Recopilación de la Jurisprudencia

SENTENCIA DEL TRIBUNAL GENERAL (Sala Octava)

de 16 de diciembre de 2020 *

«REACH — Elaboración de una lista de sustancias que podrían ser incluidas en el anexo XIV del Reglamento (CE) n.º 1907/2006 — Complemento de la inclusión de la sustancia bisfenol A en esa lista — Artículos 57 y 59 del Reglamento n.º 1907/2006 — Error manifiesto de apreciación — Enfoque basado en la fuerza probatoria de los medios de prueba — Estudios exploratorios — Usos intermedios — Proporcionalidad»

En el asunto T-207/18,

PlasticsEurope, con domicilio social en Bruselas (Bélgica), representada por las Sras. R. Cana y É. Mullier y por el Sr. F. Mattioli, abogados,

parte demandante,

contra

Agencia Europea de Sustancias y Mezclas Químicas (ECHA), representada por la Sra. M. Heikkilä, el Sr. W. Broere y la Sra. C. Buchanan, en calidad de agentes,

parte demandada,

apoyada por

República Federal de Alemania, representada por los Sres. J. Möller y D. Klebs y por la Sra. S. Heimerl, en calidad de agentes,

por

República Francesa, representada por la Sra. A.-L. Desjonquères y los Sres. J. Traband, E. Leclerc y W. Zemamta, en calidad de agentes,

y por

ClientEarth, con domicilio social en Londres (Reino Unido), representada por el Sr. P. Kirch, abogado,

partes coadyuvantes,

* Lengua de procedimiento: inglés.

que tiene por objeto un recurso basado en el artículo 263 TFUE y por el que se solicita la anulación de la Decisión ED/01/2018 de la ECHA, de 3 de enero de 2018, por la cual la entrada existente del bisfenol A en la lista de sustancias que podrían ser incluidas en el anexo XIV del Reglamento (CE) n.º 1907/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 18 de diciembre de 2006, relativo al registro, la evaluación, la autorización y la restricción de las sustancias y mezclas químicas (REACH), por el que se crea la Agencia Europea de Sustancias y Mezclas Químicas, se modifica la Directiva 1999/45/CE y se derogan el Reglamento (CEE) n.º 793/93 del Consejo y el Reglamento (CE) n.º 1488/94 de la Comisión, así como la Directiva 76/769/CEE del Consejo y las Directivas 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE y 2000/21/CE de la Comisión (DO 2006, L 396, p. 1; corrección de errores DO 2007, L 136, p. 3), de conformidad con el artículo 59 del referido Reglamento, fue completada en el sentido de identificar igualmente el bisfenol A como alterador endocrino que tiene posibles efectos graves para el medio ambiente que suscitan un grado de preocupación equivalente al que suscitan otras sustancias enumeradas en el artículo 57, letras a) a e), del citado Reglamento, todo ello en el sentido del artículo 57, letra f), de ese mismo Reglamento,

EL TRIBUNAL GENERAL (Sala Octava),

integrado por el Sr. J. Svenningsen, Presidente, y la Sra. T. Pynnä y el Sr. J. Laitenberger (Ponente), Jueces;

Secretario: Sr. E. Coulon;

dicta la siguiente

Sentencia [1]

I. Antecedentes del litigio

1 El bisfenol A [2,2-bis(4-hidroxifenil)propano o 4,4'-isopropilidendifenol, n.º CE 201-245-8, n.º CAS 0000080-05-7] es una sustancia utilizada principalmente como monómero en la fabricación de polímeros como el policarbonato y las resinas epoxídicas. Por tanto, se utiliza como sustancia intermedia. Además, el bisfenol A puede utilizarse con fines no intermedios. Eso es lo que ocurre, en particular, con su uso en la fabricación de papel térmico.

2 El 12 de enero de 2017, la Agencia Europea de Sustancias y Mezclas Químicas (ECHA) publicó en su sitio de Internet su Decisión ED/01/2017, de 4 de enero de 2017, relativa a la inclusión del bisfenol A en la lista de sustancias que podrían ser incluidas en el anexo XIV del Reglamento (CE) n.º 1907/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 18 de diciembre de 2006, relativo al registro, la evaluación, la autorización y la restricción de las sustancias y mezclas químicas (REACH), por el que se crea la Agencia Europea de Sustancias y Mezclas Químicas, se modifica la Directiva 1999/45/CE y se derogan el Reglamento (CEE) n.º 793/93 del Consejo y el Reglamento (CE) n.º 1488/94 de la Comisión, así como la Directiva 76/769/CEE del Consejo y las Directivas 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE y 2000/21/CE de la Comisión (DO 2006, L 396, p. 1; corrección de errores DO 2007, L 136, p. 3), lista a la que se refiere el artículo 59, apartado 1, de

[1] Solo se reproducen los apartados de la presente sentencia cuya publicación considera útil el Tribunal General.

dicho Reglamento (en lo sucesivo, «lista de sustancias candidatas»), por el motivo de que dicha sustancia había sido identificada como sustancia tóxica para la reproducción en el sentido del artículo 57, letra c), del mismo Reglamento.

3 El 21 de marzo de 2017, la demandante, PlasticsEurope, interpuso un recurso de anulación contra la Decisión ED/01/2017 de la ECHA, de 4 de enero de 2017, relativa a la inclusión del bisfenol A en la lista de sustancias candidatas. La demandante es une asociación profesional internacional, con domicilio social en Bélgica y regulada por el Derecho belga, que representa y defiende los intereses de más de cien empresas asociadas, constituidas por fabricantes e importadores de productos plásticos. Tiene personalidad y capacidad jurídicas. Cinco de las empresas asociadas a la demandante desempeñan un papel activo en la comercialización del bisfenol A en el mercado de la Unión Europea y forman parte del grupo «Polycarbonate/Bisfenol A» de la demandante. Los miembros de ese grupo comercializan bisfenol A para usos intermedios y no intermedios. El Tribunal desestimó dicho recurso mediante sentencia de 11 de julio de 2019, PlasticsEurope/ECHA (T-185/17, no publicada, EU:T:2019:492).

4 El 6 de julio de 2017, la ECHA adoptó la Decisión ED/30/2017, mediante la cual se completó la entrada existente relativa a la sustancia bisfenol A en la lista de sustancias candidatas en el sentido de que dicha sustancia fue igualmente identificada como alterador endocrino con posibles efectos graves para la salud humana que suscitan un grado de preocupación equivalente al que suscitan otras sustancias enumeradas en el artículo 57, letras a) a e), del Reglamento n.º 1907/2006, todo ello en el sentido del artículo 57, letra f), del mismo Reglamento. Dicha Decisión fue publicada el 7 de julio de 2017. El Tribunal desestimó el recurso interpuesto por la demandante contra dicha Decisión mediante sentencia de 20 de septiembre de 2019, PlasticsEurope/ECHA (T-636/17, recurrida en casación, EU:T:2019:639).

5 El 29 de agosto de 2017, el Umweltbundesamt (Oficina Federal de Medio Ambiente, Alemania; en lo sucesivo, «autoridad alemana competente») presentó un expediente con arreglo al anexo XV del Reglamento n.º 1907/2006 (en lo sucesivo, «expediente elaborado con arreglo al anexo XV»), en virtud del artículo 59, apartado 3, de dicho Reglamento, en el que se proponía que se identificara también el bisfenol A como alterador endocrino respecto del cual existen pruebas científicas de que tiene posibles efectos graves para el medio ambiente en el sentido del artículo 57, letra f), del Reglamento n.º 1907/2006.

6 El 5 de septiembre de 2017, la ECHA publicó el expediente elaborado con arreglo al anexo XV.

7 Ese mismo día, con arreglo al artículo 59, apartado 4, del Reglamento n.º 1907/2006, la ECHA invitó a todas las partes interesadas a presentar sus observaciones sobre el expediente elaborado con arreglo al anexo XV.

8 El 20 de octubre de 2017, la demandante presentó, en nombre de sus miembros, observaciones sobre el expediente elaborado con arreglo al anexo XV.

9 Posteriormente, la autoridad alemana competente preparó un documento fechado el 14 de diciembre de 2017 que contenía sus respuestas a todos los comentarios recibidos por la ECHA durante la consulta pública.

10 Tras recibir comentarios sobre la identificación del bisfenol A, la ECHA remitió el expediente al Comité de los Estados miembros (en lo sucesivo, «CEM»), de conformidad con el artículo 59, apartado 7, del Reglamento n.º 1907/2006. De acuerdo con sus procedimientos de trabajo

relativos a la identificación de las sustancias extremadamente preocupantes, el CEM recibió el expediente elaborado con arreglo al anexo XV, un proyecto de acuerdo del CEM y un documento de trabajo (en lo sucesivo, «documento de apoyo») que contenía la evaluación de las propiedades intrínsecas del bisfenol A en apoyo de su identificación con arreglo al artículo 57, letra f), de dicho Reglamento.

11 En su reunión n.º 57, celebrada del 11 al 15 de diciembre de 2017, el CEM llegó a un acuerdo unánime sobre la identificación del bisfenol A como sustancia que se ajusta a los criterios establecidos en el artículo 57, letra f), del Reglamento n.º 1907/2006. Cuatro Estados miembros se abstuvieron en la votación. Entre estos Estados, el Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte expuso las razones de su abstención en una declaración anexa al acta de la reunión. Los motivos de la identificación del bisfenol A se expusieron en una versión modificada del documento de apoyo, según se adoptó el 14 de diciembre de 2017. En su versión final, sobre la base de un análisis de multitud de estudios, el documento de apoyo llega a la conclusión de que el bisfenol A responde a la definición de alterador endocrino según se ha establecido a nivel de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y según la interpretación del grupo consultivo de expertos de alteradores endocrinos de la Comisión Europea. Más concretamente, el documento de apoyo concluye que los datos *in vitro* e *in vivo* analizados indican que el bisfenol A actúa como agonista del estrógeno en determinadas especies de peces y como antagonista tiroideo en determinadas especies de anfibios. Además, este documento considera, como soporte adicional, que los análisis de diferentes taxones de invertebrados demuestran que es posible que los efectos graves del bisfenol A resulten del modo de acción endocrina. Por último, dicho documento indica que se considera que los efectos del bisfenol A sobre los peces y los anfibios suscitan un grado de preocupación equivalente al que suscitan las sustancias enumeradas en el artículo 57, letras a) a e), del Reglamento n.º 1907/2006, a saber, las sustancias carcinógenas, mutágenas y tóxicas para la reproducción (en lo sucesivo, «sustancias CMR») o incluso las sustancias persistentes, bioacumulativas y tóxicas (en lo sucesivo, «sustancias PBT») y las muy persistentes y muy bioacumulativas (en lo sucesivo, «sustancias mPmB»). A estos efectos, el documento de apoyo invoca, en particular, la gravedad y el carácter irreversible de los efectos sobre los organismos y las poblaciones, así como las dificultades encontradas en la determinación de un nivel seguro de exposición al bisfenol A.

