di cui al suo allegato I (in prosieguo: i «medicinali interessati»).

I. Fatti

- 2 Le ricorrenti fanno parte del gruppo di dimensioni mondiali Fresenius Kabi, che appartiene a sua volta al gruppo Fresenius, specializzato nell'assistenza sanitaria, che fabbrica e distribuisce, in particolare, medicinali contenenti idrossietilamidon (HES) come sostanza attiva.
- 3 Le ricorrenti sono titolari delle AIC di una parte dei medicinali interessati.
- 4 I medicinali interessati, che sono stati autorizzati a livello nazionale, sono indicati principalmente per il trattamento dell'ipovolemia (basso volume di sangue) causata dalla perdita acuta (improvvisa) di sangue, quando un trattamento con soluzioni per perfusioni alternative note come «cristalloidi» non è considerato sufficiente.
- 5 Dal 2013 i medicinali in questione sono stati oggetto di diverse valutazioni del rapporto rischio/beneficio, in particolare alla luce di un maggiore rischio di malfunzionamento renale e di mortalità durante la somministrazione a pazienti affetti da sepsi, bruciature o in condizioni critiche.
- 6 Il 19 dicembre 2013 la Commissione europea ha adottato la decisione di esecuzione C(2013) 9793 (final) concernente, nell'ambito degli articoli 31 e 107 decies della direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, le [AIC] di medicinali (soluzioni per perfusione) contenenti HES. Con tale decisione, indirizzata agli Stati membri, la Commissione ha deciso che gli Stati membri interessati avrebbero dovuto modificare tali AIC sulla base delle conclusioni scientifiche del gruppo di coordinamento per la procedura di mutuo riconoscimento e la procedura decentrata – medicinali per uso umano dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA) (in

prosieguo: il «CMDh»). Secondo tale decisione, occorre stabilire misure di minimizzazione dei rischi (in prosieguo: le «MMR»), in particolare sotto forma di nuove controindicazioni e di nuove avvertenze, nonché mediante una riduzione della posologia di tali medicinali.

- 7 Il 17 luglio 2018 la Commissione ha adottato la decisione di esecuzione C(2018) 4832 final, concernente, nell'ambito dell'articolo 107 decies della direttiva n. 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, le [AIC] dei medicinali per uso umano contenenti la sostanza attiva HES, soluzioni per perfusione. Con tale decisione, indirizzata agli Stati membri, la Commissione ha deciso che gli Stati membri interessati avrebbero dovuto modificare tali AIC sulla base delle conclusioni scientifiche del CMDh stabilendo, in particolare, MMR supplementari in quanto le MMR iniziali non erano sufficientemente rispettate nella prassi clinica e i medicinali interessati continuavano ad essere somministrati a pazienti che presentavano controindicazioni. Tali MMR supplementari includevano una limitazione della fornitura dei medicinali di cui trattasi ai soli operatori sanitari che avevano seguito una formazione specifica obbligatoria nonché avvertenze più visibili sugli imballaggi.
- 8 Il 10 febbraio 2022 il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (in prosieguo: il «PRAC»), che è il comitato dell'EMA responsabile della valutazione delle questioni di sicurezza connesse ai medicinali per uso umano, ha adottato una relazione di valutazione nella quale ha concluso a maggioranza che il mancato rispetto delle informazioni sul prodotto persisteva, nonostante le importanti MMR supplementari attuate nel 2018. Il PRAC ha altresì concluso che i medicinali in questione continuavano ad essere utilizzati nelle popolazioni che presentavano controindicazioni e che quindi corrono un maggiore rischio di danno grave, compresa la mortalità. Il PRAC ha indicato che non era stato possibile individuare alcuna MMR supplementare né alcuna combinazione di MMR che garantisse sufficientemente un uso sicuro dei medicinali in questione. Infatti, i casi di mancato rispetto delle informazioni sul prodotto non erano, a suo avviso, solo dovuti ad una mancanza di sensibilizzazione, ma sembravano risultare da una scelta intenzionale da parte dei prescrittori. Di conseguenza, il PRAC ha concluso che il rapporto rischio/beneficio dei medicinali interessati era sfavorevole e ha raccomandato la sospensione delle AIC di tali medicinali.
- 9 Il 23 febbraio 2022 il CMDh, adito a norma dell'articolo 107 octodecies, paragrafo 2, primo comma, della direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano (GU 2001, L 311, pag. 67), come modificata dalla direttiva 2010/84/UE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 15 dicembre 2010, per quanto riguarda la farmacovigilanza (GU 2010, L 348, pag. 74), ha ritenuto, con decisione adottata a maggioranza, che occorresse sospendere le AIC dei medicinali interessati.
- 10 Il 24 maggio 2022 la Commissione, adita conformemente all'articolo 107 octodecies, paragrafo 2, quinto comma, della direttiva 2001/83, come modificata, ha adottato la decisione impugnata, destinata agli Stati membri, con la quale ha deciso che gli Stati membri interessati avrebbero dovuto sospendere le AIC dei medicinali interessati sulla base delle conclusioni scientifiche di cui all'allegato II di tale decisione.
- 11 L'articolo 3 della decisione impugnata prevede che gli Stati membri possono, in via eccezionale, a determinate condizioni e per un periodo massimo di 18 mesi a decorrere dalla data di adozione di detta decisione, rinviare l'attuazione della sospensione.

II. Conclusioni delle parti

- 12 Le ricorrenti chiedono che il Tribunale voglia:
- annullare la decisione impugnata, nella parte in cui ordina agli Stati membri di sospendere le AIC dei medicinali di cui all'allegato I di tale decisione;
 - in subordine, annullare la decisione impugnata, nella parte in cui ordina agli Stati membri di sospendere le AIC dei medicinali che esse commercializzano e che sono di cui all'allegato I di tale decisione;
 - condannare la Commissione alle spese.
- 13 La Commissione chiede che il Tribunale voglia:
- respingere il ricorso in quanto irricevibile nella parte in cui riguarderebbe la sospensione di AIC dei prodotti contenenti HES per i quali le ricorrenti non sarebbero titolari o, in subordine, respingere il ricorso in quanto irricevibile nella sua interezza;
 - in ogni caso, respingere il ricorso di annullamento in quanto infondato in toto;
 - condannare le ricorrenti alle spese.
- 14 Al pari della Commissione, l'Irlanda chiede che il Tribunale voglia:
- respingere il ricorso in quanto irricevibile nella parte in cui riguarderebbe la sospensione di AIC dei prodotti contenenti HES per i quali le ricorrenti non sarebbero titolari o, in subordine, respingere il ricorso in quanto irricevibile nella sua interezza;
 - in ogni caso, respingere il ricorso di annullamento in quanto infondato in toto.
- 15 L'EMA chiede che il Tribunale voglia:
- dichiarare il ricorso infondato e respingerlo;
 - condannare le ricorrenti alle spese.

III. In diritto

A. Sulla ricevibilità del ricorso

- 16 La Commissione, sostenuta dall'Irlanda, fa valere, senza sollevare formalmente un'eccezione di irricevibilità, che il ricorso è irricevibile.
- 17 In primo luogo, la Commissione sostiene che il ricorso deve essere dichiarato irricevibile, in quanto le ricorrenti cercherebbero di ottenere l'annullamento della decisione impugnata per prodotti diversi da quelli per i quali esse detengono AIC senza fornire alcun elemento che dimostri che esse agirebbero in nome dei titolari delle AIC in questione.

- 18 In secondo luogo, la Commissione fa valere, più in particolare, che il secondo capo delle conclusioni è irricevibile, dato che le ricorrenti non sarebbero direttamente interessate dalla decisione impugnata che è indirizzata agli Stati membri. Infatti, dall'articolo 3 della decisione impugnata risulterebbe che gli Stati membri dispongono di un margine di discrezionalità nell'attuazione di tale decisione in quanto potrebbero rinviare la sospensione sulla base di una valutazione nel merito lasciata alla loro discrezionalità. Inoltre, la decisione impugnata conterrebbe misure di esecuzione, vale a dire le decisioni nazionali che sospendono le AIC, attuando in tal modo la decisione impugnata.
- 19 Le ricorrenti considerano che il loro ricorso sia ricevibile.
- 20 Ai sensi dell'articolo 263, quarto comma, TFUE, qualsiasi persona fisica o giuridica può proporre, alle condizioni previste al primo e secondo comma di tale disposizione, un ricorso contro gli atti adottati nei suoi confronti o che la riguardano direttamente e individualmente nonché contro gli atti regolamentari che la riguardano direttamente e che non comportano alcuna misura d'esecuzione.
- 21 Nel caso di specie, il presente ricorso può essere dichiarato ricevibile solo nei limiti in cui la decisione impugnata riguardi direttamente e individualmente le ricorrenti, in forza della seconda ipotesi di cui all'articolo 263, quarto comma, TFUE.
- 22 In primo luogo, per quanto riguarda la condizione secondo cui una persona fisica o giuridica deve essere individualmente interessata dall'atto dell'Unione europea oggetto del ricorso, occorre ricordare che una persona fisica o giuridica può sostenere di essere individualmente interessata solo se la disposizione controversa la riguarda a causa di determinate qualità personali o di particolari circostanze atte a distinguerla dalla generalità e, quindi, la identifica alla stessa stregua del destinatario (sentenze del 15 luglio 1963, Plaumann/Commissione, 25/62, EU:C:1963:17, pag. 223, e del 3 ottobre 2013, Inuit Tapiriit Kanatami e a./Parlamento e Consiglio, C-583/11 P, EU:C:2013:625, punto 72).
- 23 La decisione impugnata individua le ricorrenti in modo analogo a quello di un destinatario, dal momento che esse sono titolari di talune AIC dei medicinali interessati e designate come tali nell'allegato I della decisione impugnata. Pertanto, si deve constatare che le ricorrenti sono direttamente interessate dalla decisione impugnata.
- 24 In secondo luogo, il requisito secondo cui una persona fisica o giuridica dev'essere direttamente interessata dall'atto dell'Unione oggetto del ricorso, quale previsto all'articolo 263, quarto comma, TFUE, richiede la compresenza di due criteri cumulativi. Da un lato, l'atto deve produrre direttamente effetti sulla situazione giuridica del ricorrente. Dall'altro, esso non deve lasciare alcun margine di discrezionalità ai suoi destinatari che sono tenuti alla sua attuazione, ove essa ha un carattere meramente automatico e discende dalla sola normativa dell'Unione, senza che occorra applicare altre norme intermedie (v., in tal senso, ordinanza del 19 giugno 2008, US Steel Košice/Commissione, C-6/08 P, non pubblicata, EU:C:2008:356, punto 59, e sentenza del 6 novembre 2018, Scuola Elementare Maria Montessori/Commissione, Commissione/Scuola Elementare Maria Montessori e Commissione/Ferracci, da C-622/16 P a C-624/16 P, EU:C:2018:873, punto 42).

- 25 Lo stesso vale qualora la possibilità per i destinatari di non dare seguito all'atto dell'Unione sia puramente teorica, in quanto la loro volontà di trarre conseguenze conformi a quest'ultimo sia fuori dubbio (v. sentenza del 5 maggio 1998, *Dreyfus/Commissione*, C-386/96 P, EU:C:1998:193, punto 44 e giurisprudenza ivi citata).
- 26 Qualsiasi atto, di natura regolamentare o di altra natura, può, in linea di principio, riguardare direttamente un singolo e produrre quindi direttamente effetti sulla situazione giuridica di quest'ultimo, indipendentemente dal fatto che esso comporti misure di esecuzione (sentenza del 12 luglio 2022, *Nord Stream 2/Parlamento e Consiglio*, C-348/20 P, EU:C:2022:548, punto 74).
- 27 Nel caso di specie, la decisione impugnata modifica la situazione giuridica delle ricorrenti in quanto obbliga gli Stati membri a sospendere le AIC di cui esse sono titolari. Dal punto 22 della controreplica, che la Commissione non contesta, si evince chiaramente il fatto che le ricorrenti soddisfino il primo criterio menzionato al punto 24 *supra*. Essa mette in discussione solo il secondo criterio menzionato in detto punto affermando che gli Stati membri dispongono di un ampio margine di discrezionalità nell'attuazione della decisione impugnata.
- 28 Per quanto riguarda la questione se un provvedimento impugnato non lasci alcun margine di discrezionalità ai destinatari che son responsabili della sua attuazione, il semplice fatto che il provvedimento impugnato debba essere oggetto di misure di esecuzione ai fini della sua attuazione non implica necessariamente l'esistenza di un margine di discrezionalità nei confronti dei destinatari (v., in tal senso, sentenza del 12 luglio 2022, *Nord Stream 2/Parlamento e Consiglio*, C-348/20 P, EU:C:2022:548, punto 96).
- 29 L'esistenza di un margine di discrezionalità deve necessariamente essere valutata alla luce degli effetti giuridici concreti considerati dal ricorso e che possono effettivamente prodursi sulla situazione giuridica dell'interessato. In tal senso, occorre esaminare gli effetti giuridici prodotti dalle disposizioni di tale atto, che son considerati dal ricorso, sulla situazione della persona che invoca il diritto di ricorso ai sensi dell'articolo 263, quarto comma, seconda parte della frase, TFUE (v., in tal senso, sentenza del 12 luglio 2022, *Nord Stream 2/Parlamento e Consiglio*, C-348/20 P, EU:C:2022:548, punti 97 e 98 e giurisprudenza ivi citata).
- 30 A tal riguardo, la Commissione invoca l'articolo 3 della decisione impugnata, il quale prevede che, a determinate condizioni, uno Stato membro possa eccezionalmente rinviare la sospensione delle AIC interessate per un periodo non superiore a 18 mesi.
- 31 È certamente vero che gli Stati membri godono, in forza di tale disposizione, di un certo margine di discrezionalità per quanto riguarda un eventuale rinvio dell'attuazione della decisione impugnata e, quindi, per quanto riguarda il momento in cui essi devono sospendere le AIC dei medicinali interessati. Di contro, essi non hanno alcun potere discrezionale per quanto riguarda l'obbligo di sospendere tali AIM, e di farlo al più tardi alla scadenza di un periodo di 18 mesi dalla data di adozione della decisione impugnata, cosicché le ricorrenti non possono sottrarsi a tale obbligo (v., in tal senso e per analogia, sentenza del 12 luglio 2022, *Nord Stream 2/Parlamento e Consiglio*, C-348/20 P, EU:C:2022:548, punti 105 e 110).
- 32 Da quanto precede risulta che la decisione impugnata non lascia alcun potere discrezionale agli Stati membri quanto alla sospensione delle AIC di cui trattasi, la quale ha carattere meramente automatico e deriva dalla sola normativa dell'Unione. Di conseguenza, essa riguarda le ricorrenti direttamente in quanto esse sono le titolari di tali AIC.