12 El 3 de enero de 2018, a raíz del acuerdo unánime en el seno del CEM y de conformidad con el artículo 59, apartado 8, del Reglamento n.º 1907/2006, la ECHA adoptó la Decisión ED/01/2018 (en lo sucesivo, «Decisión impugnada»), mediante la cual la entrada existente relativa a la sustancia bisfenol A en la lista de sustancias candidatas se completó en el sentido de que dicha sustancia fue igualmente identificada, por las razones expuestas en el documento de apoyo, como alterador endocrino que tiene posibles efectos graves sobre el medio ambiente y como sustancia que suscita un grado de preocupación equivalente al que suscita la utilización de otras sustancias enumeradas en el artículo 57, letras a) a e), de dicho Reglamento, todo ello en el sentido del artículo 57, letra f), del mismo Reglamento.

13 El 15 de enero de 2018, la lista de sustancias candidatas publicada en el sitio de Internet de la ECHA fue actualizada de conformidad con la Decisión impugnada.

II. Procedimiento y pretensiones de las partes

14 Mediante demanda presentada en la Secretaría del Tribunal el 23 de marzo de 2018, la demandante interpuso el presente recurso.

15 El 18 de junio de 2018, la demandante solicitó al Tribunal la acumulación de los asuntos T-185/17, T-636/17 y T-207/18 a efectos de la fase oral del procedimiento y, en su caso, de la resolución que pusiera fin al proceso, con arreglo al artículo 68 del Reglamento de Procedimiento del Tribunal General.

16 El escrito de contestación se presentó en la Secretaría del Tribunal el 19 de junio de 2018.

17 Mediante escritos separados presentados en la Secretaría del Tribunal el 9 de julio de 2018, y habida cuenta de que la República Francesa y ClientEarth eran partes coadyuvantes en los asuntos T-185/17 y T-636/17 y para el supuesto de que el presente recurso se acumulara a esos dos asuntos, la demandante solicitó que determinada información comunicada en la demanda y en el escrito de contestación a la demanda presentados en el presente recurso recibiera tratamiento confidencial respecto de la República Francesa y de ClientEarth.

18 Mediante escritos presentados respectivamente los días 18, 19 y 24 de julio de 2018, la República Federal de Alemania, ClientEarth y la República Francesa solicitaron intervenir en apoyo de las pretensiones de la ECHA.

19 El 26 de julio de 2018, el Presidente de la Sala Quinta del Tribunal decidió no acumular el presente asunto a los asuntos T-185/17 y T-636/17.

20 Mediante escritos separados presentados en la Secretaría del Tribunal el 27 de agosto de 2018, la demandante presentó tres solicitudes de tratamiento confidencial de determinada información comunicada en la demanda con respecto a la República Federal de Alemania, la República Francesa y ClientEarth, respectivamente.

21 El escrito de réplica fue presentado el 10 de septiembre de 2018.

22 Mediante auto de 2 de octubre de 2018, el Presidente de la Sala Quinta del Tribunal estimó la solicitud de intervención de ClientEarth. Mediante sendos autos de 9 de octubre de 2018, el Presidente de la Sala Quinta del Tribunal estimó las demandas de intervención de la República Federal de Alemania y de la República Francesa.

23 Dado que la República Federal de Alemania y la República Francesa no se opusieron, dentro del plazo señalado, al tratamiento confidencial de determinada información comunicada en la demanda, tal como había solicitado la demandante el 27 de agosto de 2018, se estimaron las solicitudes de la demandante en lo que respecta a estas partes coadyuvantes.

24 Mediante escrito presentado en la Secretaría del Tribunal el 25 de octubre de 2018, ClientEarth se opuso a la solicitud de tratamiento confidencial presentada por la demandante el 27 de agosto de 2018.

25 El 30 de octubre de 2018, se presentó el escrito de dúplica en la Secretaría del Tribunal.

26 El 23 y el 26 de noviembre de 2018, respectivamente, la República Francesa y la República Federal de Alemania presentaron en la Secretaría del Tribunal sus escritos de formalización de la intervención redactados sobre la base de una versión no confidencial de la demanda.

27 Tras oír a la demandante con respecto a las objeciones formuladas por ClientEarth en relación con la solicitud de tratamiento confidencial de la demandante, el Presidente de la Sala Quinta del Tribunal, mediante auto de 13 de diciembre de 2018, desestimó esa solicitud en lo que respecta a ClientEarth.

28 El 28 de enero de 2019, ClientEarth presentó su escrito de formalización de la intervención.

29 Mediante escritos presentados en la Secretaría del Tribunal el 14 y el 15 de marzo de 2019, respectivamente, la ECHA y la demandante presentaron sus observaciones sobre los escritos de formalización de la intervención.

30 Mediante escrito presentado en la Secretaría del Tribunal el 2 de mayo de 2019, la demandante solicitó la celebración de una vista oral, de conformidad con el artículo 106, apartado 1, del Reglamento de Procedimiento.

31 Al modificarse la composición de las Salas, el asunto fue atribuido a un nuevo Juez Ponente adscrito a la Sala Octava.

32 El 10 de marzo de 2020, el Tribunal, como diligencia de ordenación del procedimiento, formuló a las partes principales una serie de preguntas para que respondieran por escrito, lo que dichas partes hicieron en el plazo señalado.

33 El 7 de abril de 2020, el Tribunal, como diligencia de ordenación del procedimiento, preguntó a las partes principales si, habida cuenta del contexto sanitario vinculado a la COVID-19, pretendían no obstante ser oídas en una vista.

34 Mediante diligencia de ordenación del procedimiento de 12 de mayo de 2020, el Tribunal instó a cada una de las partes a que presentaran sus observaciones sobre las respuestas de las partes principales a las preguntas escritas del Tribunal de 10 de marzo de 2020. Las partes dieron cumplimiento a lo solicitado dentro del plazo señalado.

35 Mediante escritos presentados en la Secretaría del Tribunal el 28 de mayo de 2020 y el 1 de junio de 2020, respectivamente, la demandante y la ECHA solicitaron, por razones relacionadas con la crisis sanitaria originada por la COVID-19, el aplazamiento de la vista, que estaba fijada para el 22 de junio de 2020. El 5 de junio de 2020, el Presidente de la Sala Octava decidió desestimar estas solicitudes. El mismo día, el Tribunal instó a la ECHA a que le indicase si podía participar en la vista por videoconferencia. Mediante escrito presentado en la Secretaría del Tribunal el 10 de junio de 2020, la ECHA confirmó su participación en la vista mediante videoconferencia.

36 Mediante escrito presentado el 9 de junio de 2020, la demandante indicó que, al igual que la ECHA, prefería participar en la vista por videoconferencia. No obstante, en el supuesto de que su participación en una vista celebrada por videoconferencia no fuera técnicamente posible de manera simultánea con la de la ECHA, la demandante indicaba que retiraba su solicitud de celebración de una vista.

37 El 12 de junio de 2020, habida cuenta de la imposibilidad técnica de que el Tribunal oyera simultáneamente a las dos partes principales en el marco de una vista por videoconferencia y de que, en tal supuesto, la demandante retiraba la solicitud de celebración de vista, el Presidente de la Sala Octava decidió finalmente anular la vista. Teniendo debidamente en cuenta las respuestas

de las partes a sus preguntas y sus respectivas observaciones sobre dichas respuestas, el Tribunal, considerando que los documentos que obran en autos le ofrecían información suficiente, decidió dar por concluida la fase oral del procedimiento.

38 La demandante solicita al Tribunal que:

– Declare el recurso admisible y fundado.

– Anule la Decisión impugnada.

– Condene en costas a la ECHA.

– Adopte cuantas medidas procedan conforme a Derecho.

39 La ECHA solicita al Tribunal que:

– Desestime el recurso en su totalidad.

– Condene a la demandante a cargar con las costas de ambas partes.

40 La República Federal de Alemania y la República Francesa solicitan al Tribunal que desestime el recurso.

41 ClientEarth solicita al Tribunal que:

– Desestime el recurso en su totalidad.

– Condene a la demandante a cargar con las costas del procedimiento.

III. Fundamentos de Derecho

42 En apoyo de su recurso la demandante invoca cuatro motivos. El primer motivo se basa en la existencia de varios errores manifiestos de apreciación en la identificación del bisfenol A como sustancia extremadamente preocupante con arreglo al artículo 57, letra f), del Reglamento n.º 1907/2006, a saber, como alterador endocrino respecto del cual existen pruebas científicas de que tiene posibles efectos graves para el medio ambiente que suscitan un grado de preocupación equivalente al que suscitan otras sustancias enumeradas en el artículo 57, letras a) a e), de dicho Reglamento. Mediante el segundo motivo, la demandante invoca la infracción del artículo 59 del Reglamento n.º 1907/2006, en relación con el artículo 57, letra f), de dicho Reglamento. El tercer motivo se refiere a la infracción del artículo 2, apartado 8, letra b), del mismo Reglamento. Mediante su cuarto motivo, la demandante invoca la vulneración del principio de proporcionalidad.

A. Sobre el primer motivo, basado en errores manifiestos de apreciación en la aplicación del artículo 57, letra f), del Reglamento n.º 1907/2006

43 Mediante su primer motivo, la demandante sostiene que, al adoptar la Decisión impugnada, la ECHA incurrió en varios errores manifiestos de apreciación en relación con la exigencia establecida en el artículo 57, letra f), del Reglamento n.º 1907/2006, según la cual la identificación

de una sustancia como alterador endocrino extremadamente preocupante debe basarse en que «existan pruebas científicas de que [tiene] posibles efectos graves para […] el medio ambiente» que suscitan «un grado de preocupación equivalente» al que suscitan los efectos contemplados en el artículo 57, letras a) a e), del mismo Reglamento.

44 La ECHA, apoyada por la República Federal de Alemania, la República Francesa y ClientEarth, solicita que se desestime este motivo.

45 Las alegaciones formuladas en apoyo del primer motivo pueden agruparse en dos partes. Por un lado, la demandante alega que la ECHA incurrió en un error manifiesto en la apreciación de las pruebas que consideró pertinentes para la identificación del bisfenol A, ya que no tuvo en cuenta determinados datos y se basó en estudios de carácter exploratorio. Por otra parte, la demandante invoca un error manifiesto de apreciación en la identificación del bisfenol A con arreglo al artículo 57, letra f), del Reglamento n.º 1907/2006, alegando, en esencia, que los datos evaluados por la ECHA no pueden sustentar las conclusiones que extrajo de ellos.

1. Sobre la primera parte del primer motivo, basada en un error manifiesto en la apreciación de las pruebas pertinentes en el marco del examen a que se refiere el artículo 57, letra f), del Reglamento n.º 1907/2006

46 Mediante la primera parte del primer motivo, que se articula en torno a dos imputaciones, la demandante sostiene, en esencia, que la ECHA incurrió en un error manifiesto en la apreciación de las pruebas pertinentes para la identificación del bisfenol A como alterador endocrino que tiene posibles efectos graves para el medio ambiente con arreglo al artículo 57, letra f), del Reglamento n.º 1907/2006.

a) Sobre la primera imputación de la primera parte del primer motivo, basada en un error manifiesto de apreciación debido a que la ECHA no tuvo en cuenta determinados estudios

47 En el marco de la primera imputación de la primera parte del primer motivo, la demandante sostiene que la ECHA incurrió en un error manifiesto de apreciación al no examinar, detenida e imparcialmente, todos los elementos pertinentes del caso de autos. A este respecto, la demandante invoca, en particular, el deber de asistencia y protección que obliga a la ECHA a tener en cuenta todos los elementos pertinentes. Afirma que la ECHA no tuvo en cuenta, por una parte, el programa de investigación denominado «Clarity-BPA» (Consorcio que Agrupa los Conocimientos Académicos y Reglamentarios sobre la Toxicidad del Bisfenol A; en lo sucesivo, «programa Clarity-BPA»), que aún estaba en curso durante el período de evaluación del bisfenol A con vistas a la adopción de la Decisión impugnada, y, por otra parte, los resultados de un determinado número de estudios que la demandante considera pertinentes. Según la demandante, este hecho afecta a la validez de la aplicación del enfoque basado en la fuerza probatoria de los medios de prueba en el caso de autos y, por lo tanto, cuestiona la identificación del bisfenol A como sustancia extremadamente preocupante.