- 33 La giurisprudenza invocata dalla Commissione (sentenze del 13 marzo 2018, European Union Copper Task Force/Commissione, C-384/16 P, EU:C:2018:176, punti da 47 a 59; del 13 marzo 2018, Industrias Químicas del Vallés/Commissione, C-244/16 P, EU:C:2018:177, punti da 54 a 66, e ordinanza del 14 febbraio 2019, Associazione GranoSalus/Commissione, T-125/18, EU:T:2019:92, punti da 74 a 85) non è in grado di rimettere in discussione tale conclusione. Infatti, tale giurisprudenza non è pertinente nel caso di specie nei limiti in cui riguarda la terza ipotesi dell'articolo 263, quarto comma, TFUE [v. sentenze del 13 marzo 2018, European Union Copper Task Force/Commissione (C-384/16 P, EU:C:2018:176, punto 45), del 13 marzo 2018, Industrias Químicas del Vallés/Commissione (C-244/16 P, EU:C:2018:177, punto 52), e ordinanza del 14 febbraio 2019, Associazione GranoSalus/Commissione (T-125/18, EU:T:2019:92, punto 65)].
- 34 In terzo luogo, se le ricorrenti chiedono l'annullamento della decisione impugnata non solo nella parte in cui le riguarda, ma anche nella parte in cui riguarda gli altri titolari di AIC di medicinali che figurano nel suo allegato I, esse non dimostrano né affermano di essere legittimate ad agire a nome di questi ultimi, cosicché, anche supponendo che la decisione impugnata sia annullata, essa potrebbe esserlo solo parzialmente nella parte in cui tale decisione riguarda le ricorrenti. Pertanto, in ogni caso, l'annullamento richiesto potrebbe produrre i suoi effetti solo per i medicinali per i quali le ricorrenti sono titolari delle AIC (v., in tal senso, sentenza del 23 settembre 2020, BASF/Commissione, T-472/19, non pubblicata, EU:T:2020:432, punto 29 e giurisprudenza ivi citata).
- 35 Peraltro, l'argomento delle ricorrenti secondo cui la decisione impugnata può essere annullata solo nella sua interezza e secondo cui qualsiasi dichiarazione di nullità comporterebbe un effetto «*erga omnes*» è errato e, di conseguenza, deve essere respinto.
- 36 Occorre quindi dichiarare il ricorso ricevibile unicamente per quanto riguarda i medicinali per i quali le ricorrenti sono titolari di un'AIC e respingere in quanto irricevibili le conclusioni dirette all'annullamento quanto al resto a causa della mancanza di legittimazione ad agire delle ricorrenti per ottenere l'annullamento della decisione impugnata nella parte in cui riguarda AIC per le quali esse non sono titolari.

B. Sul deposito del controricorso

- 37 Le ricorrenti fanno valere che il controricorso della Commissione sarebbe tardivo. Il ricorso sarebbe stato notificato alla Commissione il 27 luglio 2022. Il controricorso sarebbe stato depositato solo il 13 ottobre 2022, mentre il termine sarebbe scaduto il 10 ottobre 2022, conformemente all'articolo 81, paragrafo 1, all'articolo 60 e all'articolo 58, paragrafo 2, del regolamento di procedura del Tribunale.
- 38 Ai sensi dell'articolo 6, primo comma, della decisione del Tribunale dell'11 luglio 2018, relativa al deposito e alla notifica di atti processuali mediante l'applicazione e-Curia (GU 2018, L 240, pag. 72), gli atti processuali sono notificati mediante e-Curia ai titolari di un conto di accesso nelle cause che li riguardano. Conformemente all'articolo 6, terzo comma, di tale decisione, l'atto processuale è notificato nel momento in cui il destinatario (rappresentante o assistente) chiede l'accesso a tale atto.
- 39 Nel caso di specie, poiché il ricorso è stato trasmesso alla Commissione mediante l'applicazione e-Curia il 27 luglio 2022 e tale istituzione ha chiesto l'accesso a tale atto processuale il 3 agosto 2022, il termine per presentare il controricorso scadeva il 13 ottobre 2022.

40 Di conseguenza, depositando il controricorso il 13 ottobre 2022, la Commissione ha rispettato detto termine.

C. Nel merito

41 A sostegno del loro ricorso le ricorrenti deducono quattro motivi. Il primo motivo riguarda la violazione dell'articolo 116 della direttiva 2001/83, come modificata dalla direttiva 2010/84. Il secondo motivo verte su una violazione del principio di precauzione. Il terzo motivo verte su una violazione del principio di proporzionalità. Il secondo motivo verte su un difetto di motivazione.

1. Sul quarto motivo, relativo al difetto di motivazione

42 Le ricorrenti fanno valere che la decisione impugnata è viziata da un difetto di motivazione in quanto contraddittoria.

43 In primo luogo, le ricorrenti sostengono che la decisione impugnata stabilisce, nel suo allegato III, una condizione per revocare la sospensione delle AIC che, se il ragionamento sotteso a tale decisione fosse seguito, sarebbe impossibile da soddisfare.

44 A tal riguardo, le ricorrenti rilevano che, secondo tale allegato, per ottenere la revoca della sospensione, i titolari di AIC devono, da un lato, produrre elementi di prova scientifici convincenti che attestino un bilancio beneficio/rischio favorevole per una popolazione ben definita e, dall'altro, proporre una serie di MMR che tutelino sufficientemente i pazienti che corrono un maggiore rischio di danno grave alla loro salute.

45 In primo luogo, le ricorrenti sostengono che l'uso dei medicinali interessati conformemente ai termini dell'AIC dimostra già l'esistenza di un rapporto rischio/beneficio favorevole sulla base dei dati scientifici attualmente disponibili. Secondo le conclusioni scientifiche contenute nell'allegato II della decisione impugnata, le restrizioni adottate nel 2013 non sarebbero sufficienti, dato che gli operatori sanitari non le rispetterebbero. Le ricorrenti fanno valere che ammettere un siffatto argomento, invocato per respingere le MMR complementari da esse proposte, implicherebbe che sarebbe generalmente impossibile ottenere la revoca di una sospensione, dal momento che qualsiasi uso asserito al di fuori dell'AIC, anche intenzionale, osterebbe sistematicamente all'adozione di MMR complementari.

46 In secondo luogo, le ricorrenti fanno valere che le conclusioni scientifiche di cui all'allegato II della decisione impugnata hanno esplicitamente respinto l'attuazione di altre MMR. Pertanto, la decisione impugnata ordinerebbe de facto una revoca delle AIC. Le condizioni per revocare la sospensione non potrebbero mai essere soddisfatte.

47 In terzo luogo, le ricorrenti sostengono che la decisione impugnata non indica le ragioni per le quali la decisione adottata nel 2013 non poteva essere mantenuta in attesa dei risultati di due sperimentazioni cliniche di fase IV in chirurgia e traumatologia (in prosieguo: gli «studi PHOENICS e TETHYS») ordinati nel 2013 per soddisfare la condizione relativa alla produzione di altri elementi di valutazione.

48 In secondo luogo, le ricorrenti fanno valere che la decisione impugnata è contraddittoria a causa dell'eccezione prevista al suo articolo 3.

- 49 In primo luogo, sarebbe contraddittorio che tale disposizione esiga che uno Stato membro che si avvallesse di tale eccezione e rinviasse la sospensione di un'AIC continui a rispettare le MMR introdotte nel 2018 nonostante il fatto che tali misure non siano efficaci, come sarebbe indicato nelle conclusioni scientifiche di cui all'allegato II della decisione impugnata.
- 50 In secondo luogo, il fatto che tale disposizione esiga che un siffatto Stato membro debba sospendere l'approvvigionamento di uno stabilimento accreditato qualora risulti che quest'ultimo non rispetta le MMR dimostrerebbe che la Commissione ritiene che le restrizioni supplementari di approvvigionamento, come proposte dalle ricorrenti, costituiscano MMR complementari efficaci, contrariamente a quanto sarebbe enunciato nelle conclusioni scientifiche contenute nell'allegato II della decisione impugnata.
- 51 In terzo luogo, la Commissione avrebbe fondato la decisione di sospendere le AIC di cui trattasi su considerazioni di sanità pubblica negli Stati membri. Al contempo, uno Stato membro potrebbe, sulla base dell'articolo 3 della decisione impugnata, eccezionalmente rinviare la sospensione per un periodo di soli 18 mesi, se ciò è ritenuto necessario tenuto conto di considerazioni di sanità pubblica in detto Stato membro.
- 52 La Commissione, sostenuta dall'Irlanda e dall'EMA, chiede il rigetto del quarto motivo.
- 53 L'obbligo di motivazione costituisce una forma sostanziale che va tenuta distinta dalla questione della fondatezza della motivazione, la quale attiene alla legittimità nel merito dell'atto controverso (sentenze del 22 marzo 2001, Francia/Commissione, C-17/99, EU:C:2001:178, punto 35, e del 20 settembre 2019, ICL-IP Terneuzen e ICL Europe Coöperatief/Commissione, T-610/17, EU:T:2019:637, punto 47).
- 54 Secondo costante giurisprudenza, la motivazione prescritta dall'articolo 296, secondo comma, TFUE dev'essere adeguata alla natura dell'atto e deve fare emergere in forma chiara e non equivoca l'iter logico seguito dall'istituzione da cui esso promana, in modo da consentire agli interessati di conoscere le ragioni del provvedimento adottato e permettere al giudice competente di esercitare il proprio controllo. La necessità della motivazione dev'essere valutata in funzione delle circostanze del caso di specie, in particolare del contenuto dell'atto, della natura dei motivi esposti e dell'interesse che i destinatari dell'atto o altre persone da questo interessate ai sensi dell'articolo 263, quarto comma, TFUE possono avere a ricevere spiegazioni. La motivazione non deve necessariamente specificare tutti gli elementi di fatto e di diritto pertinenti, in quanto l'accertamento se la motivazione di un atto soddisfi i requisiti di cui all'articolo 296 TFUE va effettuato alla luce non solo del suo tenore, ma anche del suo contesto e del complesso delle norme giuridiche che disciplinano la materia interessata (v. sentenze del 2 aprile 1998, Commissione/Sytraval e Brink's France, C-367/95 P, EU:C:1998:154, punto 63 e giurisprudenza ivi citata, e del 28 marzo 2017, Rosneft, C-72/15, EU:C:2017:236, punto 122 e giurisprudenza ivi citata).
- 55 Inoltre, la partecipazione degli interessati al procedimento di elaborazione di un atto può ridurre le esigenze di motivazione, poiché contribuisce alla loro informazione (sentenze del 21 luglio 2011, Etimine, C-15/10, EU:C:2011:504, punto 116, e del 1° febbraio 2013, Polyelectrolyte Producers Group e a./Commissione, T-368/11, non pubblicata, EU:T:2013:53, punto 101).

- 56 Nel caso di specie, dal punto 2 della decisione impugnata risulta che il PRAC ha concluso che il mancato rispetto delle informazioni sul prodotto persisteva, nonostante le importanti MMR attuate al termine della procedura di consultazione conclusa nel 2018. Secondo il punto 3 della decisione impugnata, il PRAC ha preso in considerazione la gravità dei problemi di sicurezza e il fatto che la percentuale di pazienti esposti a tali rischi in assenza di MMR efficaci potrebbe avere conseguenze importanti per la salute pubblica, compresa una mortalità potenzialmente maggiore. Secondo il punto 4 della decisione impugnata, il PRAC ha concluso che il rapporto rischio/beneficio dei medicinali interessati non era più favorevole e ha quindi raccomandato la sospensione delle AIC di tali medicinali.
- 57 Inoltre, dal considerando 5 e dall'articolo 1 della decisione impugnata risulta che tale decisione è stata adottata sulla base della posizione della maggioranza degli Stati membri rappresentati all'interno del CMDh, come indicato in un documento intitolato «Conclusioni scientifiche», che è riprodotto nell'allegato II della decisione impugnata e costituisce pertanto parte integrante della stessa. Secondo tali conclusioni, occorreva adottare, nell'interesse dell'Unione, una decisione di sospensione delle AIC dei medicinali interessati.
- 58 In queste conclusioni scientifiche si illustrano su una decina di pagine le ragioni per cui si è ritenuto che il rapporto rischio/beneficio dei medicinali in questione non fosse più favorevole. Da esse risulta, in particolare, che è stata prevista l'attuazione di MMR complementari, ma che si è ritenuto che non fosse stato possibile individuare nessun'altra MMR al fine di garantire un uso sicuro dei medicinali di cui trattasi.
- 59 La censura delle ricorrenti relativa alla motivazione della decisione impugnata riguarda, in particolare, asserite contraddizioni e incoerenze che la viziano.
- 60 Per quanto riguarda l'argomento secondo cui le condizioni per revocare la sospensione previste all'allegato III della decisione impugnata sarebbero contraddittorie, in quanto non potrebbero mai essere soddisfatte qualora si ritenga che le conclusioni scientifiche respingano esplicitamente l'efficacia delle MMR, occorre rilevare che l'allegato III della decisione impugnata indica quanto segue:
- «L'autorizzazione alla registrazione della [AIC] deve fornire prove solide che dimostrino un bilancio positivo tra benefici e rischi in una popolazione di pazienti clinicamente rilevante, nonché un insieme di [MMR] in grado di proteggere sufficientemente i pazienti ad alto rischio di danni gravi dall'esposizione alle soluzioni per infusione HES».
- 61 Pertanto, secondo tale allegato, le ricorrenti possono fornire tutti gli elementi di prova idonei a dimostrare un rapporto rischio/beneficio favorevole per ciascun medicinale interessato all'interno di una popolazione di pazienti clinicamente rilevanti. Tali elementi di prova possono riguardare, in particolare, tutti i rischi e i benefici di ciascun medicinale interessato e nuove proposte di MMR. Peraltro, né dalla decisione impugnata né dalle conclusioni scientifiche contenute nell'allegato II di tale decisione risulta in alcun modo che sia logicamente e necessariamente escluso che, in futuro, possano essere identificate MMR in grado di tutelare sufficientemente i pazienti che presentano un rischio elevato di danno grave derivante dall'esposizione ai medicinali interessati. Infatti, il punto 3 della decisione impugnata fa unicamente riferimento all'assenza di MMR efficaci. Le conclusioni scientifiche indicano che il PRAC ha concluso che nessuna MMR o combinazione di MMR che garantiva sufficientemente

un uso sicuro dei medicinali in questione «ha potuto essere identificata», in quanto l'uso del passato prossimo indica che tale constatazione era valida nel passato fino al momento in cui il PRAC ha adottato la sua conclusione.

- 62 Per quanto riguarda l'eccezione prevista all'articolo 3 della decisione impugnata, il considerando 6 di detta decisione indica che, in via eccezionale, gli Stati membri possono rinviare provvisoriamente la sospensione delle AIC di cui trattasi, a condizione che siano soddisfatte determinate condizioni per proteggere i pazienti e che le MMR previamente concordate siano mantenute e monitorate. L'articolo 3 della decisione impugnata menziona, in particolare, quali condizioni che possono giustificare un rinvio della sospensione, che tale rinvio sia ritenuto necessario tenuto conto di considerazioni di sanità pubblica nello Stato membro interessato [articolo 3, lettera a), della decisione impugnata] e varie altre condizioni volte a garantire il rispetto delle MMR.
- 63 Contrariamente a quanto sostenuto dalle ricorrenti, tali condizioni non sono in contraddizione con la sospensione prevista dalla decisione impugnata, che è fondata su considerazioni di sanità pubblica e con la circostanza che le MMR non sono state ritenute sufficienti a rendere favorevole il rapporto rischio/beneficio dei medicinali interessati.
- 64 Infatti, le considerazioni di sanità pubblica che giustificano un rinvio della sospensione possono essere diverse da quelle che giustificano la sospensione e rientrare, ad esempio, nella necessità per il settore sanitario di prepararsi durante il periodo del rinvio alla sospensione delle AIC, senza tuttavia giustificare un rinvio per una durata illimitata.
- 65 Per quanto riguarda le MMR, occorre constatare che esse sono state giudicate insufficienti in particolare a causa del fatto che le MMR iniziali non erano state rispettate in maniera sufficiente. Inoltre, da uno studio sull'uso del medicinale valutato nel 2022 risulta che la percentuale di inosservanza delle MMR variava considerevolmente tra i diversi siti nei diversi Stati membri che hanno partecipato allo studio. Pertanto, l'approccio seguito dalla Commissione consistente nel subordinare la possibilità per uno Stato membro di rinviare la sospensione delle AIC di cui trattasi per un periodo limitato alle condizioni dirette a garantire il rispetto delle MMR nonché a stabilire un obbligo di sospendere l'approvvigionamento di un ente accreditato qualora risulti che quest'ultimo non rispetta le MMR non è incoerente con la considerazione sottesa alla decisione impugnata quale ricordata al precedente punto 63.
- 66 Infine, l'argomento delle ricorrenti secondo cui la decisione impugnata avrebbe dovuto indicare le ragioni per le quali la decisione adottata nel 2013 non poteva essere mantenuta, in particolare in attesa dei risultati degli studi PHOENICS e TETHYS, non dimostra un difetto di motivazione. Infatti, in primo luogo, come risulta in particolare dal punto 2 della decisione impugnata nonché dalle conclusioni scientifiche contenute nel suo allegato II, la decisione impugnata è stata adottata a seguito della valutazione dell'ultimo studio sull'uso del medicinale che aveva valutato l'efficacia delle MMR adottate nel 2018. In secondo luogo, se le ricorrenti ritengono che i dati risultanti dagli studi PHOENICS e TETHYS siano idonei a rendere favorevole il rapporto rischio/beneficio dei medicinali interessati, esse hanno la possibilità di sottoporli all'autorità competente affinché quest'ultima valuti se le condizioni per revocare la sospensione siano soddisfatte, come indicato nell'allegato III della decisione impugnata. In terzo luogo, la questione se la Commissione avrebbe dovuto attendere i risultati di questi due studi prima di adottare la decisione impugnata attiene alla fondatezza della decisione impugnata e sarà esaminata nell'ambito del terzo motivo, vertente su una violazione del principio di proporzionalità.

- 67 Parimenti, l'argomento delle ricorrenti secondo cui l'uso dei medicinali interessati conformemente ai termini dell'AIC attesta un rapporto rischio/beneficio favorevole sulla base dei dati scientifici attualmente disponibili rientra parimenti nella fondatezza della decisione impugnata e sarà esaminato nell'ambito del primo e del secondo motivo.
- 68 In conclusione, la decisione impugnata, comprese le conclusioni scientifiche di cui al suo allegato II, indica dettagliatamente i motivi su cui essa si fonda. La motivazione della decisione impugnata evidenzia in particolare il ragionamento dell'istituzione da cui promana l'atto, in modo da consentire alle ricorrenti, che hanno peraltro partecipato al procedimento sfociato nell'adozione della decisione impugnata, di conoscere le ragioni del provvedimento adottato e al Tribunale di esercitare il proprio controllo.
- 69 Pertanto, il quarto motivo dev'essere respinto in quanto infondato.

2. Sul primo motivo, vertente su una violazione dell'articolo 116 della direttiva 2001/83, come modificata, e sul secondo motivo, vertente sulla violazione del principio di precauzione

- 70 Le ricorrenti fanno valere che la decisione impugnata è infondata, dal momento che le condizioni previste all'articolo 116 della direttiva 2001/83, come modificata, che autorizzano le autorità competenti a sospendere le AIC di medicinali non sarebbero soddisfatte. Le conclusioni scientifiche sulle quali si fonda la decisione impugnata non consentirebbero di stabilire un rapporto rischio/beneficio sfavorevole nell'ambito di un uso dei medicinali in questione nelle indicazioni approvate.
- 71 La Commissione, sostenuta dall'Irlanda e dall'EMA, fa valere che non vi è stato né errore quanto al rispetto delle condizioni giuridiche previste all'articolo 116 della direttiva 2001/83, come modificata, né errore manifesto di valutazione nella considerazione dei dati disponibili sulla sicurezza dei medicinali interessati, dal momento che i dati scientifici avrebbero corroborato la conclusione secondo cui il rapporto rischio/beneficio di tali prodotti non poteva essere considerato favorevole.

a) Sulla prima parte del primo motivo, vertente su un errore di diritto risultante da un'interpretazione erronea della nozione di «rapporto rischio/beneficio» di cui all'articolo 116 della direttiva 2001/83, come modificata

- 72 Le ricorrenti sostengono che l'articolo 116 della direttiva 2001/83, come modificata, consente di revocare o di sospendere un'AIC solo se il prodotto di cui trattasi si rivela nocivo nell'ambito dell'uso previsto, in altre parole se non presenta un rapporto rischio/beneficio favorevole rispetto al suo uso conforme all'AIC.
- 73 A tal riguardo, le ricorrenti fanno valere che il rapporto rischio/beneficio, come definito all'articolo 1, punto 28 bis, della direttiva 2001/83, come modificata dalla direttiva n. 2004/27/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 31 marzo 2004 (GU 2004, L 136, pag. 34), è valutato principalmente alla luce dell'uso previsto del medicinale e che è definito dalle indicazioni dell'AIC e dalle restrizioni d'uso connesse parimenti menzionate nell'AIC. Ai sensi dell'articolo 1, punto 28, della direttiva 2001/83, come modificata dalla direttiva 2004/27, il termine «rischio» comprenderebbe qualsiasi rischio relativo alla qualità, alla sicurezza o all'efficacia del medicinale per quanto riguarda la salute dei pazienti o la salute pubblica. In terzo luogo, ai sensi del considerando 7 della direttiva 2001/83, «i concetti di nocività e di effetto terapeutico potrebbero

essere esaminati solo in relazione reciproca e avrebbero soltanto un significato relativo, da valutare in base al grado di sviluppo della scienza e tenendo conto della destinazione del medicinale». La qualità, l'efficacia e la sicurezza del medicinale sarebbero sempre connesse all'uso che ne è previsto, che verrebbe esaminato nel corso della procedura di autorizzazione. Nessun medicinale potrebbe essere sicuro ed efficace se non viene utilizzato come indicato.

- 74 La Commissione, sostenuta dall'Irlanda e dall'EMA, chiede il rigetto della prima parte del primo motivo.
- 75 Ai sensi dell'articolo 116, primo comma, della direttiva 2001/83, come modificata, le autorità competenti sospendono, revocano o modificano un'AIC qualora si ritenga che il medicinale sia nocivo, che manchi l'effetto terapeutico, che il rapporto rischio/beneficio non sia favorevole o che il medicinale non abbia la composizione qualitativa e quantitativa dichiarata.
- 76 Tali condizioni di modifica, di sospensione o di revoca di un'AIC sono alternative e non cumulative (sentenze dell'11 dicembre 2014, PP Nature-Balance Lizenz/Commissione, T-189/13, non pubblicata, EU:T:2014:1056, punto 41, e del 19 settembre 2019, GE HESlthcare/Commissione, T-783/17, EU:T:2019:624, punto 44). Esse devono, inoltre, essere interpretate conformemente al principio generale elaborato dalla giurisprudenza secondo il quale la tutela della salute deve incontestabilmente assumere un'importanza preponderante rispetto a considerazioni di ordine economico (sentenze del 19 aprile 2012, Artegoda/Commissione, C-221/10, EU:C:2012:216, punto 99, e del 19 settembre 2019, GE HESlthcare/Commissione, T-783/17, EU:T:2019:624, punto 44).
- 77 Nel caso di specie, la questione se la prima parte del primo motivo sia fondata dipende dall'interpretazione della nozione di «rapporto rischio/beneficio».
- 78 In linea di principio e come risulta da una giurisprudenza costante, per l'interpretazione di una disposizione di diritto dell'Unione va tenuto conto non solo dei termini di quest'ultima, ma anche del suo contesto e degli obiettivi perseguiti dalla normativa di cui essa fa parte (v. sentenza del 7 maggio 2019, Germania/Commissione, T-239/17, EU:T:2019:289, punto 40 e giurisprudenza ivi citata), fermo restando che la formulazione chiara e precisa segna tuttavia il limite per l'interpretazione (sentenza del 16 dicembre 2020, American Airlines/Commissione, T-430/18, EU:T:2020:603, punto 109; v., in tal senso, sentenza del 15 luglio 2010, Commissione/Regno Unito, C-582/08, EU:C:2010:429, punto 51 e giurisprudenza ivi citata). Anche la genesi di una disposizione del diritto dell'Unione può fornire elementi rilevanti per la sua interpretazione (v. sentenza del 16 marzo 2023, Towercast, C-449/21, EU:C:2023:207, punto 31 e giurisprudenza ivi citata).

1) Sull'interpretazione letterale della nozione di «rapporto rischio/beneficio» di cui all'articolo 116 della direttiva 2001/83, come modificata

- 79 Il concetto di «rapporto rischio/beneficio» è definito all'articolo 1, punto 28 bis, della direttiva 2001/83, come modificata, come «una valutazione degli effetti terapeutici positivi del medicinale in relazione al rischio definito al punto 28, primo trattino».
- 80 L'articolo 1, punto 28, primo trattino, della direttiva definisce il concetto di «rischi connessi all'utilizzazione del medicinale» come «ogni rischio connesso alla qualità, alla sicurezza o all'efficacia del medicinale per la salute del paziente o la salute pubblica».

81 Nessuna delle disposizioni citate ai punti precedenti include né esclude esplicitamente la presa in considerazione dei rischi derivanti dall'uso al di fuori dell'AIC di un medicinale nella valutazione del suo rapporto rischio/beneficio ai sensi dell'articolo 116, primo comma, della direttiva 2001/83, come modificata.

82 Al contrario, la formulazione dell'articolo 1, punto 28, primo trattino, della direttiva 2001/83, come modificata, è generale in quanto si riferisce a «ogni rischio» per la salute del paziente o per la salute pubblica relativo alla qualità, alla sicurezza o all'efficacia del medicinale. Del pari, tale disposizione non limita la nozione di «sicurezza del medicinale» a impieghi specifici. Pertanto, tale disposizione non esclude i rischi derivanti dall'uso al di fuori dell'AIC di un medicinale dalla nozione dei rischi connessi alla sicurezza di tale medicinale.

83 Da un'interpretazione letterale della nozione di «rapporto rischio/beneficio» di cui all'articolo 116 della direttiva 2001/83, come modificata, risulta che essa è sufficientemente ampia da consentire di prendere in considerazione i rischi connessi all'uso al di fuori dell'AIC di un medicinale.

2) Sull'interpretazione contestuale della nozione di «rapporto rischio/beneficio» di cui all'articolo 116 della direttiva 2001/83, come modificata

84 In primo luogo, l'articolo 23, paragrafo 2, della direttiva 2001/83, come modificata, stabilisce taluni obblighi di informazione incombenti a ciascun titolare di un'AIC di un medicinale.

85 Se è vero che tale disposizione non prevede in quanto tale la sospensione di un'AIC a causa di un rapporto rischio/beneficio sfavorevole derivante dalla presa in considerazione dei rischi connessi all'uso al di fuori dell'AIC di un medicinale, resta il fatto che essa prevede esplicitamente l'obbligo per il titolare di un'AIC di comunicare all'autorità nazionale competente i «dati relativi a usi del medicinale non conformi alle indicazioni contenute nell'[AIC]». Tale obbligo di informazione sarebbe, in larga misura, svuotato di senso se l'autorità competente non potesse tener conto di tali dati e trarne conseguenze regolamentari.

86 Inoltre, da tale disposizione, e più in particolare dal nesso tra, da un lato, la parte finale della prima frase del secondo comma e, dall'altro, la fine della seconda frase del secondo comma, risulta che i «dati relativi a usi del medicinale non conformi alle indicazioni contenute nell'[AIC]» possono essere «informazioni nuove che possano implicare modifiche nella valutazione dei benefici e dei rischi del medicinale interessato».

87 In secondo luogo, l'articolo 101, paragrafo 1, della direttiva 2001/83, come modificata, descrive l'obiettivo del sistema di farmacovigilanza e la portata delle informazioni che esso serve a raccogliere. Da tale disposizione risulta che la nozione di «rischi dei medicinali in relazione alla salute dei pazienti o alla salute pubblica» comprende anche i rischi derivanti da un uso «non conforme alle indicazioni contenute nell'[AIC]». Né la direttiva 2001/83 né alcun'altra disposizione del diritto dell'Unione contengono indicazioni secondo cui tale nozione dovrebbe avere, nell'ambito dell'articolo 101 della direttiva 2001/83, una portata diversa da quella dell'articolo 116 di detta direttiva, nel senso che, nell'ambito della prima disposizione, essa coprirebbe i rischi connessi all'uso al di fuori dell'AIC del medicinale interessato e che, nell'ambito della seconda disposizione, essa non coprirebbe rischi del genere.

88 Inoltre, dall'articolo 101, paragrafo 2, della direttiva 2001/83, come modificata, risulta che gli Stati membri possono prendere in considerazione tutte le informazioni raccolte nell'ambito del sistema di farmacovigilanza, comprese le informazioni relative ai rischi connessi all'uso al di fuori dell'AIC

di un medicinale, per esaminare le opzioni che consentono di prevenire i rischi o di ridurli e, se necessario, per adottare misure di ordine regolamentare riguardanti l'AIC di cui trattasi. Tale disposizione non contiene alcuna indicazione secondo la quale la sospensione o la revoca di un'AIC sarebbe esclusa in linea di principio dai provvedimenti che gli Stati membri potrebbero adottare per far fronte ai rischi connessi all'uso al di fuori dell'AIC di un medicinale.

- 89 In terzo luogo, all'articolo 22, secondo comma, della direttiva 2001/83, come modificata dalla direttiva 2010/84, che riguarda certamente una situazione diversa da quella del caso di specie, vale a dire la decisione di concedere un'AIC a determinate condizioni, il legislatore ha espressamente previsto le condizioni in cui le informazioni sull'efficacia e sulla sicurezza di un medicinale relative al suo uso «in condizioni di uso normali» possono essere limitate.
- 90 Pertanto, il fatto che l'articolo 116 della direttiva 2001/83, come modificata, non contenga alcun riferimento alle «condizioni di uso normali» corrobora l'interpretazione accolta dalla Commissione secondo la quale la nozione di «rischi connessi all'utilizzazione del medicinale» copre anche i rischi connessi al suo uso al di fuori dell'AIC.
- 91 Da un'interpretazione contestuale della nozione di «rapporto rischio/beneficio» di cui all'articolo 116 della direttiva 2001/83, come modificata, risulta che tale nozione comprende anche i rischi connessi all'uso al di fuori dell'AIC di un medicinale.
- 92 L'argomento delle ricorrenti, secondo cui l'articolo 23, paragrafo 2, e l'articolo 101 della direttiva 2001/83, come modificata, prevedono soltanto obblighi di farmacovigilanza gravanti sul titolare dell'AIC e non la sospensione di un'AIC, non è idoneo a rimettere in discussione tale conclusione. Infatti, dette disposizioni non sono esaminate come base giuridica della decisione impugnata, bensì nell'ambito di un'interpretazione contestuale della nozione di «rapporto rischio/beneficio» di cui all'articolo 116 della direttiva 2001/83, come modificata.