1) Sobre la supuesta omisión de la toma en consideración del programa Clarity-BPA

48 La demandante alega, en primer lugar, que la ECHA no tuvo en cuenta los resultados del programa Clarity-BPA. El proyecto de informe del programa Clarity-BPA se publicó el 23 de febrero de 2018, es decir, solo algunas semanas después de la identificación del bisfenol A por la ECHA.

49 El programa Clarity-BPA se inició en 2012 bajo los auspicios del National Toxicology Program (NTP) (Programa Nacional Norteamericano de Toxicología, Estados Unidos), del National Center for Toxicological Research (NCTR) (Centro Nacional de Investigación Toxicológica, Estados Unidos), de la Food and Drug Administration (FDA) (Organismo para el Control de Alimentos y Medicamentos, Estados Unidos) y del National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS) (Instituto Nacional de las Ciencias de la Salud Medioambiental, Estados Unidos). Ese programa fue puesto en marcha para investigar las conclusiones divergentes a las que habían llegado hasta entonces una serie de estudios toxicológicos relativos al bisfenol A. Fue concebido para examinar, en particular, los efectos potenciales para la salud humana de las exposiciones a bajos niveles de agentes endocrinos activos y tiene en cuenta una amplia gama de dosis y nuevos parámetros pertinentes que hasta entonces nunca se habían utilizado.

50 La demandante estima que las conclusiones del programa Clarity-BPA, cualesquiera que sean, afectaban a las pruebas de que disponía la ECHA y, por consiguiente, deberían haberse integrado en la aplicación del enfoque de la fuerza probatoria de las pruebas en las que se basa la identificación del bisfenol A como alterador endocrino y como sustancia que afecta al medio ambiente. Según la demandante, la ECHA debería pues haber esperado a la publicación de esos resultados. Además, la demandante considera que el hecho de que el programa Clarity-BPA se concentrara en los efectos del bisfenol A sobre la salud humana más que sobre el medio ambiente no reviste gran importancia. En su opinión, el programa Clarity-BPA también es pertinente a efectos medioambientales. Dado que cualquier efecto alegado sobre la salud humana se evalúa sobre la base de datos recogidos en animales, los datos relativos a la salud humana y los datos relativos al medio ambiente no pueden, según la demandante, separarse completa y radicalmente unos de otros.

51 La ECHA, apoyada por la República Federal de Alemania, la República Francesa y ClientEarth, rebate estas alegaciones.

52 Procede señalar que, como ya ha declarado el Tribunal (sentencia de 20 de septiembre de 2019, PlasticsEurope/ECHA, T-636/17, recurrida en casación, EU:T:2019:639, apartado 170), habida cuenta del carácter dinámico y exploratorio de la investigación científica en general, probablemente siempre existirá, en el momento de la adopción de una decisión por la ECHA, algún estudio sobre una sustancia examinada en virtud del artículo 57 del Reglamento n.º 1907/2006, según el procedimiento previsto en el artículo 59 de dicho Reglamento, que esté en curso o a punto de comenzar. Por ello, la obligación de la ECHA de esperar a que concluyan todos los estudios realizados en relación con una determinada sustancia haría imposible la identificación de una sustancia como extremadamente preocupante, lo que sería contrario al objetivo de un alto nivel de protección de la salud humana y del medio ambiente, tal como se establece en el artículo 1, apartado 1, del Reglamento n.º 1907/2006.

53 Además, aunque el Reglamento n.º 1907/2006 no prevea disposiciones expresas relativas a la posibilidad de reexaminar la inclusión de una sustancia en la lista de sustancias candidatas con arreglo al artículo 59 del Reglamento n.º 1907/2006, procede recordar que toda decisión adoptada con arreglo a esta disposición puede, por regla general, ser reexaminada a la luz de nueva información disponible sin que sea necesaria una disposición expresa (véase, en este sentido, la sentencia de 20 de septiembre de 2019, PlasticsEurope/ECHA, T-636/17, recurrida en casación, EU:T:2019:639, apartado 165).

54 A este respecto, procede señalar que el artículo 58, apartado 8, del Reglamento n.º 1907/2006 establece que las sustancias incluidas en el anexo XIV de este Reglamento se suprimirán de este si, como consecuencia de la nueva información, dejan de reunir los criterios del artículo 57 de dicho Reglamento. Así pues, esta disposición presupone que la ECHA puede y, en su caso, debe proceder a un reexamen sobre la base de nueva información pertinente. Dado que la identificación de una sustancia con arreglo a los artículos 57 y 59 del Reglamento n.º 1907/2006 se efectúa con vistas a su inclusión en el anexo XIV de dicho Reglamento, el derecho y, en su caso, la obligación de proceder a un reexamen sobre la base de nueva información se aplica *a fortiori*, en particular, también en el período comprendido entre, por una parte, la identificación de una sustancia con arreglo al artículo 57 del Reglamento n.º 1907/2006 y la inclusión en la lista de sustancias candidatas y, por otra parte, la inclusión posterior en el anexo XIV de dicho Reglamento. Por lo tanto, cualquier nueva información resultante de un estudio que estaba aún en curso en el momento de la identificación de una sustancia como extremadamente preocupante puede, por tanto, tenerse en cuenta, en su caso, incluso después de la identificación prevista en los artículos 57 y 58 del Reglamento n.º 1907/2006, y antes de la posterior inclusión de aquella en el anexo XIV de dicho Reglamento.

55 A la luz de lo anterior, procede concluir que la ECHA no incurrió en error manifiesto de apreciación al no tomar en consideración el programa Clarity-BPA. No estaba, pues, obligada a tener en cuenta dicho programa, ya que este aún no había finalizado en el momento de la adopción de la Decisión impugnada.

2) Sobre los estudios supuestamente descartados por la ECHA

56 La demandante alega asimismo que la ECHA incurrió en un error al descartar estudios de alta calidad obtenidos, en parte, con arreglo a protocolos reconocidos internacionalmente y clasificados como fiables según la escala de puntuación de Klimisch (tal como se describe en un artículo de Klimisch, H. J., Andreae, M., y Tillmann, U., «A Systematic Approach for Evaluating the Quality of Experimental Toxicological and Ecotoxicological Data», *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, Elsevier, 1997, vol. 25, pp. 1 a 5) (en lo sucesivo, «escala de puntuación de Klimisch»). Al descartar estos estudios en el caso de autos, la ECHA incurrió en un error manifiesto en su apreciación de la información pertinente. Según la demandante, esta apreciación era, por tanto, arbitraria e incoherente, lo que justifica la anulación de la Decisión impugnada.

57 En primer lugar, según la demandante, la ECHA ignoró el estudio Bjerregaard y otros (2008) relativo a la *Salmo trutta*, cuando lo cierto es que ese estudio era suficientemente sólido y razonado y cuya fiabilidad debería haber recibido dos puntos en la escala de puntuación de Klimisch. Pues bien, dicho estudio no demostró, a su juicio, efectos nocivos del bisfenol A sobre la ratio de los sexos o sobre el desarrollo de las gónadas.

58 En segundo lugar, la demandante alega que el documento de apoyo no menciona el estudio Picard (2010c) sobre el *Lumbriculus variegatus*, que siguió el método de ensayo validado por la directriz n.º 225 de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE). Pues bien, en opinión de la demandante, este estudio, que indica un nivel de concentración sin efectos cuatro veces superior que en un estudio utilizado por la ECHA, a saber, el estudio Ladewig y otros (2006), debería haber obtenido un punto en la escala de puntuación de Klimisch. Además, la demandante reprocha a la ECHA haber descartado erróneamente el estudio Picard (2010a) sobre el *Leptocheirus plumulosus* y el estudio Picard (2010b) sobre el *Chironomus riparius*. Afirma que la ECHA no precisó en qué medida esos dos estudios no eran pertinentes a efectos de la identificación del bisfenol A.

59 En tercer lugar, la demandante reprocha a la ECHA no haber tenido en cuenta el estudio Lee (2010) sobre la *Americamysis bahia*. Pues bien, dicho estudio, que la demandante considera conforme con las buenas prácticas de laboratorio, no menciona la existencia de efectos de mediación endocrina del bisfenol A.

60 En cuarto lugar, según la demandante, la ECHA no tuvo en cuenta el estudio Rhodes y otros (2008) sobre el *Pimephales promelas*, según fue publicado en Mihaich y otros (2012). Pues bien, este estudio fue concebido y realizado precisamente con el fin de colmar determinadas deficiencias en el estado del conocimiento científico, puestas de manifiesto en el informe de la Unión sobre la evaluación de los riesgos asociados al bisfenol A elaborado en febrero de 2010 de conformidad con el Reglamento (CEE) n.º 793/93 del Consejo, de 23 de marzo de 1993, sobre evaluación y control del riesgo de las sustancias existentes (DO 1993, L 84, p. 1) (en lo sucesivo, «informe EU RAR»), según pueden manifestarse en la evaluación de la espermatogénesis incluida en el estudio Sumpter y otros (2001) realizado sobre la misma especie. La ECHA debería pues haber tenido en cuenta los resultados del estudio Rhodes y otros (2008), según fue publicado en Mihaich y otros (2008), conforme los cuales los efectos observados del bisfenol A son la consecuencia de una toxicidad sistémica, más que de un modo de acción endocrina.

61 La ECHA, apoyada por la República Federal de Alemania, la República Francesa y ClientEarth, rebate estas alegaciones.

62 Con carácter preliminar, procede señalar que la ECHA dispone de una amplia facultad de apreciación en la identificación de las sustancias extremadamente preocupantes con arreglo al artículo 57, letra f), del Reglamento n.º 1907/2006. A este respecto, es necesario precisar que esta amplia facultad de apreciación de las autoridades de la Unión, que implica un control judicial limitado del modo en que esta se ejerce, no se aplica exclusivamente a la naturaleza y alcance de las medidas que han de adoptarse, sino también, en cierto grado, a la comprobación de los datos de base. Sin embargo, dicho control judicial, a pesar de su alcance limitado, exige que las autoridades de la Unión de las que emane el acto controvertido puedan demostrar ante el juez de la Unión que el acto fue adoptado mediante un ejercicio efectivo de su facultad de apreciación, el cual presupone la toma en consideración de todos los datos y circunstancias pertinentes de la situación que se haya pretendido regular (véase la sentencia de 30 de abril de 2015, Polynt y Sitre/ECHA, T-134/13, no publicada, EU:T:2015:254, apartado 53 y jurisprudencia citada).