3) Sull'interpretazione della nozione di «rapporto rischio/beneficio» tenendo conto dell'obiettivo dell'articolo 116 della direttiva 2001/83, come modificata

- 93 Dal considerando 2 della direttiva 2001/83 risulta che la tutela della salute pubblica costituisce il suo obiettivo essenziale (v. sentenza del 5 maggio 2011, Novo Nordisk, C-249/09, EU:C:2011:272, punto 37 e giurisprudenza ivi citata).
- 94 L'articolo 116 della direttiva 2001/83, come modificata, persegue tale obiettivo, in quanto tale disposizione impone alle autorità competenti l'obbligo di sospendere, revocare o modificare l'AIC qualora il rapporto rischio/beneficio di un medicinale sia considerato sfavorevole.
- 95 Come indicato al precedente punto 76, l'articolo 116 della direttiva 2001/83, come modificata, deve essere interpretato conformemente al principio generale stabilito dalla giurisprudenza, secondo il quale alla tutela della salute pubblica deve essere indiscutibilmente attribuita un'importanza preponderante rispetto alle considerazioni economiche.
- 96 Al fine di garantire un perseguimento effettivo di detto obiettivo, le autorità competenti devono poter prendere in considerazione le informazioni relative a tutti i rischi che un medicinale pone per la salute pubblica, ivi compresi quelli connessi all'uso al di fuori dell'AIC di quest'ultimo. Infatti, l'uso al di fuori dell'AIC di un medicinale può comportare rischi per la salute pubblica

simili a quelli connessi all'uso conforme all'AIC di tale medicinale. L'uso al di fuori dell'AIC di un medicinale non è raro. Esso rientra nella decisione professionale di un medico che ne misura i benefici e i rischi. Tale professionista deve pertanto esserne informato il più possibile.

- 97 Di conseguenza, l'argomento delle ricorrenti secondo cui il fatto di sospendere l'AIC di un medicinale sicuro ed efficace quando esso è utilizzato conformemente alle indicazioni non risponde per definizione all'obiettivo di tutela della salute pubblica deve essere respinto.
- 98 Da un'interpretazione della nozione di rapporto rischio/beneficio tenendo conto dell'obiettivo dell'articolo 116 della direttiva 2001/83, come modificata, risulta che tale nozione comprende anche i rischi connessi ad un uso al di fuori dell'AIC di un medicinale.
- 99 In conclusione, risulta da un'interpretazione letterale, contestuale e propositiva dell'articolo 116, primo comma, della direttiva 2001/83, come modificata, che la Commissione non ha violato tale disposizione tenendo conto dei rischi derivanti dall'uso al di fuori dell'AIC dei medicinali in questione nella valutazione del loro rapporto rischio/beneficio.
- 100 Questa conclusione è corroborata dai lavori preparatori della direttiva 2010/84, che ha modificato, segnatamente, l'articolo 116 della direttiva 2001/83. In particolare, dall'allegato I del documento di lavoro della Commissione del 10 dicembre 2008 che accompagna la proposta di direttiva che modifica la direttiva 2001/83, risulta che la nozione di «condizioni normali di utilizzo» è stata eliminata «perché non è definita e potrebbe essere interpretata come una limitazione delle misure di regolamentazione nel caso di un grave problema di salute pubblica legato all'uso al di fuori dell'AIC (ad esempio, nei bambini)».

4) Sugli altri argomenti delle ricorrenti

- 101 Tutti gli altri argomenti sollevati dalle ricorrenti non sono idonei a rimettere in discussione la conclusione secondo cui la nozione di rapporto rischio/beneficio di cui all'articolo 116 della direttiva 2001/83, come modificata, copre anche i rischi connessi all'uso al di fuori dell'AIC di un medicinale.
- 102 In primo luogo, per quanto riguarda l'argomento delle ricorrenti secondo cui i titolari di un'AIC di un medicinale non sono responsabili del suo uso al di fuori dell'AIC, il che risulterebbe, a loro avviso, dalla giurisprudenza, è sufficiente constatare che tale circostanza non esclude la presa in considerazione dei rischi connessi all'uso al di fuori dell'AIC di un medicinale al fine di valutare il rapporto rischio/beneficio di quest'ultimo nell'ambito dell'esercizio del potere di adottare misure regolamentari. La decisione impugnata non presuppone né suggerisce che le ricorrenti e gli altri titolari delle AIC dei medicinali interessati siano responsabili dell'uso al di fuori dell'AIC di tali medicinali.
- 103 In secondo luogo, l'argomento vertente sul considerando 7 della direttiva 2001/83 non è pertinente, dal momento che tale considerando fa riferimento al testo iniziale della direttiva 2001/83, compreso il suo articolo 116, che non prevedeva l'alternativa su cui si fonda la decisione impugnata, vale a dire quella secondo cui un'AIC è sospesa, revocata o modificata qualora si ritenga che il rapporto rischio/beneficio non sia favorevole.

- 104 In terzo luogo, non è pertinente neppure l'argomento secondo cui il diritto dell'Unione non disciplinerebbe l'uso al di fuori dell'AIC di un medicinale. Infatti, la circostanza che il diritto dell'Unione non definisca le condizioni dell'uso al di fuori dell'AIC dei medicinali non significa che i rischi derivanti da un siffatto uso non possano o non debbano essere presi in considerazione nell'ambito dell'esercizio del potere dell'Unione di adottare misure regolamentari.
- 105 In quarto luogo, non può essere accolto neppure l'argomento delle ricorrenti secondo cui l'uso improprio di un medicinale potrebbe essere combattuto solo a livello nazionale. La circostanza che il diritto nazionale preveda conseguenze relative all'uso abusivo di un medicinale non impedisce che le autorità dell'Unione possano, o addirittura debbano, esercitare il potere di cui dispongono con diligenza, adottare misure regolamentari anche per far fronte ai rischi derivanti dall'uso al di fuori dell'AIC.
- 106 Di conseguenza, occorre respingere la prima parte del primo motivo.

b) Sulla seconda parte del primo motivo, relativa ad un errore manifesto di valutazione, e sul secondo motivo, relativo ad una violazione del principio di precauzione

- 107 Le ricorrenti fanno riferimento alla giurisprudenza relativa al principio di precauzione secondo cui tale principio autorizzerebbe le autorità competenti, in caso di incertezza, ad adottare le misure appropriate per prevenire taluni rischi potenziali per la salute delle persone, la sicurezza e l'ambiente, senza dover attendere che siano esaurientemente dimostrate la realtà e la gravità di tali rischi. Secondo tale giurisprudenza, spetterebbe all'autorità competente provare che le condizioni relative alla sospensione di un'AIC sono soddisfatte, circostanza che la Commissione e l'EMA violerebbero nella presente causa. A tal fine, la Commissione sarebbe tenuta a produrre indizi seri e concludenti che consentano di dubitare ragionevolmente dell'innocuità del medicinale interessato. Siffatti indizi mancherebbero del tutto nella presente causa.
- 108 A tal riguardo, le ricorrenti deducono in particolare argomenti diretti a mettere in discussione la determinazione dei rischi, l'asserita omissione di prendere in considerazione i benefici dei medicinali interessati risultanti da un'esigenza medica e le conclusioni relative all'assenza di MMR efficaci.
- 109 La Commissione, sostenuta dall'Irlanda e dall'EMA, chiede il rigetto della seconda parte del primo motivo e del secondo motivo.
- 110 Inoltre, il principio di precauzione, principio generale del diritto dell'Unione, abilita le autorità competenti, quando sussistono incertezze, ad adottare misure protettive appropriate al fine di prevenire determinati rischi potenziali per la sanità pubblica, la sicurezza e l'ambiente, senza dover attendere che siano esaurientemente dimostrate la realtà e la gravità di tali rischi (v. sentenza del 19 settembre 2019, GE HESlthcare/Commissione, T-783/17, EU:T:2019:624, punto 45 e giurisprudenza ivi citata; v. anche, in tal senso, sentenza del 3 dicembre 2015, Acino/Commissione, C-269/15 P, EU:C:2015:796, punto 21).
- 111 Di conseguenza, in conformità al principio di precauzione, i rischi per la salute che i motivi menzionati all'articolo 116, primo comma, della direttiva 2001/83 hanno lo scopo di prevenire non devono avere carattere concreto, ma esclusivamente potenziale (sentenza del 19 settembre 2019, GE HESlthcare/Commissione, T-783/17, EU:T:2019:624, punto 46; v. anche,

in tal senso, sentenze del 10 aprile 2014, *Acino/Commissione*, C-269/13 P, EU:C:2014:255, punto 59, e del 3 dicembre 2015, *PP Nature-Balance Lizenz/Commissione*, C-82/15 P, non pubblicata, EU:C:2015:796, punto 23).

- 112 In tale sistema, l'articolo 116, primo comma, della direttiva 2001/83 conferisce diritti alle imprese titolari di AIC, poiché esso garantisce loro il mantenimento delle AIC fintantoché non venga accertata l'esistenza di una delle condizioni per modificarle, sospenderle o revocarle (v., in tal senso, sentenza del 19 aprile 2012, *Artegodan/Commissione*, C-221/10 P, EU:C:2012:216, punto 96). Di conseguenza, per quanto riguarda l'onere della prova, è l'autorità competente, nel caso di specie la Commissione, che deve stabilire se le condizioni relative alla revoca, sospensione o modifica di un'AIC, indicate dall'articolo 116 della direttiva 2001/83, sono rispettate (v., in tal senso, sentenze del 7 marzo 2013, *Acino/Commissione*, T-539/10, non pubblicata, EU:T:2013:110, punto 79, e del 19 settembre 2019, *GE HESlthcare/Commissione*, T-783/17, EU:T:2019:624, punto 47).
- 113 Tenuto conto del principio di precauzione, la Commissione può tuttavia limitarsi a fornire indizi seri e concludenti i quali, senza eliminare l'incertezza scientifica, consentano ragionevolmente di dubitare dell'innocuità del medicinale interessato, del suo effetto terapeutico, dell'esistenza di un rapporto rischi/benefici favorevole o della composizione qualitativa e quantitativa dichiarata (sentenze del 3 dicembre 2015, *PP Nature-Balance Lizenz/Commissione*, C-82/15 P, non pubblicata, EU:C:2015:796, punto 23, e del 19 settembre 2019, *GE HESlthcare/Commissione*, T-783/17, non pubblicata, EU:T:2019:624, punto 48).
- 114 Tuttavia, l'adozione di una decisione di modifica, sospensione o revoca dell'AIC di un medicinale è giustificata solo se tale decisione è supportata da dati scientifici o medici oggettivi e nuovi (v. sentenza del 19 settembre 2019, *GE HESlthcare/Commissione*, T-783/17, EU:T:2019:624, punto 49 e giurisprudenza ivi citata).
- 115 A tal riguardo, l'autorità competente è tenuta a indicare le principali relazioni e perizie scientifiche sulle quali si fonda e a precisare, in caso di notevoli divergenze, i motivi per i quali essa si discosta dalle conclusioni delle relazioni o delle perizie fornite dalle imprese interessate. Tale obbligo s'impone in particolar modo in caso di incertezze di tipo scientifico. Si tratta di procedere rispettando il principio del contraddittorio e con trasparenza, al fine di garantire che la sostanza considerata sia stata oggetto di una valutazione scientifica approfondita e obiettiva, fondata su un confronto tra le tesi scientifiche più rappresentative e le posizioni scientifiche avanzate dai laboratori farmaceutici interessati (sentenza del 19 settembre 2019, *GE HESlthcare/Commissione*, T-783/17, EU:T:2019:624, punto 50).
- 116 Per quanto riguarda il controllo giurisdizionale esercitato dal Tribunale, il presente ricorso rientra nell'ambito medico-farmacologico che riveste un carattere tecnico e scientifico complesso.
- 117 Conformemente alla giurisprudenza, quando la Commissione è chiamata a effettuare valutazioni tecniche o scientifiche complesse, essa dispone di un ampio potere discrezionale. Nell'ambito del suo controllo giurisdizionale, il giudice dell'Unione deve verificare l'osservanza delle norme di procedura, l'esattezza materiale dei fatti considerati dalla Commissione, l'insussistenza di errore manifesto nella valutazione di tali fatti o l'insussistenza di sviamento di potere (v. sentenza del 9 settembre 2010, *Now Pharm/Commissione*, T-74/08, EU:T:2010:376, punto 111 e giurisprudenza ivi citata).

- 118 Per quanto riguarda la portata del controllo esercitato sulle valutazioni scientifiche, occorre ricordare che il Tribunale non può sostituire la propria valutazione a quella del CMDh, che ha seguito la raccomandazione del PRAC. Il suo controllo giurisdizionale si esercita soltanto sulla regolarità del suo funzionamento, sulla coerenza interna e sulla motivazione del parere del CMDh. Sotto quest'ultimo profilo, il giudice è autorizzato unicamente a verificare se il parere contenga una motivazione che consenta di valutare le considerazioni sulle quali si fonda e se stabilisca un nesso comprensibile tra gli accertamenti medici o scientifici e le conclusioni alle quali conduce (v., in tal senso, sentenze dell'11 dicembre 2014, PP Nature-Balance Lizenz/Commissione, T-189/13, non pubblicata, EU:T:2014:1056, punto 52, e del 19 settembre 2019, GE HESlthcare/Commissione, T-783/17, EU:T:2019:624, punto 51).
- 119 Tuttavia, nel caso di specie, come risulta dall'articolo 1, primo comma, della decisione impugnata, la Commissione, dopo aver consultato il Comitato permanente per i medicinali per uso umano (punto 7 della decisione impugnata), ha basato la sua decisione sulle conclusioni scientifiche del CMDh, ove tale comitato, da parte sua, condivide le conclusioni generali del PRAC e le ragioni che giustificano la raccomandazione. Le conclusioni scientifiche del CMDh figurano nell'allegato II di tale decisione e costituiscono quindi parte integrante della decisione impugnata. Di conseguenza, si deve ritenere che il controllo giurisdizionale spettante al Tribunale, in particolare la verifica dell'esistenza di un errore manifesto di valutazione, debba essere effettuato in relazione a tutte queste conclusioni scientifiche (v., in tal senso e per analogia, sentenze del 5 dicembre 2018, Bristol-Myers Squibb Pharma/Commissione e EMA, T-329/16, non pubblicata, EU:T:2018:878, punto 98, e del 19 dicembre 2019, Vanda Pharmaceuticals/Commissione, T-211/18, EU:T:2019:892, punto 54).
- 120 In primo luogo, il procedimento sfociato nell'adozione della decisione impugnata fa seguito a diverse valutazioni che hanno avuto luogo nel 2013, nell'ambito di una procedura di consultazione nel 2012 in forza dell'articolo 31 della direttiva 2001/83 e nell'ambito di una procedura di consultazione nel 2013 in forza dell'articolo 107 decies di tale direttiva, come modificata, e nel 2018, nell'ambito di una procedura di consultazione ai sensi del medesimo articolo. Come risulta dalle conclusioni scientifiche figuranti nell'allegato II della decisione impugnata, nell'ambito delle consultazioni del 2012 e del 2013, è stato accertato che i medicinali di cui trattasi erano associati ad un maggior rischio di mortalità nei pazienti affetti da sepsi, che presentavano un'insufficienza renale o che si trovavano in uno stato critico. A tal riguardo, il PRAC ha fatto riferimento a tre test controllati randomizzati (in prosieguo: gli «ECR»), vale a dire gli studi 6S (Perner et al., 2012), VISEP (Brunkhorst et al., 2008) e CHEST (Myburgh et al., 2012) e a due meta-analisi, vale a dire gli studi Zarychanski et al., 2013, e Perel, Roberts, and Ker, 2013. Secondo gli studi 6S e VISEP, il trattamento con prodotti contenenti HES sarebbe associato ad un maggior rischio di mortalità a 90 giorni. Tali risultati sarebbero stati altresì confermati dalle due meta-analisi. I tre ECR avrebbero dimostrato uniformemente l'esistenza di un rischio accresciuto di terapia di sostituzione renale o di insufficienza renale dopo il trattamento con prodotti contenenti HES.
- 121 Dal fascicolo, e più in particolare dalla relazione del PRAC nell'ambito della consultazione del 2013, risulta che tale comitato ha considerato che, per i pazienti affetti da sepsi o da uno shock settico, i rischi di una maggiore mortalità prevalevano sui benefici limitati dei medicinali di cui trattasi. Inoltre, il PRAC ha ritenuto che non vi fossero «prove che i benefici dell'uso [dei farmaci] per altre indicazioni siano superiori ai rischi».
- 122 Di conseguenza, sono state istituite MMR, in particolare sotto forma di nuove controindicazioni, anche per i pazienti affetti da sepsi, insufficienza renale o in stato critico, e nuove avvertenze.

- 123 In secondo luogo, i due studi sull'uso del medicinale imposti nell'ambito della consultazione del 2013 hanno evidenziato nel 2017 e nel 2018 un'inosservanza significativa di tali MMR iniziali. Dal fascicolo, e più in particolare dal rapporto di valutazione del PRAC nell'ambito della consultazione del 2018, risulta che tale comitato ha ritenuto che i benefici dei medicinali interessati nell'ambito di un uso conforme all'indicazione approvata fossero modesti e che l'asserita utilità clinica dei medicinali interessati non prevalesse sui rischi di maggiore mortalità e di insufficienza renale per i pazienti che si trovavano in uno stato critico o soffrono di sepsi che continuavano ad essere esposti a tali medicinali. Di conseguenza, il PRAC ha raccomandato, dal 2018, la sospensione delle AIC dei medicinali interessati.
- 124 Tuttavia, come constatato nelle conclusioni scientifiche sulle quali si fonda la decisione impugnata, nel 2018 la Commissione ha deciso che i medicinali interessati potevano restare sul mercato a condizione, tuttavia, che fosse attuato un insieme di MMR supplementari al fine di garantire che i medicinali in questione non siano utilizzati nei pazienti che corrono il rischio di subire un grave pregiudizio. La realizzazione di un nuovo studio sull'uso del medicinale avente ad oggetto l'efficacia di tali nuove MMR è stata imposta come condizione dell'AIC, dal momento che il rispetto della nuova routine e di tali MMR è stato considerato essenziale al fine di garantire un rapporto rischio/beneficio favorevole per i medicinali interessati.
- 125 In terzo luogo, il PRAC ha concluso nel 2013 e confermato nel 2018 che la realizzazione di studi di sicurezza supplementari era necessaria per i pazienti in chirurgia elettiva e in traumatologia, dal momento che i rischi potrebbero essere più bassi per tali pazienti. A tale riguardo, nell'allegato IV della decisione di esecuzione C (2013) 9793 (final) della Commissione si constata quanto segue:
- «Il titolare o i titolari di AIC dovrebbero effettuare due [ECR] di fase IV con un controllo adeguato e criteri di valutazione clinicamente significativi per dimostrare l'efficacia e la sicurezza nel contesto perforatorio e traumatologico».
- 126 Sebbene, secondo tale allegato, fosse previsto che le relazioni finali di studio fossero disponibili alla fine del 2016, i risultati degli studi non erano disponibili durante la procedura che ha portato all'adozione della decisione impugnata.
- 127 In quarto luogo, dalle conclusioni scientifiche contenute nell'allegato II della decisione impugnata risulta che l'oggetto principale della relazione di valutazione del PRAC del 2022 era l'ultimo studio sull'uso del medicinale.
- 128 Tuttavia, in tale occasione, il PRAC ha parimenti esaminato elementi di prova supplementari forniti dai titolari delle AIC in questione, ivi compresi nuovi studi, ossia gli studi di Gupta, 2021, Suzuki, 2020, Kwak, 2018, Nizar, 2020, Mahrouse, 2021, Lee, 2021. A tal riguardo, il PRAC ha concluso che tali dati non rimettevano in discussione i benefici e i rischi dell'uso dei medicinali interessati, quali erano stati stabiliti, e non contenevano informazioni significative relative a una potenziale modifica del loro profilo di sicurezza.
- 129 Per quanto riguarda lo studio sull'uso del medicinale valutato nel 2022, il PRAC ha valutato i suoi risultati nonché le risposte fornite dai titolari delle AIC. Su tale base, il comitato ha concluso che le informazioni sul prodotto non erano ancora rispettate nonostante l'ampia gamma di MMR supplementari attuate nel 2018. Il PRAC ha espresso, in particolare, serie preoccupazioni riguardo ad un tasso, a suo avviso ancora elevato, di inosservanza delle controindicazioni, costituente il 6,6% delle prescrizioni non conformi, vale a dire il 3,5% di prescrizioni in pazienti

che si trovano in uno stato critico, il 2,2% di prescrizioni in pazienti affetti da insufficienza renale e circa l'1% di prescrizioni a pazienti affetti da sepsi. Inoltre, i risultati di tale studio avrebbero dimostrato che 7 dei 18 pazienti affetti da sepsi e trattati con una soluzione a base di HES presentavano, oltre alla sepsi, una controindicazione supplementare. Inoltre, il PRAC è stato preoccupato per l'elevato tasso di inosservanza generale delle informazioni sul prodotto registrato in due Stati membri.

- 130 Il PRAC ha inoltre indicato che la limitazione della dose somministrata e della durata del trattamento è generalmente rispettata. Tuttavia, ha ritenuto che i dati scientifici comprendessero anche alcuni elementi di prova che dimostravano un pregiudizio per i pazienti trattati con dosi conformi alle raccomandazioni esistenti. Di conseguenza, ha concluso che non era possibile concludere che i prodotti contenenti HES fossero sicuri per i pazienti che presentavano controindicazioni quando la dose somministrata e la durata del trattamento erano conformi alle raccomandazioni.
- 131 Inoltre, il PRAC ha esaminato se l'introduzione di MMR supplementari potesse ridurre il mancato rispetto delle informazioni sul prodotto per i medicinali interessati. Come osservato supra al punto 8, il PRAC ha concluso che non è stato possibile individuare ulteriori MMR o combinazioni di MMR che garantiscano in modo sufficiente la sicurezza d'uso dei medicinali in questione.
- 132 In quinto luogo, il PRAC e, successivamente, il CMDh hanno concluso che il rapporto rischio/beneficio dei medicinali interessati non era più favorevole, dal momento che i rischi connessi all'uso di tali medicinali prevalevano sui benefici. Di conseguenza, il PRAC e, successivamente, il CMDh hanno raccomandato di sospendere le AIC dei medicinali interessati. Con la decisione impugnata, la Commissione, dopo aver consultato il comitato permanente per i medicinali per uso umano, ha seguito tale raccomandazione.
- 133 Alla luce delle considerazioni espone nei punti da 110 a 119 e degli argomenti avanzati dalle ricorrenti, occorre quindi esaminare se gli argomenti delle ricorrenti dimostrino che le conclusioni scientifiche riportate nell'allegato II della decisione impugnata sono viziate da un errore manifesto di valutazione del rapporto rischi/benefici, con conseguente illegittimità della decisione impugnata basata su tali conclusioni.

1) Sulla determinazione dei rischi connessi all'uso dei medicinali al di fuori dell'AIC

- 134 In primo luogo, le ricorrenti sostengono che il rapporto rischio/beneficio dei medicinali di cui trattasi è favorevole. Esisterebbero numerosi dati clinici che confermano l'efficacia e l'innocuità di tali medicinali. Relazioni periodiche di aggiornamento sulla sicurezza stabilirebbero regolarmente un solido profilo di sicurezza. Del resto, lo stesso PRAC avrebbe confermato nel 2021 che il rapporto rischio/beneficio restava lo stesso. L'uso dei medicinali di cui trattasi avrebbe suscitato preoccupazioni sul piano della sicurezza solo per i pazienti affetti da sepsi, insufficienza renale o che si trovano in uno stato critico. Nessun elemento di valutazione scientifica che attesti un rapporto beneficio/rischio sfavorevole per quanto riguarda altre popolazioni di pazienti (ad esempio in chirurgia e in traumatologia) sarebbe esistito nel 2013 e non sarebbe stato quindi esaminato. Le ricorrenti fanno valere che non esiste alcuna segnalazione di sicurezza dovuta ad un uso conforme all'AIC. A sostegno di tale affermazione, le ricorrenti invocano numerosi dati, tra cui pubblicazioni scientifiche recenti, linee guida della società tedesca di anesthesiologia e di medicina per cure intensive (Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin) e altri orientamenti medici. Le conclusioni scientifiche

non terrebbero conto di tali elementi di prova. Neppure lo studio sull'uso del medicinale valutato nel 2022 suggerirebbe che il rapporto rischio/beneficio dei medicinali interessati sia sfavorevole nell'ambito di un uso conforme all'indicazione approvata.

- 135 In secondo luogo, la Commissione non distinguerebbe sufficientemente tra l'uso al di fuori dell'AIC in pazienti che presentano uno stato critico e l'uso al di fuori dell'AIC nell'ambito di altre indicazioni non associate a rischi per la sicurezza.
- 136 In terzo luogo, le ricorrenti fanno valere che il rapporto rischio/beneficio giudicato favorevole nel 2013 per l'indicazione rivista avrebbe dovuto essere esaminato per i pazienti in chirurgia elettiva e in traumatologia. Gli studi imposti PHOENICS e TETHYS sarebbero stati realizzati, rispettivamente, al fine di fornire altri elementi di valutazione presso tali popolazioni di pazienti. In attesa delle relazioni sulle sperimentazioni cliniche di questi due studi, nessun elemento clinico o scientifico avrebbe consentito di ritenere che il rapporto rischio/beneficio dei medicinali interessati fosse sfavorevole per un uso conforme all'indicazione approvata.
- 137 Nell'ambito delle loro osservazioni sulla memoria di intervento presentata dall'EMA, le ricorrenti indicano che gli studi PHOENICS e TETHYS sono ormai disponibili. Tali studi proverebbero l'innocuità e l'efficacia dei prodotti contenenti HES e che la decisione impugnata era ingiustificata. Peraltro, le condizioni per revocare la sospensione previste all'allegato III della decisione impugnata sarebbero soddisfatte, come sembrerebbe riconoscere la stessa Commissione ai punti 88 e 89 della sua controreplica, grazie ai dati risultanti da tali studi.
- 138 Lo studio PHOENICS, relativo ai pazienti in chirurgia elettiva, dimostrerebbe la «non inferiorità» di una soluzione HES moderna equilibrata rispetto ad una soluzione elettrolitica adeguata in termini di sicurezza. Essa dimostrerebbe altresì che il primo prodotto è più efficace del secondo per la stabilizzazione emodinamica e per l'equilibrio dei fluidi.
- 139 Lo studio TETHYS, relativo ai pazienti in traumatologia, dimostrerebbe che la soluzione HES equilibrata moderna non è inferiore alla soluzione elettrolitica per quanto riguarda il criterio di valutazione principale combinato della mortalità a 90 giorni e dell'insufficienza renale a 90 giorni.
- 140 In quarto luogo, le ricorrenti sostengono che la decisione impugnata si basa sui risultati dello studio CHEST condotto nel 2012 la cui affidabilità sarebbe stata rimessa in discussione, in particolare, da un comitato di esperti ad hoc dell'EMA e che avrebbe suscitato critiche in seno alla comunità scientifica. Inoltre, i risultati di tale studio non sarebbero più pertinenti.
- 141 Infatti, in primo luogo, i volumi di HES utilizzati nell'ambito di tale studio nonché nell'ambito degli studi VISEP e 6S sarebbero molto più importanti di quelli che sarebbero utilizzati nella prassi clinica attuale.
- 142 In secondo luogo, tali studi non rifletterebero più la prassi clinica attuale, in quanto la durata mediana del trattamento attuale, come seguito alle misure attuate nel 2013 e nel 2019, sarebbe molto breve e limitata a una sola prescrizione in quasi tutti i pazienti.
- 143 In terzo luogo, la nuova analisi dello studio CHEST era viziata, in particolare perché è stata condotta sostanzialmente dagli stessi autori dello studio originale, senza che i dati originali siano mai stati comunicati, come ha sottolineato il vice direttore del British Medical Journal, Peter

Doshi, nell'articolo fornito nell'appendice A.28 della replica. Lo studio di Kajdi et al., 2014, citato dal PRAC nel suo rapporto di valutazione del 2018, non riguarderebbe né lo studio CHEST né l'HES.

- 144 La Commissione, sostenuta dall'EMA, contesta tali argomenti.
- 145 In primo luogo, il Tribunale constata che la decisione impugnata si basa sulla considerazione secondo cui il rapporto rischio/beneficio dei medicinali interessati non è favorevole a causa dei rischi derivanti dall'uso al di fuori dell'AIC di detti medicinali. A tal riguardo, dalle conclusioni scientifiche sulle quali si fonda la decisione impugnata, e più in particolare dalla conclusione globale, risulta che il PRAC ha ritenuto che tale relazione non fosse più favorevole alla luce della gravità dei problemi di sicurezza e della percentuale di pazienti che presentavano controindicazioni, compresi i pazienti che si trovavano in uno stato critico, che presentavano un'insufficienza renale o soffrivano di sepsi che continuavano tuttavia ad essere esposti a rischi derivanti dall'uso di medicinali contenenti HES, ivi compreso un maggior rischio di mortalità. Ne risulta altresì che il PRAC riteneva che il rispetto delle MMR stabilite nel 2013 e nel 2018 fosse essenziale al fine di assicurare un rapporto rischio/beneficio favorevole per i medicinali interessati.
- 146 Il fatto che la decisione impugnata si basi sui rischi associati all'uso al di fuori dell'AIC, in particolare in pazienti con controindicazioni, è coerente con l'articolo 116, primo comma, della direttiva 2001/83, come modificata, come risulta dalle considerazioni esposte nei punti da 77 a 106 *supra*. Le argomentazioni delle ricorrenti secondo cui il rapporto beneficio/rischio dei medicinali in questione sarebbe favorevole se si prendesse in considerazione solo l'uso dei medicinali in conformità alla loro AIC sono quindi inoperanti (v., in tal senso, sentenza del 21 settembre 2000, EFMA/Consiglio, C-46/98 P, EU:C:2000:474, punto 38).
- 147 In secondo luogo, dev'essere respinto l'argomento secondo cui la Commissione non avrebbe sufficientemente distinto tra l'uso al di fuori dell'AIC in pazienti che presentano uno stato critico e l'uso al di fuori dell'AIC nell'ambito di altre indicazioni non associate a rischi per la sicurezza. Come osservato nel precedente punto 129, la PRAC ha espresso serie preoccupazioni, segnatamente, sull'alto tasso di non conformità alle controindicazioni. Peraltro, il PRAC ha constatato che, tenuto conto del fatto che era stato dimostrato un danno grave nei pazienti che presentavano una sepsi, un'insufficienza renale o uno stato critico, la percentuale significativa di utilizzo di soluzioni per perfusione a base di HES in tali popolazioni sollevava preoccupazioni importanti in materia di sanità pubblica.
- 148 In terzo luogo, per quanto riguarda i rischi per i pazienti affetti da sepsi, con insufficienza renale o in condizioni critiche, risulta dalle considerazioni esposte al punto 120 che questi sono stati stabiliti nel contesto delle consultazioni del 2012 e del 2013 sulla base di tre studi e due meta-analisi. Inoltre, come indicato al precedente punto 128, sono state esaminate anche le prove aggiuntive fornite dai titolari delle AIC in questione, tra cui nuovi studi. Secondo le conclusioni scientifiche sulle quali si fonda la decisione impugnata, questi ultimi non giustificavano neppure una conclusione sui benefici e sui rischi dei medicinali interessati diversa da quella stabilita.
- 149 Nessuno degli argomenti delle ricorrenti può rimettere in discussione tali conclusioni.