63 En el caso de autos, la identificación de la sustancia controvertida como extremadamente preocupante se efectuó recurriendo al enfoque basado en la fuerza probatoria de los medios de prueba. Según el punto 1.2 del anexo XI del Reglamento n.º 1907/2006, este enfoque se caracteriza por el hecho de que la hipótesis de que una sustancia presenta o no una propiedad peligrosa particular puede ser confirmada válidamente por pruebas procedentes de varias fuentes de información independientes, mientras que la información procedente de cada una de esas fuentes por separado puede ser insuficiente para permitir formular esta hipótesis o conclusión. Este enfoque presupone que la autoridad competente examine toda la información pertinente antes de llegar a la identificación de una sustancia como extremadamente preocupante. Así, el anexo XV del Reglamento n.º 1907/2006 dispone que el expediente que pone en marcha el procedimiento de autorización incluirá un examen de la información pertinente procedente de los expedientes de registro y, en su caso, podrá basarse en cualquier otra información disponible. Así pues, del Reglamento n.º 1907/2006 se desprende que la identificación de una sustancia recurriendo al enfoque basado en la fuerza probatoria de los medios de prueba debe basarse en

datos completos que permitan a la autoridad competente ejercer la facultad de apreciación de que dispone en virtud de los artículos 57 y 59 del Reglamento n.º 1907/2006, teniendo en cuenta todas las pruebas pertinentes y disponibles en la fecha en la que la autoridad adopta su decisión.

64 El enfoque seguido por la ECHA, a saber, el basado en la fuerza probatoria de los medios de prueba, así como el margen de apreciación de que dispone, también para la comprobación de los datos de base (véase, en este sentido, la sentencia de 11 de mayo de 2017, Deza/ECHA, T-115/15, EU:T:2017:329, apartado 164), implican, sin embargo, que puede descartar estudios que no considere pertinentes por razones plausibles relacionadas con la coherencia interna de la evaluación efectuada. A este respecto, procede señalar, como por otra parte señaló ClientEarth, que el bisfenol A es una de las sustancias más estudiadas en el mundo. Por tanto, la obligación que incumbe a las instituciones de la Unión de tomar en consideración todos los elementos de prueba pertinentes no puede significar que todos los estudios realizados, con independencia de su fiabilidad o de su pertinencia, deban incluirse necesariamente sin excepción en la evaluación de la ECHA. En efecto, solo podría considerarse que se ha producido un error manifiesto de apreciación si la ECHA hubiera ignorado completa y erróneamente un estudio fiable cuya inclusión habría modificado la evaluación global de las pruebas de tal manera que la decisión final hubiera quedado privada de plausibilidad.

65 Procede examinar a la luz de estas observaciones preliminares si la ECHA incurrió en un error manifiesto de apreciación por no haber tenido en cuenta los estudios invocados por la demandante.

66 Por lo que respecta, en primer lugar, al estudio Bjerregaard y otros (2008), procede señalar que la ECHA no lo consideró especialmente pertinente debido a que los autores de este estudio no habían observado, a su juicio, «cambios importantes en el desarrollo de las gónadas de peces» tras la exposición de los huevos y de los alevines de la trucha marrón al E2 o al bisfenol A y que habían indicado la posibilidad de que el «período de exposición del estudio en cuestión debería haber abarcado una parte más importante del período de diferenciación sexual de la trucha marrón si la diferenciación de la gónada hubiera sido afectada». Así pues, del propio estudio se desprende que el hecho de que no haya podido observarse ningún cambio importante en el desarrollo de las gónadas puede explicarse por la posibilidad de que el período de exposición del estudio abarcara una parte demasiado breve del período de diferenciación sexual de la trucha marrón. Esta posibilidad constatada por los propios autores del citado estudio pudo llevar a la ECHA a cuestionar la pertinencia de los resultados de ese estudio. Por tanto, la ECHA no incurrió en un error manifiesto al no considerar el estudio Bjerregaard y otros (2008) como una prueba pertinente.

67 A continuación, en cuanto a los estudios Picard (2010a, 2010b, 2010c), sobre el *Leptocheirus plumosus*, el *Chironomus riparius* y el *Lumbriculus variegatus*, respectivamente, debe señalarse que, según se desprende, además, de la contribución de la demandante a la consulta pública, los resultados de aquellos aparecieron en la publicación Staples y otros (2016), que, a su vez, forma parte de las pruebas analizadas en el documento de apoyo para respaldar la identificación del bisfenol A. El documento de apoyo cita el estudio Staples y otros (2016), relativo a los quironómidos, en la medida en que este grupo de insectos constituye un taxón pertinente para la evaluación de los invertebrados. En dicho estudio, el impacto sobre la emergencia se consideró pertinente para la población y, posiblemente, con mediación endocrina. En cambio, como explicó la ECHA, los efectos observados en las especies *Leptocheirus* y *Lumbriculus* no fueron, en dicho estudio, el núcleo de la evaluación del alterador endocrino. Por tanto, no puede reprocharse a la

ECHA no haber incluido en su evaluación los estudios Picard, con mayor motivo cuando, en cualquier caso, los ha tenido en cuenta a través del estudio Staples y otros (2016), sobre el que se basó formalmente para la adopción de la Decisión impugnada.

68 Por lo que respecta al estudio Lee (2010), sobre la *Americamysis bahia*, una especie de invertebrados, es preciso señalar que del documento de apoyo y de las observaciones de la ECHA sobre la respuesta dada a este respecto por la demandante a una pregunta del Tribunal se desprende que, deliberadamente, la ECHA no efectuó un análisis exhaustivo de los efectos del bisfenol A sobre las especies de invertebrados y no fundamentó, de manera decisiva, la identificación del bisfenol A en pruebas relativas a los invertebrados. En efecto, la ECHA tuvo en cuenta el hecho de que la alteración endocrina en invertebrados aún no estaba suficientemente entendida a nivel científico. Además, la demandante no explica ni demuestra en qué medida los resultados de ese estudio, que no mencionaba efectos de mediación endocrina, contradicen la identificación del bisfenol A como sustancia extremadamente preocupante basada en pruebas distintas de las relativas a los invertebrados, de modo que estos resultados invalidan la fuerza probatoria de las pruebas de la evaluación realizada. Por tanto, la decisión de no basarse en este estudio parece, en definitiva, justificada y se sitúa dentro de los límites de la facultad de apreciación de la ECHA en la determinación de las pruebas pertinentes. Por consiguiente, dicha decisión no adolece de error manifiesto a este respecto.

69 Por lo que respecta, finalmente, al estudio Rhodes y otros (2008), según fue publicado en Mihaich y otros (2012), procede señalar que, al contrario de lo que alega la demandante, este estudio fue efectivamente tenido en cuenta por la ECHA, como se desprende de la página 44 del documento de apoyo. En dicho documento, no se mencionó contradicción alguna entre dicho estudio y el de Sumpter y otros (2001). Al contrario, el documento de apoyo concluye que el estudio Rhodes y otros (2008), según fue publicado en Mihaich y otros (2012), se corresponde efectivamente con los resultados del estudio Sumpter y otros (2001), que no solo trata de los efectos sobre la espermatogénesis, sino que constata también una inducción de la vitelogenina como consecuencia de la exposición al bisfenol A. En lo que se refiere a las deficiencias alegadas por la demandante en cuanto a los datos sobre la espermatogénesis en el estudio Sumpter y otros (2001), ha de señalarse, como también ha hecho la ECHA, que, si bien es cierto que determinadas deficiencias fueron reproducidas en el informe EU RAR, los autores de este informe consideraron, no obstante, estos datos como inapropiados solo en el contexto específico de la determinación de una concentración previsible sin efectos. Así pues, este aspecto no cuestiona *per se* la pertinencia de esos datos a efectos de la identificación del bisfenol A debido a sus propiedades intrínsecas, a saber, su modo de acción endocrina. El reproche de la demandante conforme al cual la ECHA no tuvo en cuenta el estudio Rhodes y otros (2008), según fue publicado en Mihaich y otros (2012), no está, pues, fundado.

70 Habida cuenta de todas las consideraciones anteriores, debe desestimarse la alegación de la demandante de que la ECHA incurrió en un error manifiesto de apreciación por no haber tomado en consideración los estudios invocados por la demandante y, por consiguiente, la primera imputación de la primera parte del primer motivo.

b) Sobre la segunda imputación de la primera parte del primer motivo, basada en la consideración de estudios exploratorios supuestamente no fiables

71 Mediante la segunda imputación de la primera parte del primer motivo, la demandante alega que la ECHA se basó en numerosos estudios no estándar o estudios exploratorios, a saber, estudios que no se realizaron de conformidad con los métodos validados a nivel nacional o internacional, mientras que el Reglamento n.º 1907/2006 no permite, por regla general, recurrir a estudios que sigan métodos no validados, en la medida en que dichos estudios no pueden considerarse fiables.

72 La demandante reconoce que tales estudios no estándar o exploratorios, que a menudo se refieren a una nueva especie o incluso a nuevos puntos de evaluación, presentan cierto interés científico, ya que permiten ampliar el estado del conocimiento. Sin embargo, a menudo adolecen de deficiencias, a saber, en particular, una escasa reproducibilidad. De este modo, ello pondría en entredicho su fiabilidad científica, excluyendo que sean utilizables con fines reglamentarios.

73 En apoyo de su alegación, la demandante invoca el Reglamento Delegado (UE) 2017/2100 de la Comisión, de 4 de septiembre de 2017, por el que se establecen los criterios científicos para la determinación de las propiedades de alteración endocrina de conformidad con el Reglamento (UE) n.º 528/2012 del Parlamento Europeo y del Consejo (DO 2017, L 301, p. 1), que prevé que la identificación de una sustancia como alterador endocrino debe basarse bien en «datos científicos generados de acuerdo con protocolos de estudio acordados internacionalmente», bien en «otros datos científicos seleccionados mediante una metodología de revisión sistemática».

74 Además, la demandante invoca la versión 3.1 del documento de orientación de la ECHA sobre la puesta en común de datos de enero de 2017, que, según la demandante, recomienda a los participantes en el mercado que proporcionan información relativa a una sustancia con vistas a la evaluación de sus riesgos recurrir preferentemente a estudios científicos con una nota de fiabilidad de 1 o de 2 en la escala de puntuación de Klimisch. Al aplicar así una norma relativa a la fiabilidad científica más elevada para la información facilitada por los participantes en el mercado que para la información en la que se apoya para la identificación de una sustancia como extremadamente preocupante, la ECHA aplica una «doble norma» que, según la demandante, es inaceptable.

75 La ECHA, apoyada por la República Federal de Alemania, la República Francesa y ClientEarth, rebate estas alegaciones.

76 Procede recordar que, en el caso de autos, la ECHA llegó a la identificación del bisfenol A como sustancia extremadamente preocupante con arreglo al artículo 57, letra f), del Reglamento n.º 1907/2006, siguiendo el enfoque basado en la fuerza probatoria de los medios de prueba, tal como se describe en el apartado 63 de la presente sentencia. Este enfoque exige que la autoridad competente tenga en cuenta todas las pruebas pertinentes para la identificación de una sustancia como extremadamente preocupante.