i) Sulla mancata segnalazione di effetti indesiderabili

- 150 Dal fascicolo risulta che il PRAC, nell'ambito della consultazione del 2018, ha esaminato e respinto l'argomento dei titolari delle AIC di cui trattasi relativo all'asserita assenza di segnalazioni di effetti indesiderabili per la sicurezza dei medicinali interessati. A tal riguardo, il PRAC ha constatato che tali dati erano particolarmente difficili da interpretare. Tenuto conto della natura dei medicinali interessati, del fatto che essi erano sul mercato da decenni, delle situazioni in cui sono utilizzati, vale a dire situazioni di emergenza in cui i pazienti sono trattati con multiterapie, e della possibilità che intercorra un lasso di tempo tra un'esposizione acuta all'HES e la comparsa di una carenza renale o di un decesso, il PRAC si aspettava un tasso considerevole di «sottosegnalazioni». Pertanto, tale comitato ha concluso che, tenuto conto dei limiti della dichiarazione spontanea, i rischi in questione erano stati accertati e confermati sulla base di dati provenienti dalla ECR e non di dichiarazioni spontanee.
- 151 Le ricorrenti deducono un unico argomento al riguardo. A loro avviso, occorrerebbe piuttosto attendersi una «segnalazione eccessiva», tenuto conto del fatto che i medicinali interessati sono utilizzati in situazioni in cui i pazienti sono trattati con multiterapie e a causa della diffusione di più comunicazioni dirette agli operatori sanitari.
- 152 Tale argomento non dimostra che i dati risultanti dalle dichiarazioni spontanee sono più affidabili degli ECR e delle meta-analisi su cui si basano le conclusioni scientifiche e non è idoneo a dimostrare che la decisione di stabilire i rischi sulla base degli ECR e delle meta-analisi piuttosto che sui dati risultanti dalle dichiarazioni spontanee fosse manifestamente erronea.

ii) Sull'affidabilità dello studio CHEST

- 153 Anzitutto, dal fascicolo risulta che il PRAC, nel suo rapporto di valutazione del 2018, ha esaminato le preoccupazioni relative allo svolgimento dello studio CHEST espresse da talune parti interessate. Il PRAC ha altresì indicato che, nella sua analisi precedente, aveva sottolineato i potenziali limiti di tale studio. Tuttavia, in questo stesso rapporto di valutazione, il PRAC ha concluso che, nell'analisi indipendente di tale studio condotta dal Duke Clinical Research Institute, erano state osservate differenze minori riguardo a taluni risultati secondari e terziari, ma che queste ultime non avevano avuto alcuna incidenza sulle conclusioni. Il PRAC ha ritenuto che questa nuova analisi fosse sufficientemente rassicurante e che confermasse i principali risultati dello studio CHEST.
- 154 A questo proposito, è certamente vero che, a pagina 26 del rapporto di valutazione del 2018, si afferma erroneamente che l'analisi condotta dal Duke Clinical Research Institute è stata effettuata da «Kajdi, M.E., et al.» nel «2014». Tuttavia, si tratta di un lapsus calami, come risulta in particolare dal riferimento agli autori e all'anno di pubblicazione «Patel, A., et al., 2017» che compare poi su questa stessa pagina e nell'elenco dei riferimenti di detta relazione.
- 155 Inoltre, la mera circostanza che lo studio CHEST sia stato criticato in seno alla comunità scientifica non è idonea a dimostrare che la valutazione del PRAC fondata sull'analisi summenzionata sia manifestamente erronea, in particolare in quanto essa prende in considerazione taluni limiti di tale studio.
- 156 Infine, le ricorrenti non sollevano alcun argomento che metta in discussione il contenuto di tale nuova analisi o della sua valutazione da parte del PRAC, ma si limitano a contestare l'indipendenza di tale analisi. Tuttavia, dall'articolo di Doshi fornito nell'allegato A.28 della

replica, sul quale si basano le ricorrenti, risulta che solo tre degli otto autori dell'analisi indipendente avevano partecipato anche allo studio CHEST e che, secondo il New England Journal of Medicine, che ha pubblicato l'analisi, tali autori dello studio CHEST sarebbero stati coinvolti nella nuova analisi indipendente di tale studio unicamente al fine di confermare che i dati erano stati correttamente ricevuti e che gli elementi di dati erano stati correttamente identificati. In tali circostanze, le ricorrenti non hanno dimostrato che il PRAC non poteva fondarsi sull'analisi in questione.

157 Pertanto, occorre respingere gli argomenti delle ricorrenti relativi all'affidabilità dello studio CHEST.

iii) Sull'assenza di dati fondati sulla posologia rivista

158 L'argomento delle ricorrenti secondo cui i risultati dello studio CHEST nonché quelli degli studi VISEP e 6S non sono più pertinenti in quanto non rifletterebero più la prassi clinica attuale relativa alla posologia deve essere respinto. Infatti, nel 2013 è stato deciso, in particolare sulla base di tali studi, che taluni pazienti non dovevano ricevere alcun trattamento con i medicinali interessati. Peraltro, all'epoca le ricorrenti non hanno contestato tale decisione. Pertanto, esse non possono rimettere in discussione tale decisione nell'ambito del nuovo procedimento sfociato nell'adozione della decisione impugnata.

159 È vero che spetta alla Commissione stabilire che le condizioni per la sospensione delle AIC in questione, stabilite dall'articolo 116 della direttiva 2001/83, sono state soddisfatte. (v., in tal senso, sentenza del 7 marzo 2013, Acino/Commissione, T-539/10, non pubblicata, EU:T:2013:110, punto 79) e che l'adozione di una decisione di sospensione delle AIC è giustificata solo se tale decisione è supportata da dati scientifici o medici oggettivi e nuovi (v. sentenza del 19 settembre 2019, GE HESlthcare/Commissione, T-783/17, EU:T:2019:624, punto 49 e giurisprudenza ivi citata). Tuttavia, tale circostanza non significa che la Commissione non sia autorizzata a utilizzare dati che sono stati utilizzati in procedimenti precedenti per suffragare le stesse conclusioni. Nel caso di specie, la Commissione non si è discostata dalle precedenti conclusioni relative ai rischi accertati adottate in tali procedimenti. Per contro, la decisione impugnata è fondata sulla nuova conclusione secondo cui le MMR non sono sufficientemente efficaci per rendere il rapporto rischio/beneficio favorevole. A tal riguardo, la Commissione si è basata su nuovi dati, ossia quelli risultanti dall'ultimo studio sull'uso del medicinale relativo all'efficacia delle MMR.

160 Di conseguenza, si deve constatare che la Commissione ha potuto legittimamente basarsi, nella decisione impugnata, su taluni risultati e su talune conclusioni dei procedimenti precedenti.

iv) Sugli studi PHOENICS e TETHYS

161 Gli studi PHOENICS e TETHYS, le cui relazioni sono state fornite dalle ricorrenti negli allegati A.29 e A.30 alle loro osservazioni sulle memorie di intervento presentate dall'Irlanda e dall'EMA, depositate presso la cancelleria del Tribunale il 15 marzo 2023, sono state completate, rispettivamente, il 6 luglio 2022 e il 25 giugno 2022. Le relazioni presentate risalgono, rispettivamente, al 16 febbraio 2023 e al 17 febbraio 2023.

- 162 Secondo la giurisprudenza, nell'ambito di un ricorso di annullamento fondato sull'articolo 263 TFUE, la legittimità degli atti dell'Unione contestati deve essere valutata in funzione degli elementi di fatto e di diritto esistenti alla data in cui tali atti sono stati adottati (sentenza del 20 settembre 2019, *PlasticsEurope/ECHA*, T-636/17, EU:T:2019:639, punto 217).
- 163 Orbene, le relazioni degli studi PHOENICS e TETHYS non erano disponibili al momento dell'adozione della decisione impugnata, vale a dire il 24 maggio 2022, e non potevano quindi essere prese in considerazione dalla Commissione.
- 164 Di conseguenza, gli argomenti delle ricorrenti relativi a questi due studi sono inconferenti nell'ambito della presente controversia.

2) *Sulla necessità medica e sui trattamenti alternativi*

- 165 Le ricorrenti sostengono che i trattamenti alternativi ai medicinali interessati sono meno valutati, potenzialmente meno sicuri e non soddisfano le esigenze mediche esistenti. Le conclusioni scientifiche non ne terrebbero conto. L'HES sarebbe sicuro e migliore dei cristalloidi, come dimostrato dallo studio di Chappell et al. 2021, i cui estratti sono riportati nell'allegato A.25 della richiesta. L'uso eccessivo di cristalloidi sarebbe associato a maggiori rischi per la salute dei pazienti. Inoltre, i colloidi sintetici alternativi sarebbero stati oggetto di meno studi rispetto all'HES e non sarebbero probabilmente migliori alternative.
- 166 La Commissione contesta detti argomenti.
- 167 A tal riguardo, dal fascicolo risulta che il PRAC, nell'ambito della consultazione del 2018, ai sensi dell'articolo 107 decies della direttiva 2001/83, come modificata, ha esaminato e discusso la questione se la sospensione delle AIC dei medicinali di cui trattasi darebbe luogo a un'esigenza medica non soddisfatta. Il PRAC ha preso in considerazione, in particolare, le informazioni presentate dagli Stati membri e dal Regno di Norvegia nonché i pareri dei titolari delle AIC dei medicinali interessati.
- 168 Il PRAC ha esaminato più in particolare gli argomenti sollevati da otto Stati membri secondo i quali la sospensione delle AIC dei medicinali interessati avrebbe potuto avere un impatto sulle pratiche cliniche nazionali, dal momento che i medicinali interessati rispondevano in quel momento ad un'esigenza medica sul loro territorio. A tal riguardo, il PRAC ha esaminato e respinto, in particolare, l'argomento secondo cui l'uso dei medicinali di cui trattasi potrebbe essere pertinente per i pazienti che presentano un aumento del rischio di sovraccarico di liquidi e di edema tissutale, dato l'effetto di risparmio di volume dichiarato.
- 169 Il PRAC ha inoltre esaminato le argomentazioni avanzate da sei Stati membri, secondo cui il rapporto rischio/beneficio delle alternative ai medicinali in questione non era migliore. A tale riguardo, esso ha constatato che tale affermazione non era suffragata da dati pertinenti. Il PRAC ha esaminato in particolare due studi, vale a dire lo studio Ripollés et al., 2016 e lo studio Ertmer et al., 2018, presentati da uno Stato membro. Esso ha concluso che l'eventualità che un'esigenza medica non fosse soddisfatta in caso di sospensione delle AIC dei medicinali interessati non era dimostrata.
- 170 Inoltre, come osservato al punto 128 *supra*, dalle conclusioni scientifiche su cui si basa la decisione impugnata risulta che il PRAC ha preso in considerazione ulteriori prove fornite dai titolari delle AIC in questione, in particolare gli studi di Gupta, 2021, Suzuki, 2020, Kwak, 2018, Nizar, 2020,

Mahrouse, 2021, e Lee, 2021, in cui le soluzioni contenenti HES sono state confrontate con albumina o cristalloidi. Per quanto riguarda, più in particolare, la meta-analisi della Chappell del 2021 sulla quale le ricorrenti si basano a sostegno della loro argomentazione, il PRAC ha constatato di aver già valutato la maggior parte delle sperimentazioni cliniche che confrontavano soluzioni contenenti HES con cristalloidi in tale meta-analisi, che erano state pubblicate prima della consultazione del 2017. A suo avviso, i quattro articoli pubblicati dopo il 2018 non hanno individuato un rischio maggiore di tossicità renale nei pazienti trattati con prodotti contenenti il 6% di HES. Come già osservato *supra* al punto 128, il PRAC ha concluso che tali dati non mettevano in discussione i benefici e i rischi dei medicinali in questione così come stabiliti e che non contenevano informazioni significative relative a un potenziale cambiamento del loro profilo di sicurezza.

- 171 Infine, dalle conclusioni scientifiche sulle quali si fonda la decisione impugnata risulta altresì che il CMDh ha esaminato e respinto taluni contributi di terzi, ricevuti dopo l'adozione della raccomandazione del PRAC, relativi in particolare al profilo di sicurezza e alla pertinenza dei medicinali interessati tra le opzioni terapeutiche per il trattamento dell'ipovolemia. Così, come fatto valere dalla Commissione, senza essere contraddetta sul punto dalle ricorrenti, in tali contributi i terzi affermavano che i prodotti contenenti HES presentavano un miglior rapporto rischio/beneficio e una migliore disponibilità dei trattamenti sostitutivi.
- 172 Come indicato nelle conclusioni scientifiche sulle quali si fonda la decisione impugnata, il CMDh ha concluso che tali osservazioni non incidevano sulle conclusioni globali e sulla raccomandazione del PRAC.
- 173 Le ricorrenti si limitano a far valere un'altra opinione relativa all'esigenza medica e alle cure alternative, facendo riferimento, ai punti 59 e 60 del ricorso, ad un certo numero di pubblicazioni a sostegno del loro argomento. Tuttavia, la loro argomentazione nel ricorso resta generica e non fa riferimento alle considerazioni dettagliate del PRAC e del CMDh, e le ricorrenti non spiegano in quale misura tali considerazioni sarebbero manifestamente errate.
- 174 Di conseguenza, il loro argomento secondo cui le alternative ai medicinali interessati non presentano un miglior rapporto rischio/beneficio e secondo cui le conclusioni scientifiche sulle quali si fonda la decisione impugnata non ne tengono conto non può essere accolto.

3) *Sull'efficacia degli MMR*

- 175 In primo luogo, le ricorrenti sostengono che lo studio sull'uso del medicinale valutato nel 2022 mostra che la posologia rivista è rispettata quasi al 100%. Inoltre, tale studio tenderebbe ad indicare che le controindicazioni sono rispettate dalla grande maggioranza degli operatori sanitari che hanno partecipato allo studio, ad eccezione di due istituti in Italia che avrebbero da allora perso il loro accreditamento per utilizzare i medicinali di cui trattasi. Sembrerebbe che, nella maggior parte dei paesi, le prescrizioni dei medicinali interessati effettuate nonostante una controindicazione siano eccezioni e non la regola. Secondo le ricorrenti, un siffatto uso al di fuori dell'AIC non può essere estrapolato con riguardo ad altri paesi che non hanno partecipato allo studio sull'uso del medicinale valutato nel 2022. Inoltre, le conclusioni scientifiche mostrerebbero che il tasso più elevato di inosservanza, vale a dire quello constatato in Belgio, era principalmente legato all'utilizzo di basse dosi in caso di parto cesareo che non sarebbe associato a un rischio particolare per i pazienti, ma che avrebbe dei benefici, come testimonierebbero vari studi e pubblicazioni, nonché l'orientamento S 3 «[t] erapia di volume intravascolare nell'adulto» adottata da quattordici società tedesche.

- 176 In secondo luogo, le ricorrenti fanno valere che l'efficacia delle MMR è confermata dal fatto che il numero totale di unità di medicinali venduti sarebbe significativamente diminuito.
- 177 In terzo luogo, le ricorrenti fanno valere che l'inosservanza delle MMR non dovrebbe essere presa in considerazione, dal momento che esse non ne sarebbero responsabili e che il diritto dell'Unione non si applicherebbe.
- 178 La Commissione, sostenuta dall'EMA, contesta tali argomenti.

i) Sulla rappresentatività del campione preso in considerazione nell'ambito dello studio sull'utilizzazione del medicinale valutato nel 2022

- 179 Gli studi come quello sull'uso del medicinale di cui trattasi sono realizzati automaticamente su un campione rappresentativo della popolazione bersaglio, come fa giustamente valere l'EMA.
- 180 Trentadue ospedali situati in nove Stati membri, vale a dire il Belgio, la Repubblica ceca, la Francia, la Germania, l'Ungheria, l'Italia, la Polonia, la Spagna e i Paesi Bassi, hanno partecipato a tale studio sull'utilizzazione del medicinale.
- 181 Tale campione composto da questi nove Stati membri è stato proposto dalle ricorrenti stesse, come risulta dal protocollo dello studio. Le conclusioni scientifiche sulle quali si fonda la decisione impugnata evidenziano che il PRAC ha esaminato la rappresentatività di tale campione, che esso ha ritenuto che esso rappresentasse una ripartizione diffusa nell'Unione e che la rappresentatività del campione era stata confermata dal fatto che l'esclusione dal sito con il maggior numero di pazienti, in un'analisi di sensibilità post hoc, non aveva avuto un effetto rilevante sui risultati globali. Il PRAC ha concluso che lo studio sull'uso del medicinale valutato nel 2022 era rappresentativo del suo uso clinico principale nell'Unione.
- 182 Il solo fatto che i tassi di inosservanza delle informazioni sul prodotto, anche per quanto riguarda le controindicazioni, variassero significativamente tra i diversi siti nei diversi Stati membri non è idoneo a dimostrare che il campione non era rappresentativo o che avrebbe dovuto essere scelto un campione più ampio.
- 183 Poiché le ricorrenti non hanno sollevato altri argomenti al riguardo, non occorre rimettere in discussione la conclusione, contenuta nelle conclusioni scientifiche sulle quali si fonda la decisione impugnata, secondo la quale il campione preso in considerazione nell'ambito dello studio sull'uso del medicinale valutato nel 2022 era rappresentativo.

ii) Sull'assenza di MMR efficaci

- 184 Per quanto riguarda il rispetto delle MMR istituite e l'assenza di MMR efficaci per far fronte ai rischi constatati, dal punto 2 della decisione impugnata risulta che il PRAC ha concluso che il mancato rispetto delle informazioni sul prodotto persisteva, nonostante le importanti MMR supplementari attuate in esito alla procedura di consultazione conclusa nel 2018. Peraltro, dal punto 3 della decisione impugnata risulta che esso ha altresì concluso per l'assenza, al momento dell'adozione della decisione impugnata, di MMR in grado di migliorare tale situazione in modo efficace. Quest'ultima constatazione riguarda sia le MMR esistenti che le MMR supplementari proposte.

- 185 Il PRAC ha esaminato, in particolare, diverse MMR supplementari proposte, vale a dire una modifica delle informazioni sul prodotto e del programma di accesso controllato al fine di fornire prodotti contenenti HES solo agli ospedali accreditati e agli operatori sanitari formati per l'uso sicuro dei prodotti, una lettera d'impegno, una revisione del materiale formativo, una nuova certificazione annuale e test post-formazione obbligatori per gli operatori sanitari, una nuova certificazione annuale degli ospedali, una maggiore comunicazione da parte dei titolari delle AIC ai professionisti sanitari, nonché una fornitura dei medicinali interessati in quattro Stati membri limitata ai soli ospedali in possesso di un tasso di inosservanza inferiore al 20% sulla base delle informazioni relative all'indicazione e alle controindicazioni da inserire in una banca dati relativa a ciascun paziente trattato.
- 186 A tal riguardo, il PRAC ha constatato che dalle informazioni ottenute nel corso del presente procedimento di consultazione risultava che il mancato rispetto delle informazioni sul prodotto non era soltanto dovuto a una mancanza di sensibilizzazione alle MMR, il che rendeva, a suo avviso, probabilmente inefficaci l'attuazione di talune MMR proposte, quali la comunicazione e la formazione. Il PRAC ha inoltre ritenuto che una maggiore complessità potrebbe persino avere il risultato opposto, vale a dire una minore osservanza delle informazioni sul prodotto. Secondo il PRAC, a causa della nuova prevista riduzione del numero di siti accreditati e dell'interesse limitato dei siti a partecipare agli studi sull'uso dei medicinali, la realizzazione di un altro studio per misurare il rispetto delle ulteriori MMR rivedute proposte poteva non fornire risultati significativi, il che impedirebbe di misurare se i futuri pazienti sarebbero stati trattati conformemente a quanto indicato nelle informazioni sul prodotto.
- 187 Nessuno degli argomenti delle ricorrenti è idoneo a dimostrare un errore manifesto di valutazione commesso dalla Commissione.
- 188 In primo luogo, occorre respingere, per le ragioni esposte ai precedenti punti da 79 a 105, l'argomento delle ricorrenti secondo cui la Commissione non avrebbe dovuto prendere in considerazione il mancato rispetto delle MMR in atto al momento dell'adozione della decisione impugnata, in quanto esse non ne sarebbero responsabili e il diritto dell'Unione non sarebbe applicabile.
- 189 In secondo luogo, per quanto riguarda l'argomento delle ricorrenti secondo cui l'efficacia delle MMR esistenti al momento dell'adozione della decisione impugnata è confermata dal fatto che il numero totale di unità di medicinali venduti era diminuito significativamente, occorre constatare che dalle conclusioni scientifiche sulle quali si fonda la decisione impugnata risulta che il PRAC ha preso in considerazione la diminuzione delle vendite dei medicinali interessati nello spazio economico europeo. A tal riguardo, il PRAC ha considerato che dalle cifre delle vendite risultava che, nonostante tale diminuzione, un numero considerevole di pazienti era sempre esposto ai medicinali interessati, anche tenuto conto del fatto che la posologia ridotta era, in generale, rispettata e, di conseguenza, che le quantità utilizzate dai pazienti erano ridotte. Secondo il PRAC, tale circostanza suscitava preoccupazioni in considerazione degli elevati tassi di inosservanza delle restrizioni fondamentali, quali l'indicazione e le controindicazioni. Le ricorrenti non deducono alcun argomento idoneo a rimettere in discussione tali considerazioni.
- 190 In terzo luogo, risulta certamente dal fascicolo che l'ultimo studio sull'uso del medicinale aveva mostrato una diminuzione, qualificata come «considerevole» nel detto studio, dei tassi di mancato rispetto delle informazioni sul prodotto e, in particolare, della percentuale di mancato

rispetto delle controindicazioni. Tuttavia, dalle conclusioni scientifiche sulle quali si fonda la decisione impugnata risulta che, in particolare, il tasso di inosservanza delle controindicazioni è stato considerato sempre troppo elevato.

- 191 A tale riguardo, le conclusioni scientifiche sottolineano che il livello di non conformità dovrebbe essere proporzionale ai rischi accertati. Orbene, tenuto conto della gravità del danno dimostrato nei pazienti che presentano una sepsi, un'insufficienza renale o uno stato critico, la mera circostanza che il tasso di inosservanza delle controindicazioni si sia evoluto in modo positivo non è sufficiente a privare di plausibilità la valutazione secondo cui la percentuale significativa di utilizzo di soluzioni per perfusione a base di HES in tali popolazioni sollevava sempre importanti preoccupazioni in materia di sanità pubblica.
- 192 Tenuto conto delle considerazioni esposte nei punti 116 e seguenti, e più in particolare dell'importanza dell'obiettivo perseguito, vale a dire la salvaguardia della salute pubblica, nonché della gravità dei rischi accertati, che includono un rischio significativo di morte, tale valutazione non è manifestamente errata. Inoltre, il giudice dell'Unione non è legittimato a rimettere in discussione una siffatta valutazione stabilendo esso stesso un tasso di inosservanza delle controindicazioni che sarebbe, a suo avviso, ancora accettabile alla luce dei rischi per la sanità pubblica.
- 193 In quarto luogo, per quanto riguarda le MMR supplementari proposte, ai sensi dell'articolo 104, paragrafo 2, primo comma, della direttiva 2001/83, come modificata dalla direttiva 2010/84, i titolari di AIC ricorrono al sistema di farmacovigilanza per procedere alla valutazione scientifica di tutte le informazioni, per esaminare le opzioni che consentono di prevenire i rischi o di ridurle al minimo e, se necessario, per adottare misure appropriate.
- 194 Ne consegue che spettava alle ricorrenti proporre MMR supplementari efficaci al fine di rispondere ai rischi constatati e, in particolare, ai rischi per la salute pubblica derivanti dall'uso dei medicinali di cui trattasi nei pazienti che presentano controindicazioni.
- 195 Le ricorrenti non sollevano alcun argomento in grado di mettere in discussione la considerazione secondo cui l'inosservanza delle informazioni sul prodotto non era dovuta a una mancanza di conoscenza da parte degli operatori sanitari e, di conseguenza, la conclusione che MMR aggiuntive, consistenti in una maggiore formazione, probabilmente non sarebbero state efficaci (v. *supra*, punto 186).
- 196 Inoltre, per quanto riguarda più in particolare la MMR proposta dalle ricorrenti in occasione di una spiegazione orale del 7 febbraio 2022, ossia quella di fornire i medicinali interessati in quattro Stati membri ai soli ospedali in possesso di un tasso di inosservanza inferiore al 20% sulla base delle informazioni relative all'indicazione e alle controindicazioni da inserire in una banca dati relativa a ciascun paziente trattato, dalle conclusioni scientifiche sulle quali si fonda la decisione impugnata risulta che i titolari delle AIC non avevano presentato una valutazione della sua fattibilità tecnica. Secondo tali conclusioni, il PRAC manteneva i suoi dubbi quanto all'impatto potenziale di tale MMR sulla riduzione dei rischi, sulla sua fattibilità e sul fatto che tale MMR avrebbe comportato un onere amministrativo aggiuntivo nelle circostanze della pratica clinica in cui le decisioni devono essere adottate rapidamente.

- 197 Alla luce del fatto che spettava alle ricorrenti proporre MMR supplementari che potessero essere efficaci al fine di far fronte ai rischi constatati, la Commissione non è incorsa in un errore manifesto di valutazione nell'adottare la decisione impugnata senza attendere, ancora una volta, i risultati di un ulteriore tentativo di attuare MMR addizionali fondate su un approccio simile a quello delle MMR già in atto.
- 198 Di conseguenza, la seconda parte del primo motivo e, pertanto, il primo e il secondo motivo sono respinti in toto.

3. Sul terzo motivo, attinente a una violazione del principio di proporzionalità

- 199 Le ricorrenti sostengono che l'atto impugnato viola il principio di proporzionalità.
- 200 In primo luogo, esse fanno valere che la sospensione delle AIC dei medicinali di cui trattasi non contribuisce alla sicurezza del paziente, ma ha l'effetto opposto. I medicinali alternativi non presenterebbero un miglior rapporto rischio/beneficio alla luce dei dati scientifici disponibili. Gli orientamenti relativi all'uso di medicinali contenenti HES, al pari di quelli forniti nell'allegato A.19 del ricorso, fornirebbero indicazioni sull'uso sicuro di tali medicinali e confermerebbero il loro valore terapeutico. L'HES sarebbe sicuro e presenterebbe dei vantaggi rispetto ai cristalloidi e ai colloidali sintetici alternativi che sarebbero stati oggetto di meno studi rispetto all'HES e probabilmente non sarebbero migliori alternative.
- 201 In secondo luogo, le ricorrenti sostengono che la decisione impugnata è sproporzionata in quanto potrebbe essere sufficientemente ed effettivamente posto rimedio all'inosservanza constatata dei termini delle AIC adottando MMR supplementari, come quelle che esse hanno proposto nel corso del procedimento. Tali misure sarebbero state concepite allo scopo di dissuadere gli operatori sanitari dall'utilizzare i medicinali di cui trattasi al di fuori dell'AIC e affinché qualsiasi istituto sanitario che non rispetta le MMR non ne sia più rifornito. L'argomento secondo cui l'inosservanza delle restrizioni risulterebbe dalla scelta deliberata dei professionisti sanitari non consentirebbe di respingere l'adozione di tali misure, dal momento che qualsiasi uso al di fuori dell'AIC rientrerebbe nella responsabilità di tali professionisti. Le ricorrenti sottolineano che, nel caso di specie, l'uso al di fuori dell'AIC in controindicazione è nettamente diminuito a causa di una comunicazione diretta ai professionisti sanitari, di una formazione e di una sorveglianza.
- 202 In terzo luogo, le ricorrenti sostengono che la sospensione è sproporzionata e inadeguata in quanto avrebbe reso obsoleti gli studi PHOENICS e TETHYS che erano in corso. A loro avviso, occorre attendere, in assenza di segnalazioni di effetti indesiderabili, i risultati di tali studi che avrebbero avuto lo scopo di mettere in luce nuovi elementi di valutazione riguardanti la sicurezza e l'uso effettivo del prodotto.
- 203 In quarto luogo, le ricorrenti fanno valere che la sospensione disposta a livello dell'Unione è sproporzionata in quanto, secondo le stesse conclusioni del PRAC, non vi sarebbe alcun utilizzo al di fuori dell'AIC a livello dell'Unione nei pazienti che soffrono di sepsi o che si trovano in uno stato critico. La violazione osservata in uno Stato membro non potrebbe essere estrapolata con riguardo ad altri Stati membri, dal momento che le constatazioni effettuate nei nove Stati membri selezionati divergerebbero sensibilmente.
- 204 La Commissione, sostenuta dall'Irlanda e dall'EMA, chiede il rigetto del terzo motivo.