77 Así, del punto 1.2 del anexo XI del Reglamento n.º 1907/2006 se desprende, en particular, que, en el marco de un enfoque basado en la fuerza probatoria de los medios de prueba, los métodos de ensayo recientemente desarrollados que todavía no han sido definidos en un reglamento de la Comisión o los métodos reconocidos internacionalmente por la Comisión o la ECHA pueden tener la consideración de prueba a estos efectos.

78 Además, del anexo XV, punto I, párrafo tercero, del Reglamento n.º 1907/2006, que es aplicable en el caso de autos en virtud del artículo 59, apartado 3, de dicho Reglamento, en relación con el anexo XV, punto I, párrafo primero, segundo guion, se desprende que, para todos los expedientes a que se refiere el artículo 59 del mismo Reglamento, se considerará la información pertinente procedente de los expedientes de registro y se podrá utilizar «cualquier otra información disponible».

79 Ciertamente, del artículo 13, apartado 3, párrafo primero, del Reglamento n.º 1907/2006 se desprende que, a efectos del registro de las sustancias, de manera general, cuando sea necesario hacer ensayos con sustancias para obtener información sobre las propiedades intrínsecas de las sustancias, dichos ensayos se llevarán a cabo según los métodos de ensayo establecidos en un reglamento de la Comisión o de conformidad con otros métodos internacionales de ensayo reconocidos como adecuados por la Comisión o la ECHA.

80 Sin embargo, de la lectura conjunta del artículo 13, apartado 3, párrafo segundo, del Reglamento n.º 1907/2006 y del anexo XI, punto 1.1.2, del mismo Reglamento resulta que las disposiciones mencionadas en el apartado 79 de la presente sentencia no constituyen una regla absoluta que prohíba de entrada a la ECHA tomar en consideración, a efectos de la identificación de sustancias extremadamente preocupantes, estudios que no se hayan realizado conforme a métodos validados.

81 Aunque el artículo 13, apartado 3, primer párrafo, del Reglamento n.º 1907/2006 exige que los ensayos sobre las sustancias estén realizados conforme a métodos validados a nivel internacional, el artículo 13, apartado 3, párrafo segundo, de este Reglamento permite obtener información sobre las propiedades intrínsecas de las sustancias «siguiendo otros métodos de ensayo, siempre que se reúnan las condiciones establecidas en el anexo XI». A este respecto, el anexo XI, punto 1.1.2, del Reglamento n.º 1907/2006 establece, en particular, que los datos sobre las propiedades relacionadas con el medio ambiente procedentes de experimentos no realizados de conformidad con las mejores prácticas de laboratorio o con los métodos de ensayo a que se refiere el artículo 13, apartado 3, de ese Reglamento se considerarán equivalentes a tales datos cuando se cumplan determinadas condiciones mencionadas en dicho punto, relativas, por ejemplo, a la duración de la exposición o a los parámetros clave.

82 Además, el anexo XI, punto 1.2, del Reglamento n.º 1907/2006 precisa que «puede haber una ponderación suficiente de las pruebas», procedente de la utilización de métodos de ensayo recientemente desarrollados que todavía no se han incluido entre los métodos validados a nivel internacional a que se refiere el artículo 13, apartado 3, del mismo Reglamento, «que lleve a la conclusión de que una sustancia presenta o no una propiedad peligrosa particular». De este modo, el Reglamento n.º 1907/2006 reconoce que los datos no estándar o no validados pueden sustentar las conclusiones sobre las propiedades intrínsecas de una determinada sustancia desde el momento en que la ECHA sigue el enfoque basado en la fuerza probatoria de los medios de prueba en la identificación de una sustancia como extremadamente preocupante. Es inherente a este enfoque que el carácter no estándar y, en su caso, la escasa fiabilidad de las pruebas deba tomarse en consideración al ponderar estas últimas para llegar a una conclusión sobre las propiedades intrínsecas de una sustancia, sin que la escasa fiabilidad de un determinado estudio se oponga de manera absoluta y general a que se tenga en cuenta este al identificar una sustancia con arreglo al artículo 57, letra f), del Reglamento n.º 1907/2006.

83 A la vista de estas consideraciones, procede concluir que no existe una prohibición de principio que impida a la ECHA tomar en consideración estudios «no estándar» o «exploratorios» para sustentar, en el marco del enfoque basado en la fuerza probatoria de los medios de prueba, conclusiones extraídas de estudios estándar siguiendo un método de ensayo validado a efectos de la identificación de una sustancia como extremadamente preocupante con arreglo al artículo 57, letra f), del Reglamento n.º 1907/2006.

84 Esta conclusión no queda desvirtuada en modo alguno por la alegación de la demandante de que la ECHA aplica una doble norma en la medida en que la versión 3.1 de su documento de orientación sobre la puesta en común de datos de enero de 2017 recomienda a los solicitantes de registro de sustancias que presenten estudios con una nota de fiabilidad de 1 o 2 en la escala de puntuación de Klimisch si consideran que tienen derecho a solicitar una compensación económica de otro solicitante de registro.

85 En efecto, procede señalar a este respecto que la versión 3.1 del documento de orientación de la ECHA sobre la puesta en común de datos de enero de 2017 contiene únicamente una mera recomendación carente de valor jurídico vinculante y cuyo único objetivo es identificar los estudios que pueden ser objeto de una compensación económica por su alta calidad en el marco del régimen de puesta en común de datos previsto en los artículos 27 y 30 del Reglamento n.º 1907/2006. Como tal, esta recomendación no puede constituir una norma que sirva de guía a la ECHA en la selección de los estudios que respaldan la identificación de una sustancia como extremadamente preocupante con arreglo al artículo 57, letra f), de dicho Reglamento. Por el contrario, la ECHA debe cumplir el enfoque basado en la fuerza probatoria de los medios de prueba que ha decidido seguir, lo que implica que debe tomar en consideración todas las pruebas pertinentes, ponderándolas en función, entre otros criterios, de su fiabilidad científica.

86 Además, debe rechazarse la alegación de la demandante según la cual los estudios «no estándar» o «exploratorios» adolecen regularmente de deficiencias que se oponen a su utilización con fines reglamentarios.

87 Ante todo, es preciso señalar que, en el marco de la escala de puntuación de Klimisch, en la que se basó la ECHA en el presente asunto, los estudios que no se ajustan totalmente a los métodos validados pueden, no obstante, considerarse fiables con restricciones.

88 Además, como han señalado fundadamente la República Federal de Alemania y ClientEarth, no existen métodos validados para todas las cuestiones relacionadas con las propiedades endocrinas de las sustancias químicas. Los estudios que se ajustan a los métodos validados no son necesariamente los estudios más pertinentes, en la medida en que no exploran necesariamente los parámetros más sensibles para la identificación de las propiedades endocrinas. En cambio, como también ha señalado la República Francesa a este respecto, los estudios exploratorios se llevan a cabo regularmente con el objetivo específico de verificar una hipótesis científica precisa, de modo que permiten, de forma complementaria a los estudios estándar, la identificación de tales propiedades. Por consiguiente, un enfoque que excluyese por regla general la utilización de estudios no estándar o exploratorios haría imposible la identificación de sustancias que presentan un riesgo para el medio ambiente. Pues bien, el principio de precaución, sobre el que se basan las disposiciones del Reglamento n.º 1907/2006 en virtud de su artículo 1, apartado 3, implica que, mientras subsista incertidumbre sobre la existencia o el alcance de riesgos para la salud humana, podrán adoptarse medidas de protección sin esperar a que se demuestre plenamente la realidad y la gravedad de tales riesgos (véase, en este sentido, la sentencia de 1 de octubre de 2019, Blaise y otros, C-616/17, EU:C:2019:800, apartado 43).

89 Dado que no existe, por tanto, una prohibición de principio que impida que la ECHA tome en consideración estudios no estándar o exploratorios para sustentar, en el marco del enfoque basado en la fuerza probatoria de los medios de prueba, conclusiones ya extraídas de estudios estándar y que, en cualquier caso, la ECHA no se basó exclusivamente en estudios no estándar o exploratorios en el caso de autos para motivar la Decisión impugnada, como se desprende del documento de apoyo, procede concluir que no está fundada o, en cualquier caso, es inoperante la imputación de la demandante según la cual la ECHA cometió un error manifiesto al no excluir de manera general los estudios no estándar o exploratorios de las pruebas que respaldan la identificación del bisfenol A como extremadamente preocupante con arreglo al artículo 57, letra f), del Reglamento n.º 1907/2006.

90 Habida cuenta de lo expuesto anteriormente y sin perjuicio del examen individual de las alegaciones formuladas por la demandante relativas a la fiabilidad de determinados estudios presentados en el marco de la segunda parte del primer motivo, debe desestimarse la segunda imputación de la primera parte del primer motivo, al igual que dicha primera parte.

2. Sobre la segunda parte del primer motivo, basada en un error manifiesto de apreciación en la identificación del bisfenol A como alterador endocrino respecto del cual existen pruebas científicas de que tiene posibles efectos graves para el medio ambiente que suscitan un grado de preocupación equivalente al que suscitan las sustancias enumeradas en el artículo 57, letras a) a e), del Reglamento n.º 1907/2006

91 Mediante la segunda parte del primer motivo, la demandante alega que la ECHA incurrió en varios errores manifiestos de apreciación en la identificación del bisfenol A como alterador endocrino que tiene posibles efectos graves para el medio ambiente que suscitan un grado de preocupación equivalente al que suscitan otras sustancias enumeradas en el artículo 57, letras a) a e), del Reglamento n.º 1907/2006.

92 La segunda parte del primer motivo se articula, en esencia, en tres imputaciones. En primer lugar, la demandante invoca un error manifiesto de apreciación cometido por la ECHA en la evaluación de las pruebas con vistas a la identificación del bisfenol A. En segundo lugar, rebate el hecho de que la ECHA haya demostrado científicamente que el bisfenol A haya tenido efectos graves debido a su modo de acción endocrina. En tercer lugar, afirma que la ECHA incurrió en un error manifiesto de apreciación al determinar el grado de preocupación previsto en el artículo 57, letra f), del Reglamento n.º 1907/2006.

a) Sobre la primera imputación de la segunda parte del primer motivo, basada en un error manifiesto de apreciación en la evaluación de las pruebas con vistas a la identificación del bisfenol A como alterador endocrino que tiene efectos graves para el medio ambiente

93 Mediante la primera imputación de la segunda parte del primer motivo, la demandante alega que la ECHA incurrió en un error manifiesto en la evaluación de las pruebas en las que se basó para identificar el bisfenol A con arreglo al artículo 57, letra f), del Reglamento n.º 1907/2006, en la medida en que siguió un enfoque arbitrario e incoherente en la evaluación de las pruebas y se basó en estudios con numerosas y graves deficiencias que no tuvo en cuenta para evaluar su fiabilidad. Pues bien, en virtud del artículo 57, letra f), del Reglamento n.º 1907/2006, solo pueden incluirse en la lista de sustancias candidatas aquellas sustancias «como los alteradores endocrinos […] respecto de las cuales existan pruebas científicas de que tienen posibles efectos graves para […] el medio ambiente».