- 205 Il principio di proporzionalità è riconosciuto da una giurisprudenza costante come parte dei principi generali del diritto dell'Unione. In forza di tale principio, gli atti delle istituzioni dell'Unione non devono superare il limite di ciò che è idoneo e necessario per il conseguimento degli scopi legittimamente perseguiti dalla misura di cui trattasi, fermo restando che, qualora sia possibile una scelta tra più misure appropriate, si deve ricorrere alla misura meno restrittiva e che gli inconvenienti causati non devono essere sproporzionati rispetto agli scopi perseguiti (sentenze del 13 novembre 1990, Fedesa e a., C-331/88, EU:C:1990:391, punto 13; del 5 maggio 1998, Regno Unito/Commissione, C-180/96, EU:C:1998:192, punto 96, e dell'11 dicembre 2014, PP Nature-Balance Lizenz/Commissione, T-189/13, non pubblicata, EU:T:2014:1056, punto 111).
- 206 Per quanto riguarda il controllo giurisdizionale di tali condizioni nel caso di specie, occorre ricordare che, secondo giurisprudenza consolidata, le decisioni relative all'applicazione dei criteri dell'efficacia, della sicurezza e della qualità di un medicinale sono il risultato di valutazioni complesse rientranti nella sfera medico-farmacologica, che sono oggetto di un sindacato giurisdizionale ristretto. Quando un'istituzione dell'Unione è chiamata a svolgere valutazioni complesse, infatti, dispone di un ampio potere discrezionale, il cui esercizio è soggetto a un controllo giurisdizionale limitato ad accertare se la misura in questione sia viziata da un errore manifesto o da uno sviamento di potere o se l'autorità competente abbia manifestamente oltrepassato i limiti del suo potere discrezionale (v., in tal senso, sentenza del 23 settembre 2020, BASF/Commissione, T-472/19, non pubblicata, EU:T:2020:432, punto 109 e giurisprudenza ivi citata).
- 207 Nel valutare il rispetto del principio di proporzionalità nel settore della sanità pubblica, occorre tenere conto del fatto che la salute e la vita umana sono al primo posto tra i beni e gli interessi tutelati dal Trattato FUE (v. sentenza del 19 dicembre 2019, Vanda Pharmaceuticals/Commissione, T-211/18, EU:T:2019:892, punto 154 e giurisprudenza ivi citata).
- 208 Il Tribunale ha inoltre statuito che, considerando il carattere esclusivo dei criteri di sicurezza, efficacia e qualità sanciti nell'ambito del sistema di armonizzazione del rilascio e della gestione delle AIC di medicinali dell'Unione, è unicamente in riferimento a tali criteri che si doveva valutare il carattere proporzionato di un provvedimento di sospensione o di revoca di un'AIC. Ne consegue che gli interessi rilevanti nell'ambito del controllo di proporzionalità coincidono con gli interessi connessi alla tutela della salute pubblica, presi in considerazione in sede di applicazione della normativa pertinente (v. sentenza del 19 dicembre 2019, Vanda Pharmaceuticals/Commissione, T-211/18, EU:T:2019:892, punto 155 e giurisprudenza ivi citata).

a) Sull'obiettivo perseguito dalla decisione impugnata

- 209 Per quanto riguarda, anzitutto, l'obiettivo della decisione impugnata, dal punto 3 di quest'ultima risulta che essa è stata adottata dalla Commissione al fine di far fronte a rischi significativi per la salute pubblica. Tale obiettivo è conforme all'obiettivo essenziale della direttiva 2001/83, quale risulta dal suo considerando 2.
- 210 L'argomento delle ricorrenti secondo cui la decisione impugnata non contribuisce alla sicurezza del paziente, visto il valore terapeutico dei medicinali interessati e considerato il fatto che il rapporto rischio/beneficio dei medicinali alternativi non sarebbe migliore, non rimette in discussione tale conclusione. Infatti, la sospensione delle AIC di cui trattasi contribuisce

effettivamente a garantire la tutela della sanità pubblica, in particolare in quanto impedisce che i pazienti che presentano talune controindicazioni siano trattati con tali medicinali e incorrano in gravi rischi per la loro salute, ivi compreso un rischio di mortalità.

b) Sull'esistenza di misure meno restrittive

211 Inoltre, alla luce dell'argomento dedotto dalle ricorrenti, è necessario esaminare se, nel caso di specie, esistesse o meno un'altra misura appropriata, ma meno restrittiva.

1) Sull'adozione di MMR supplementari

212 Le ricorrenti ritengono che si potrebbe porre sufficientemente ed effettivamente rimedio ai rischi in questione e, più in particolare, al rischio di mancato rispetto delle controindicazioni, mediante l'adozione di MMR supplementari.

213 In primo luogo, l'articolo 116, primo comma, della direttiva 2001/83, come modificata, prevede tre possibilità per un'autorità competente qualora constati che il rapporto rischio/beneficio di un medicinale non è favorevole. In una situazione del genere, l'autorità competente può sospendere, revocare o modificare l'AIC di cui trattasi. Prevedendo queste tre opzioni di diversa intensità, il legislatore dell'Unione ha tenuto conto del principio di proporzionalità.

214 Pertanto, l'autorità competente deve ricorrere, in un primo tempo, alla modifica dell'AIC che costituisce la misura meno restrittiva tra quelle previste dall'articolo 116, primo comma, della direttiva 2001/83, come modificata, a condizione, tuttavia, che tale modifica costituisca una misura appropriata.

215 In secondo luogo, eventuali misure meno restrittive rispetto a quella adottata possono essere prese in considerazione nel contesto del controllo di proporzionalità solo se esse sono parimenti idonee a raggiungere l'obiettivo perseguito dall'atto impugnato adottato dall'istituzione dell'Unione (v., in tal senso, sentenze del 14 dicembre 2004, *Arnold André*, C-434/02, EU:C:2004:800, punto 55; del 14 dicembre 2004, *Swedish Match*, C-210/03, EU:C:2004:802, punto 56, e del 4 maggio 2016, *Philip Morris Brands e a.*, C-547/14, EU:C:2016:325, punto 180).

216 Orbene, si è già osservato, ai punti 184 e seguenti, che le conclusioni relative all'assenza di ulteriori MMR efficaci non sono viziate da alcun errore manifesto di valutazione. Di conseguenza, neppure l'argomento delle ricorrenti secondo cui si potrebbe rimediare sufficientemente ed effettivamente all'inosservanza constatata mediante l'adozione di MMR supplementari può essere accolto nell'ambito del motivo vertente su una violazione del principio di proporzionalità.

2) Sugli studi PHOENICS e TETHYS

217 Nel caso di specie, la decisione impugnata prevede esplicitamente, nel suo allegato III, la possibilità per i titolari delle AIC dei medicinali interessati di fornire prove solide che dimostrino un rapporto rischio/beneficio favorevole tra una popolazione di pazienti clinicamente rilevante, al fine di revocare la sospensione. Di conseguenza, come osservato al precedente punto 66, se i dati dei due studi PHOENICS e TETHYS dovessero risultare tali da rendere favorevole il rapporto beneficio/rischio dei medicinali in questione, i richiedenti potranno presentarli al fine di ottenere la revoca della sospensione. Inoltre, dai precedenti punti 125 e 126 risulta che la realizzazione di tali studi era una condizione per il mantenimento dell'AIC e che i loro risultati finali avrebbero

dovuto essere disponibili alla fine del 2016. Ciò premesso, non si può contestare alla Commissione di aver violato il principio di proporzionalità adottando la decisione impugnata senza attendere che i risultati di tali studi fossero disponibili. Se una siffatta censura fosse accolta, sarebbe infatti sufficiente per ogni titolare di AIC differire la realizzazione di uno studio sulla sicurezza che condiziona il mantenimento in commercio di un medicinale al fine di far constatare e, se del caso, sanzionare la mancata disponibilità dei risultati di un siffatto studio.

218 Di conseguenza, gli argomenti delle ricorrenti secondo i quali la decisione impugnata è sproporzionata e inadeguata per il fatto che è stata adottata prima che i risultati degli studi PHOENICS e TETHYS fossero disponibili sono infondati.

c) Sull'esistenza di inconvenienti sproporzionati rispetto agli scopi perseguiti

219 Infine, occorre esaminare, alla luce degli argomenti dedotti dalle ricorrenti, se la decisione impugnata provochi inconvenienti sproporzionati rispetto agli scopi perseguiti.

1) Sulla sospensione delle AIC dei medicinali di cui trattasi a livello dell'Unione

220 Per quanto riguarda l'argomento delle ricorrenti secondo cui la sospensione delle AIC dei medicinali di cui trattasi a livello dell'Unione è sproporzionata in quanto non vi sarebbe un utilizzo al di fuori dell'AIC a livello dell'Unione nei pazienti che soffrono di sepsi o che si trovano in uno stato critico, il Tribunale constata quanto segue.

221 Come risulta dalle considerazioni esposte *supra* ai punti 179 e seguenti, nelle conclusioni scientifiche su cui si basa la decisione impugnata si è concluso, senza commettere un errore manifesto di valutazione, che il campione preso in considerazione nello studio sull'uso del medicinale valutato nel 2022 era rappresentativo dell'Unione. Tale conclusione implica che esso era rappresentativo di tutti gli Stati membri, compresi quelli in cui nessun sito aveva partecipato a tale studio e quelli nei quali i dati risultanti da tale studio dimostravano tassi di inosservanza delle informazioni sul prodotto, in particolare delle controindicazioni, considerevolmente meno elevati che in altri Stati.

222 La mera circostanza che, secondo tale studio, i tassi di inosservanza delle informazioni sul prodotto, in particolare delle controindicazioni, variassero a seconda dei diversi siti nei diversi Stati membri che avevano partecipato allo studio sull'uso del medicinale valutato nel 2022, non impediva quindi alla Commissione di adottare una misura a livello dell'Unione.

223 Di conseguenza, l'argomento delle ricorrenti secondo cui la decisione impugnata è sproporzionata in quanto i medicinali di cui trattasi non sarebbero utilizzati a livello dell'Unione nei pazienti che soffrono di sepsi o che si trovano in stato critico deve essere respinto.

2) Sui benefici dei medicinali interessati

224 La decisione impugnata non comporta neppure inconvenienti sproporzionati rispetto agli scopi perseguiti, derivanti dal fatto che la sospensione delle AIC dei medicinali interessati impedisce altresì la loro utilizzazione nei pazienti che non presentano controindicazioni. Infatti, dalle considerazioni svolte nell'ambito dell'esame della seconda parte del primo motivo risulta che la

decisione impugnata non è viziata da un errore manifesto di valutazione né relativo alla conclusione che il rapporto rischio/beneficio dei medicinali interessati non è più favorevole, né, relativo, in caso di sospensione delle AIC, ad un asserito bisogno medico non soddisfatto.

225 Di conseguenza, neppure l'argomento delle ricorrenti relativo al valore terapeutico dei medicinali interessati può essere accolto nell'ambito del motivo vertente sulla violazione del principio di proporzionalità.

3) *Sulla possibilità di revocare la sospensione*

226 Neppure l'argomento delle ricorrenti, sollevato nell'ambito del quarto motivo, secondo cui la decisione impugnata disporrebbe de facto una revoca delle AIC può essere accolto nell'ambito del terzo motivo.

227 Come rilevato ai punti 60 e 61, tale argomento si basa sull'erroneo presupposto che le condizioni per la revoca della sospensione previste dall'allegato III della decisione impugnata non potrebbero mai essere soddisfatte. In realtà, tali condizioni sono formulate in modo ampio e aperto al fine di consentire alle ricorrenti di fornire tutti gli elementi di prova idonei a dimostrare un rapporto rischio/beneficio favorevole per i medicinali interessati.

4) *Sulla possibilità di rinviare l'attuazione della sospensione delle AIC*

228 Neppure la possibilità, prevista all'articolo 3 della decisione impugnata, di rinviare provvisoriamente la sospensione delle AIC di cui trattasi dimostra l'esistenza di uno squilibrio tra gli inconvenienti connessi alla sospensione delle AIC e i suoi obiettivi.

229 In primo luogo, questa possibilità rimane soggetta a determinate condizioni volte, segnatamente, a proteggere i pazienti e a garantire il rispetto della MMR (v. *supra*, punto 62). Pertanto, i rischi per la sanità pubblica derivanti dall'uso dei medicinali al di fuori dell'AIC, segnatamente nei pazienti che presentano controindicazioni, sono, per quanto possibile, minimizzati.

230 In secondo luogo, tale possibilità è espressione del principio di proporzionalità, in quanto consente un rinvio negli Stati membri in cui un periodo transitorio è ancora ritenuto necessario, tenuto conto di considerazioni di sanità pubblica specifiche dello Stato membro interessato.

231 Da tutto quanto precede risulta che l'insieme degli argomenti sollevati dalle ricorrenti non dimostra che la decisione impugnata ecceda i limiti di quanto è idoneo e necessario alla realizzazione dell'obiettivo perseguito.

232 Di conseguenza, il presente motivo dev'essere respinto e, quindi, il ricorso in toto.

IV. Sulle spese

233 Ai sensi dell'articolo 134, paragrafo 1, del regolamento di procedura, la parte soccombente è condannata alle spese se ne è stata fatta domanda. Essendo rimaste soccombenti, le ricorrenti vanno condannate, oltre che alle proprie spese, alle spese sostenute dalla Commissione, ivi comprese quelle relative al procedimento sommario, conformemente alle conclusioni di quest'ultima.

234 Conformemente all'articolo 138, paragrafo 1, del regolamento di procedura, gli Stati membri e le istituzioni intervenuti nella causa supporteranno le proprie spese. Pertanto, l'Irlanda e l'EMA supporteranno le proprie spese.

Per questi motivi,

IL TRIBUNALE (Quinta Sezione ampliata)

dichiara e statuisce:

- 1) **Il ricorso è respinto.**
- 2) **La Fresenius Kabi Austria GmbH e le altre parti ricorrenti i cui nomi figurano in allegato si faranno carico delle proprie spese e di quelle sostenute dalla Commissione europea, ivi comprese quelle relative al procedimento sommario.**
- 3) **L'Irlanda e l'Agenzia europea per i medicinali (EMA) si faranno carico delle proprie spese.**

Svenningsen

Mac Eochaidh

Laitenberger

Martín y Pérez de Nanclares

Stancu

Così deciso e pronunciato a Lussemburgo il 15 maggio 2024.

Firme

Indice

I. Fatti	2
II. Conclusioni delle parti	4
III. In diritto	4
A. Sulla ricevibilità del ricorso	4
B. Sul deposito del controricorso	7
C. Nel merito	8
1. Sul quarto motivo, relativo al difetto di motivazione	8
2. Sul primo motivo, vertente su una violazione dell'articolo 116 della direttiva 2001/83, come modificata, e sul secondo motivo, vertente sulla violazione del principio di precauzione	12
a) Sulla prima parte del primo motivo, vertente su un errore di diritto risultante da un'interpretazione erronea della nozione di «rapporto rischio/beneficio» di cui all'articolo 116 della direttiva 2001/83, come modificata	12
1) Sull'interpretazione letterale della nozione di «rapporto rischio/beneficio» di cui all'articolo 116 della direttiva 2001/83, come modificata	13
2) Sull'interpretazione contestuale della nozione di «rapporto rischio/beneficio» di cui all'articolo 116 della direttiva 2001/83, come modificata	14
3) Sull'interpretazione della nozione di «rapporto rischio/beneficio» tenendo conto dell'obiettivo dell'articolo 116 della direttiva 2001/83, come modificata ..	15
4) Sugli altri argomenti delle ricorrenti	16
b) Sulla seconda parte del primo motivo, relativa ad un errore manifesto di valutazione, e sul secondo motivo, relativo ad una violazione del principio di precauzione	17
1) Sulla determinazione dei rischi connessi all'uso dei medicinali al di fuori dell'AIC	21
i) Sulla mancata segnalazione di effetti indesiderabili	24
ii) Sull'affidabilità dello studio CHEST	24
iii) Sull'assenza di dati fondati sulla posologia rivista	25
iv) Sugli studi PHOENICS e TETHYS	25
2) Sulla necessità medica e sui trattamenti alternativi	26

3) Sull'efficacia degli MMR	27
i) Sulla rappresentatività del campione preso in considerazione nell'ambito dello studio sull'utilizzazione del medicinale valutato nel 2022	28
ii) Sull'assenza di MMR efficaci	28
3. Sul terzo motivo, attinente a una violazione del principio di proporzionalità	31
a) Sull'obiettivo perseguito dalla decisione impugnata	32
b) Sull'esistenza di misure meno restrittive	33
1) Sull'adozione di MMR supplementari	33
2) Sugli studi PHOENICS e TETHYS	33
c) Sull'esistenza di inconvenienti sproporzionati rispetto agli scopi perseguiti	34
1) Sulla sospensione delle AIC dei medicinali di cui trattasi a livello dell'Unione	34
2) Sui benefici dei medicinali interessati	34
3) Sulla possibilità di revocare la sospensione	35
4) Sulla possibilità di rinviare l'attuazione della sospensione delle AIC	35
IV. Sulle spese	35