94 Con carácter preliminar, procede señalar que la ECHA disponía de un margen de apreciación en la identificación de las propiedades intrínsecas del bisfenol A. En estas circunstancias, según reiterada jurisprudencia, para acreditar que dicha agencia incurrió en un error manifiesto en la apreciación de hechos complejos que justifique la anulación de uno de sus actos, los elementos de prueba aportados por la parte demandante deben ser suficientes para privar de plausibilidad a las apreciaciones de los hechos tenidos en cuenta en el acto en cuestión. Sin perjuicio de este examen, no corresponde al Tribunal sustituir por su propia apreciación de los hechos complejos la del autor de ese acto (véase la sentencia de 9 de septiembre de 2011, Francia/Comisión, T-257/07, EU:T:2011:444, apartado 86 y jurisprudencia citada). Asimismo, la limitación del control del juez de la Unión no afecta al deber que a este le incumbe de verificar la exactitud material de los elementos probatorios invocados, su fiabilidad y su coherencia, y de comprobar si tales elementos constituyen el conjunto de datos pertinentes que deben tomarse en consideración para apreciar una situación compleja y si son adecuados para sostener las conclusiones que se deducen de los mismos (véase la sentencia de 9 de septiembre de 2011, Francia/Comisión, T-257/07, EU:T:2011:444, apartado 87 y jurisprudencia citada).

95 Son estas las consideraciones que deben guiar el examen de la cuestión de si, en el caso de autos, la apreciación de la ECHA relativa a las propiedades intrínsecas del bisfenol A como alterador endocrino con arreglo al artículo 57, letra f), del Reglamento n.º 1907/2006 adolece de un error manifiesto de apreciación.

1) Sobre la evaluación de las pruebas

96 La demandante alega que la ECHA no aplicó un método de examen sistemático existente ni redactó un documento para exponer los principios relativos a la selección de los estudios que tomó en consideración a efectos de la evaluación del bisfenol A con vistas a la adopción de la Decisión impugnada. Afirma que, de este modo, adoptó un enfoque arbitrario e incoherente no solo para seleccionar las pruebas, sino también para evaluarlas. A su juicio, la ECHA se basó, en particular, en estudios que presentaban deficiencias numerosas y graves que no tuvo en cuenta para evaluar su fiabilidad.

97 Pues bien, el artículo 13 y el anexo XI del Reglamento n.º 1907/2006 definen los criterios relativos a la identificación de información y el documento de orientación de la ECHA sobre la puesta en común de datos exige acreditar, en particular, la fiabilidad de un estudio en virtud de la escala de puntuación de Klimisch. Sin embargo, la ECHA aplicó mal esa escala de puntuación. En efecto, en particular, clasificó como muy fiables o fiables con restricciones (1 o 2 en la escala de puntuación de Klimisch) estudios que, según la demandante, deberían haber sido considerados como no suficientemente documentados o no válidos (3 o 4 en la escala de puntuación de Klimisch). Sin embargo, esos estudios fueron invocados posteriormente por la ECHA para sustentar su conclusión final.

98 Además, en opinión de la demandante, la evaluación de la fiabilidad de varios estudios *in vivo*, tal como se expone en el documento de apoyo, contradice manifiestamente las evaluaciones de la fiabilidad realizadas en el informe EU RAR. Esos errores en la evaluación de la fiabilidad de los estudios llevaron a la ECHA a incurrir en un error manifiesto por lo que respecta a la aplicación correcta del enfoque basado en los medios de prueba a la totalidad de la información recabada. En particular, no ha proporcionado ninguna justificación en cuanto a la diferente manera en que ponderó las pruebas invocadas.

99 También se desprende del protocolo relativo a la evaluación de los peligros que presenta el bisfenol A, tal como ha sido desarrollado por la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA), que, para la selección de los estudios pertinentes para la evaluación de sus efectos de alteración del sistema endocrino en el medio ambiente, deben definirse criterios científicos de manera precisa y transparente. Además, la demandante hace referencia al anexo I del Reglamento (CE) n.º 1272/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 2008, sobre clasificación, etiquetado y envasado de sustancias y mezclas, y por el que se modifican y derogan las Directivas 67/548/CEE y 1999/45/CE y se modifica el Reglamento n.º 1907/2006 (DO 2008, L 353, p. 1), que exige que la calidad y la coherencia de los datos se garanticen adecuadamente en el marco de un enfoque basado en la fuerza probatoria de los medios de prueba.

100 En apoyo de sus alegaciones, remitiéndose a la sentencia de 11 de septiembre de 2002, Pfizer Animal Health/Consejo (T-13/99, EU:T:2002:209), la demandante invoca «los principios de excelencia, transparencia e independencia».

101 La ECHA, apoyada por la República Federal de Alemania, la República Francesa y ClientEarth, rebate estas alegaciones.

102 Procede señalar que, contrariamente a lo que alega la demandante, la ECHA aplicó un método de examen sistemático, lo que se desprende de la sección 5.2 del documento de apoyo. Esta indica que el punto de partida de la evaluación del bisfenol A es la definición de alterador endocrino para el medio ambiente dada por la OMS, en la interpretación dada por el grupo consultivo de expertos de alteradores endocrinos de la Comisión. Además, el documento de apoyo indica que la evaluación sigue las directrices para la evaluación de sustancias químicas debido a sus propiedades de alterador endocrino establecidas por la OCDE en su documento de orientación n.º 150.

103 A continuación, el documento de apoyo explica que se tuvieron en cuenta tanto los datos *in vitro* como los datos *in vivo* para demostrar el modo de acción endocrina, los efectos graves, la relación biológica plausible entre estos últimos, el modo de acción endocrina y la pertinencia medioambiental. A estos efectos, el documento de apoyo explica que se evaluaron por separado dos tipos de efectos diferentes, a saber, por una parte, los indicadores de un modo de acción endocrina y, por otra, las consecuencias sobre puntos de evaluación apicales. Dado que, como se precisa en el documento de apoyo, los indicadores de un modo de acción endocrina y los efectos apicales diferían según los taxones, la evaluación se basó en los estudios sobre los peces, los anfibios y los invertebrados, precisando que los datos sobre los invertebrados solo pueden apoyar las conclusiones extraídas de manera principal de los datos sobre determinadas especies de peces y de anfibios. En otras palabras, a efectos de la adopción de la Decisión impugnada, los datos sobre los invertebrados no tuvieron una importancia decisiva autónoma en las conclusiones extraídas por la ECHA.

104 También resulta del documento de apoyo que los datos *in vitro* e *in vivo* fueron tenidos en cuenta según el enfoque basado en la fuerza probatoria de los medios de prueba, tal como se establece en el anexo XI del Reglamento n.º 1907/2006 y según se ha descrito en el apartado 63 de la presente sentencia. A estos efectos, todos los estudios utilizados por la ECHA fueron evaluados en cuanto a su fiabilidad científica. El documento de apoyo atribuye también a cada estudio una nota de fiabilidad recurriendo a la escala de puntuación de Klimisch. Así, el documento de apoyo expone los criterios que aplica para determinar si un estudio puede considerarse fiable sin restricciones

(1 punto en la escala de puntuación de Klimisch), fiable con restricciones (2 puntos en la escala de puntuación Klimisch), no fiable (3 puntos en la escala puntuación de Klimisch) o si no puede asignarse ninguna puntuación (4 puntos en la escala de puntuación Klimisch).

105 A este respecto, procede señalar que el documento de apoyo, en la página 22, contiene una descripción sintética del sistema de puntuación aplicado, que no es completamente idéntico a la escala de puntuación de Klimisch, tal como se describe en el artículo citado en el apartado 56 de la presente sentencia. Así, por ejemplo, según dicha publicación, la puntación «1 = fiable sin restricciones» se atribuye a los estudios o datos realizados u obtenidos con arreglo a directrices validadas o internacionalmente reconocidas, preferentemente conforme a las buenas prácticas de laboratorio, pero también a estudios en los que todos los parámetros son muy comparables a una directriz. Pues bien, según el documento de apoyo, la puntuación 1 se atribuye a los estudios cuya concepción, ejecución y documentación son de buena calidad, pero que no se ajustan forzosamente a las directrices adoptadas a nivel internacional como, por ejemplo, las adoptadas por la OCDE. Preguntada por medio de una diligencia de ordenación del procedimiento sobre dichas diferencias en la definición de los criterios de puntuación, la ECHA confirmó, no obstante, que había recurrido exclusivamente a la escala de puntuación de Klimisch a efectos de la identificación del bisfenol A. Por consiguiente, las diferencias en la descripción sintética que figuran en el documento de apoyo se presentan como meramente terminológicas y no modifican el sistema de puntuación aplicado en el caso de autos, que es el de Klimisch.

106 Teniendo en cuenta la fiabilidad atribuida a un estudio, el documento de apoyo distingue entre los estudios clave identificados en función de su fiabilidad y la pertinencia de ese estudio. Así pues, de las respuestas de la ECHA a una pregunta del Tribunal se desprende que los estudios fiables (con una puntuación de 1 o de 2 en la escala de puntuación de Klimisch) que ofrecen más información sobre el modo de acción endocrina y sus efectos se califican como estudios clave, mientras que los estudios de menor fiabilidad y que presentan menos información sobre el modo de acción endocrina únicamente sirven para sustentar las conclusiones extraídas principalmente de los estudios clave y contribuyen de este modo a determinar la fuerza probatoria de los medios de prueba.

107 Por consiguiente, procede declarar que la ECHA aplicó un método de examen que, de manera sistemática, garantiza que la identificación de los datos *in vivo* e *in vitro* sobre diferentes taxones como elementos de prueba pertinentes sea realizada respetando plenamente el principio de excelencia científica. La atribución a cada estudio de una puntuación según la escala de puntuación de Klimisch permitió en particular a la ECHA ponderar los datos en función de su fiabilidad científica. Pues bien, tal ponderación es precisamente inherente al enfoque aplicado por la ECHA para la identificación del bisfenol A como sustancia extremadamente preocupante con arreglo al artículo 57, letra f), del Reglamento n.º 1907/2006, que es el enfoque basado en la fuerza probatoria de los medios de prueba.

108 En cuanto al protocolo desarrollado por la EFSA relativo a la evaluación de los peligros presentados por el bisfenol A, procede señalar que este protocolo invocado por la demandante no define criterios para la evaluación de las propiedades intrínsecas del bisfenol A que la ECHA deba respetar. Este protocolo solo es pertinente para la misión atribuida a la EFSA, que es diferente de la atribuida a la ECHA. Así, el protocolo de la EFSA se centra en la evaluación del riesgo vinculado a un uso particular del bisfenol A, a saber, el riesgo derivado de la exposición del consumidor a una sustancia, en particular por vía alimentaria a través de los materiales en contacto con los alimentos, con el fin de determinar la dosis diaria tolerable de exposición al bisfenol A.

109 Además, procede señalar que el hecho de que la fiabilidad de determinados estudios haya sido evaluada de manera diferente en el informe EU RAR y en el documento de apoyo no puede cuestionar, de manera general, la evaluación de las propiedades intrínsecas del bisfenol A efectuada por la ECHA. En primer lugar, dicho informe no evalúa de manera sistemática la fiabilidad de los estudios utilizados. En particular, no aplica la escala de puntuación de Klimisch. Además, como indica claramente el documento de apoyo, la evaluación en cuestión tiene como objetivo la evaluación de las propiedades endocrinas del bisfenol A, lo que distingue esta evaluación de otras evaluaciones del bisfenol A, a saber, en particular, la evaluación que se desprende del informe EU RAR y que pretende definir una concentración previsible sin efectos para el bisfenol A, y no una evaluación de sus propiedades intrínsecas como alterador endocrino.

110 A este respecto, procede señalar asimismo que la escala de puntuación de Klimisch constituye ciertamente un instrumento metodológico de referencia en el caso de autos. Sin embargo, solo podría considerarse que este enfoque adolece de un error manifiesto de apreciación en la identificación del bisfenol A como sustancia extremadamente preocupante si la ECHA hubiera aplicado ese sistema de puntuación de fiabilidad de manera generalmente incoherente, afectando así a la ponderación de las pruebas. Pues bien, la coherencia de la aplicación de la escala de puntuación de Klimisch debe evaluarse en el contexto específico de la identificación del bisfenol A tal como la efectúa la ECHA. El hecho de que otras instituciones hayan puntuado la fiabilidad del mismo estudio de manera diferente puede explicarse, en particular, por el contexto específico y el objetivo de dicha evaluación y no pone necesariamente en entredicho, en sí mismo, la exactitud de la puntuación atribuida globalmente por la ECHA a un estudio.

111 Habida cuenta de lo anterior, procede desestimar la alegación de la demandante relativa a una supuesta falta de método de examen sistemático.

2) Sobre los estudios in vitro

112 En primer lugar, por lo que respecta a determinados datos *in vitro* invocados en apoyo de la conclusión relativa a los datos *in vivo*, la demandante estima que la ECHA reconoció algunas deficiencias, como, en particular, una falta de control con el antagonista E2 en los ensayos MCF-7 y conocimientos científicos limitados en cuanto a la manera de interpretar los resultados a partir de datos *in vitro* sobre los invertebrados. Sin embargo, la ECHA no examinó el hecho de que estos datos fueran poco concluyentes, en particular, para apoyar las conclusiones extraídas de los datos *in vivo*.

113 La demandante sostiene que la ECHA tampoco tuvo en cuenta —y que además esta así lo reconoció— que el ensayo relativo a la proteína de transporte de los esteroides no podía proporcionar datos relativos a la afinidad de la proteína de recepción de los compuestos sometidos a ensayo.

114 Además, en opinión de la demandante, los estudios *in vitro* que habían servido de base para comprobar la vía de actividad de los receptores de los estrógenos y de los receptores de los andrógenos en el documento de apoyo no se basan ni en una directriz de ensayo validada por la OCDE ni en un protocolo validado por la Environmental Protection Agency (EPA) (Agencia de Protección del Medio Ambiente, Estados Unidos). Además, el documento de apoyo solo presenta un número limitado de estudios sobre la actividad androgénica y sobre una actividad similar a la de la hormona tiroidea. Por lo demás, los estudios citados en el documento de apoyo relativos a la activación transcripcional o a los genes marcadores bajo el control de los receptores de los estrógenos, de los receptores de los andrógenos y de los receptores tiroideos extraen, según la

demandante, conclusiones relativas al bisfenol A, pese a que no contienen ningún dato relativo a este. A su juicio, la ECHA reconoció en el documento preparado por la autoridad alemana competente (véase el apartado 9 de la presente sentencia) que dichos estudios fueron citados de manera errónea. Sin embargo, no modificó las conclusiones respaldadas por dichos estudios.

115 La ECHA, apoyada por la República Federal de Alemania, la República Francesa y ClientEarth, rebate estas alegaciones.

116 Procede señalar que el documento de apoyo es prudente en la apreciación de los datos extraídos de los estudios *in vitro*, cuya fuerza probatoria individual limitada está reconocida por la ECHA. A modo de ejemplo, en la página 29 del documento de apoyo se señala que no se excluye que los efectos observados en los ensayos MCF-7 no hayan sido causados por un modo de acción endocrina del bisfenol A. El documento de apoyo concluye, en la página 32, que el conjunto de datos *in vitro* sugiere que el bisfenol A «puede» tener un modo de acción endocrina. Por tanto, los datos *in vitro*, considerados aisladamente, no permiten extraer conclusiones definitivas sobre el modo de acción del bisfenol A. No obstante, es coherente que la ECHA utilice esos datos en el marco del enfoque basado en la fuerza probatoria de los medios de prueba, en la medida en que tales datos respaldan los efectos observados en los estudios *in vivo* realizados en peces y anfibios.

117 A este respecto, es preciso señalar que la demandante no sugiere que los datos *in vitro* contradigan los efectos observados *in vivo*. Se limita a cuestionar la pertinencia de determinados datos *in vitro*, sin extraer de ellos consecuencias sobre la fuerza probatoria de todas las pruebas ponderadas. Pues bien, este enfoque no se opone a que, a pesar de su carácter eventualmente menos fiable y poco concluyente en sí mismo, los datos *in vitro* puedan respaldar las conclusiones extraídas de los datos que han sido considerados más fiables y concluyentes.

118 Como también ha señalado la ECHA, el cuadro general de los datos *in vitro* disponibles corresponde a las conclusiones extraídas de los efectos *in vivo* observados. Así, los escasos efectos antiandrógenos observados *in vitro* pueden, en cierta medida, explicar la aparición *in vivo* de efectos estrogénicos apicales como una ratio de sexos desigual en favor de las hembras. Por lo que se refiere, más concretamente, al test de la proteína de enlace de los esteroides sexuales, del documento de apoyo se desprende que este test muestra la capacidad del bisfenol A para inhibir el enlace del E2 con la proteína plasmática de enlace de los esteroides sexuales.

119 Por tanto, las alegaciones de la demandante no demuestran un error manifiesto de apreciación en la evaluación de los estudios *in vitro* que haya viciado la identificación del bisfenol A como alterador endocrino que tiene posibles efectos graves para el medio ambiente con arreglo al artículo 57, letra f), del Reglamento n.º 1907/2006.

3) Sobre los estudios in vivo *realizados en invertebrados*

120 En segundo lugar, por lo que respecta a los estudios *in vivo* realizados para observar los efectos endocrinos en los invertebrados, la demandante alega que los estudios sobre los caracoles para el compartimento de agua dulce y los estudios sobre oligoquetos para el compartimento sedimentario contienen evaluaciones erróneas. Afirma que, sin embargo, estos estudios tuvieron una incidencia causal en la adopción de la Decisión impugnada.

i) Sobre el estudio Oehlmann y otros (2006) sobre el caracol Marisa cornuarietis

121 En primer lugar, según la demandante, los estudios sobre el caracol *Marisa cornuarietis* realizados por Oehlmann, a saber, en particular, Oehlmann y otros (2006), adolecen de importantes deficiencias en su concepción y en los detalles facilitados que también se recordaron en el informe EU RAR y que fueron publicados en el estudio Dietrich y otros (2006). En efecto, ningún laboratorio independiente ha confirmado en ningún momento los graves efectos de los que Oehlmann informó. En particular, los efectos de «superfeminización» observados por Oehlmann no pudieron reproducirse en el estudio Forbes y otros (2008), que, por su parte, utilizó un dispositivo de ensayo más sólido y más válido desde un punto de vista estadístico y se basó en una cepa del *Marisa cornuarietis* que se presta mejor a los ensayos de ecotoxicidad. La concentración más baja sin efecto observada por Forbes y otros (2008) era de tres a cuatro veces superior a la de los estudios de Oehlmann. Además, durante el proceso de validación por parte de la OCDE de lo que se convirtió en la directriz de ensayo n.º 242 relativa a los ensayos de reproducción del *Potamopyrgus antipodarum*, se puso de manifiesto que el sistema de ensayo no podía ser validado por los efectos de «superfeminización». A este respecto, la demandante señala que el *Marisa cornuarietis* y el *Potamopyrgus antipodarum* son especies clave pertenecientes al mismo grupo taxonómico, a saber, moluscos prosobranquios. Por consiguiente, considera que es «muy probable» que presenten características reproductivas y sistemas endocrinos idénticos.

122 La ECHA, apoyada por la República Federal de Alemania, la República Francesa y ClientEarth, rebate estas alegaciones.

123 Con respecto a los estudios *in vivo* realizados en invertebrados, procede señalar, con carácter preliminar, que del propio documento de apoyo se desprende que, a falta de un acuerdo científico sobre la definición de una relación biológica plausible entre los efectos y el modo de acción endocrina de esas especies de invertebrados y debido a su carácter fragmentario, los datos extraídos de esos estudios sirvieron únicamente como elementos de prueba de carácter adicional que respaldaban las conclusiones extraídas en primer lugar de los estudios sobre peces y anfibios.

124 Por lo que respecta a los estudios de Oehlmann, la ECHA no niega, en particular, que presenten algunas deficiencias en cuanto a su concepción experimental que, por otra parte, se describen expresamente en el documento de apoyo y que se tuvieron en cuenta para la puntuación de su fiabilidad. El propio documento extrae de ellos la consecuencia de que procede tratar estos estudios con prudencia, sin ignorar, no obstante, los efectos constatados en esos estudios, que el documento de apoyo considera como un posible indicador del hecho de que el *Marisa cornuarietis* reacciona de manera sensible a una exposición al bisfenol A.

125 Sin embargo, como se ha señalado en el anterior apartado 64, el enfoque basado en la fuerza probatoria de los medios de prueba no se opone a que la identificación de una sustancia se apoye también en datos con escasa fiabilidad científica *per se*, siempre que esta se tome en consideración al ponderar los datos. En el caso de autos, los estudios de Oehlmann, al igual que todos los datos extraídos de estudios sobre los invertebrados, no constituyen datos clave en la evaluación del modo de acción endocrina del bisfenol A, sino que solo respaldan dicha evaluación. De ello resulta también que el hecho de que los efectos observados por Oehlmann no pudieran reproducirse en el estudio Forbes y otros (2008) no cuestiona, en particular, las conclusiones extraídas de los estudios clave sobre el modo de acción endocrina efectuados en peces y anfibios.

126 Además, el documento de apoyo examina las razones que podrían explicar el hecho de que los efectos constatados en los estudios de Oehlmann no pudieran ser reproducidos. Entre ellas figuran la diferencia de cepa utilizada y los efectos de ocultación de un elevado índice de reproducción, así como el hecho de que la estacionalidad no fuera tenida en cuenta en el estudio Forbes y otros (2008). Según el documento de apoyo, los efectos observados en los estudios de Oehlmann podrían, además, atribuirse a los metabolitos muy visibles en las concentraciones pertinentes en condiciones semiestadísticas, y no en condiciones dinámicas como las utilizadas por Forbes. Además, como señalan la República Federal de Alemania y ClientEarth, los estudios de Forbes no estaban destinados a reproducir los estudios de Oehlmann.

127 Por tanto, la manera en que la ECHA trató los estudios de Oehlmann no adolece de errores a la luz de las exigencias planteadas por el enfoque basado en la fuerza probatoria de los medios de prueba.

ii) Sobre los estudios Duft y otros (2003) y Jobling y otros (2004) sobre el caracol Potamopyrgus antipodarum

128 En segundo lugar, la demandante presenta observaciones similares en relación con determinados estudios sobre el caracol *Potamopyrgus antipodarum* efectuados por Duft y otros (2003) y Jobling y otros (2004). A este respecto, la demandante alega que los resultados relativos a los efectos del bisfenol A que observan dichos estudios no han podido ser confirmados por otros estudios definitivos, en particular Forbes y otros (2007), Forbes y otros (2008), Warbritton y otros (2007a) y Warbritton y otros (2007b).

129 La ECHA, apoyada por la República Federal de Alemania, la República Francesa y ClientEarth, rebate estas alegaciones.

130 Debe señalarse que, según el documento de apoyo, la ECHA tuvo en cuenta los efectos observados por Duft y otros (2003) y Jobling y otros (2004) sobre el caracol *Potamopyrgus antipodarum* en el marco del enfoque basado en la fuerza probatoria de los medios de prueba como datos que únicamente respaldan las conclusiones sobre el modo de acción endocrina del bisfenol A en peces y anfibios. Estos estudios detectaron una estimulación de la producción embrionaria en concentraciones reducidas, que la ECHA trató como indicativa de un modo de acción comparable al de un modo de acción estrogénica. Así pues, al proceder a la ponderación global de los datos disponibles, la ECHA dio un valor relativo inferior a ese estudio, como, por otra parte, a todos los estudios sobre los invertebrados. Dicho esto, el carácter meramente indicativo de los efectos observados por Jobling y otros (2004) y Duft y otros (2003) no puede ser cuestionado por el hecho de que estos no hayan sido confirmados por los estudios que invoca la demandante.

131 Finalmente, la demandante, en cualquier caso, no ha aportado datos que invaliden los efectos observados por Jobling y otros (2004) y Duft y otros (2003) y que demuestren que los resultados de estos autores no podían servir de prueba que respaldase las conclusiones sobre el modo de acción endocrina del bisfenol A.

iii) Sobre el estudio Ladewig y otros (2006) sobre el Lumbriculus variegatus

132 En tercer lugar, la demandante sostiene que la ECHA incurrió en un error al basarse en un estudio sobre el gusano anélido *Lumbriculus variegatus* realizado por Ladewig y otros (2006). Este estudio no tenía como objetivo aportar datos sólidos para la evaluación de los riesgos, sino más bien presentar un nuevo enfoque técnico. La demandante afirma que, por otra parte, es preciso señalar que el estudio de alta calidad Picard (2010c) indica un nivel de concentración sin efectos que es cuatro veces superior al del estudio exploratorio Ladewig y otros (2006).

133 La ECHA, apoyada por la República Federal de Alemania, la República Francesa y ClientEarth, rebate estas alegaciones.

134 A este respecto, es preciso señalar que el documento de apoyo concluye expresamente que del estudio Ladewig y otros (2006) no se desprende con claridad el modo de acción subyacente potencial del bisfenol A. Así pues, la ECHA sí tomó en consideración el valor probatorio limitado de dicho estudio al identificar las propiedades de alterador endocrino del bisfenol A en el marco del enfoque basado en los medios de prueba. Además, dado que los estudios en invertebrados solo respaldan esta identificación en el marco del enfoque basado en la fuerza probatoria de los medios de prueba, las supuestas deficiencias en la evaluación del estudio Ladewig y otros (2006), suponiéndolas probadas, no constituyen en ningún caso un error manifiesto de apreciación que afecte a la identificación del bisfenol A con arreglo al artículo 57, letra f), del Reglamento n.º 1907/2006.

135 Habida cuenta de todas las consideraciones anteriores, procede desestimar las alegaciones formuladas en relación con los estudios realizados en invertebrados.

4) Sobre los estudios in vivo *en anfibios*

136 En tercer lugar, la demandante alega que la ECHA se basó en determinados estudios realizados en especies de anfibios como elementos probatorios sólidos, cuando lo cierto es que el CEM había reconocido la disponibilidad reducida de los datos y su escasa calidad. Más concretamente, afirma que los datos *in vitro* existentes no se corresponden con las constataciones *in vivo* a este respecto. Los datos *in vitro*, que son además escasos y limitados, demuestran interacciones con el receptor de las hormonas tiroideas e indican que el bisfenol A es un antagonista de dicho receptor, mientras que los datos *in vivo* que constatan un desarrollo acelerado en los anfibios abogan por el hecho de que el bisfenol A es un agonista del receptor de las hormonas tiroideas. Por lo tanto, el mecanismo que da lugar a un desarrollo acelerado en los anfibios sigue sin estar claro.

137 Por otra parte, los datos *in vivo* en los anfibios presentan graves carencias. Así, en el estudio Heimeier y otros (2009) sobre el *Xenopus laevis*, que el documento de apoyo considera un estudio clave y que está clasificado como fiable con restricciones (puntuación de 2 en la escala de puntuación de Klimisch), los animales testigos se encontraban en la fase de desarrollo 54 en la escala pertinente de Nieuwkoop y Faber al inicio del estudio y solo alcanzaron la fase 56 después de veintiún días, mientras que el método de ensayo pertinente, a saber, la directriz n.º 231 de la OCDE sobre los ensayos de metamorfosis de los anfibios, exige que los animales testigo se encuentren en una fase de desarrollo 51 al inicio del estudio y que alcancen al menos la fase de desarrollo 57 tras veintiún días. Por consiguiente, la demandante cuestiona la fiabilidad del conjunto del estudio, que, a su juicio, debería haber recibido una nota de fiabilidad 3 en la escala

de puntuación de Klimisch y, por este motivo, no podía constituir una prueba sólida en el caso de autos. Por otra parte, la ECHA no tuvo en cuenta esas observaciones comunicadas durante la consulta pública del expediente elaborado con arreglo al anexo XV.

138 En sus observaciones sobre la respuesta a una cuestión escrita del Tribunal dirigida a este respecto a la ECHA, la demandante subrayó que las observaciones que figuran en el estudio Heimeier y otros (2009) también pueden explicarse por una concepción errónea de estudio, a saber, haber ignorado la dieta diaria. Además, se formularon las mismas observaciones en lo referente a los testigos negativos que no habían tenido ninguna exposición al bisfenol A. Finalmente, según la demandante, el estudio Iwamuro y otros (2003) sobre la misma especie no podía respaldar las conclusiones en cuanto a la existencia de un modo de acción endocrina, dado que los efectos solo se habían observado en una concentración equivalente a una toxicidad aguda, lo que no está en consonancia con el ensayo de metamorfosis de los anfibios según la directriz n.º 231 de la OCDE.

139 La ECHA, apoyada por la República Federal de Alemania, la República Francesa y ClientEarth, rebate estas alegaciones.

140 En primer lugar, procede señalar que el documento de apoyo concluye que el bisfenol A actúa como antagonista tiroideo en los anfibios. A este respecto, se basa, en particular, en indicadores de un modo de acción tiroidea, tal como se prevén en la directriz n.º 231 de la OCDE, a la luz de los cuales se evaluaron los estudios *in vivo* realizados en el *Xenopus laevis*. Entre estos indicadores figura, en particular, un retraso en el desarrollo como indicador de un modo de acción tiroidea antagonista a condición de que no pueda observarse ninguna toxicidad sistemática.

141 Pues bien, al contrario de lo que alega la demandante, los dos estudios *in vivo* en los que se basa el documento de apoyo como estudios clave, a saber, Heimeier y otros (2009) y Iwamuro y otros (2003), observan, como confirmó además la ECHA en respuesta a una cuestión escrita del Tribunal, tal retraso de desarrollo, lo que sugiere, según la directriz n.º 231 de la OCDE, que el bisfenol A neutraliza los efectos de la hormona tiroidea T 3.

142 En lo que respecta, en particular, al estudio Heimeier y otros (2009), el documento de apoyo precisa las diferencias entre este y la directriz n.º 231 de la OCDE. A la vista de estas diferencias, la atribución de una nota de fiabilidad de 2 en la escala de puntuación de Klimisch resulta coherente. Es cierto que este estudio se aparta de dicha directriz. No obstante, la ECHA pone de manifiesto de manera convincente o, al menos, plausible las razones por las que lo consideró muy bien documentado. Por otra parte, su calificación de estudio clave no parece adolecer de error, dado que, según la metodología seguida por la ECHA en el caso de autos, los estudios que recibieron la nota de fiabilidad de 2 en la escala de puntuación de Klimisch pueden servir de estudio clave en la medida en que los efectos observados sean especialmente pertinentes.

143 A este respecto, procede señalar, por otra parte, que las diferencias con la directriz n.º 231 de la OCDE no pueden, por sí mismas, poner en entredicho la importancia de la observación de una actividad antagónica en las hormonas tiroideas. En efecto, esta observación, realizada en el estudio Heimeier y otros (2009), se ve confirmada por otros estudios *in vivo* que figuran en el documento de apoyo, incluido, en particular, el estudio clave Iwamuro y otros (2003) sobre la misma especie. Ciertamente, de este estudio mismo resulta que se realizó en concentraciones relativamente elevadas, lo que no se ajusta necesariamente a las recomendaciones que figuran en la directriz n.º 231 de la OCDE. Sin embargo, la demandante solo alegó que el estudio Iwamuro y otros (2003) se llevó a cabo en una concentración tóxica en sus observaciones sobre las respuestas de la ECHA a las preguntas formuladas por el Tribunal. A este respecto, según la directriz n.º 231

de la OCDE, el retraso en el desarrollo solo es un indicador sólido de actividad antitiroidea a falta de toxicidad. Sin embargo, es preciso señalar que la demandante no fundamenta esta hipótesis en elementos fácticos pormenorizados. En estas circunstancias, habida cuenta de que la ECHA atribuyó a ese estudio una nota de fiabilidad de 2 en la escala de puntuación de Klimisch, lo que tiene en cuenta el hecho de que ese estudio no se ajusta totalmente a un método validado, la toma en consideración del estudio Iwamuro y otros (2003) por la ECHA no constituye un error manifiesto de apreciación. Por otro lado, las conclusiones extraídas de los estudios Heimeier y otros (2009) y Iwamuro y otros (2003) están respaldadas por otros estudios sobre especies de anfibios que el documento de apoyo considera, a su vez, estudios de apoyo. De este modo, del documento de apoyo y de la respuesta de la ECHA a una pregunta escrita del Tribunal se desprende que el estudio Goto y otros (2006) constata una inhibición espontánea de la metamorfosis del *Xenopus (silruna) tropicalis* y de la *Rana rugosa* causada por una exposición al bisfenol A que bloquea el receptor de hormonas tiroideas, en particular la hormona T 3. El hecho de que este estudio solo se haya efectuado con una sola concentración, como señaló la demandante, fue tenido en cuenta por el documento de apoyo, en la medida en que atribuye a dicho estudio una nota de fiabilidad de 2 en la escala de puntuación de Klimisch y no lo califica de estudio clave.

144 Además, la hipótesis de un modo de acción tiroidea se ve corroborada por los ensayos *in vitro* que también tuvo en cuenta el documento de apoyo y que demostraron que el bisfenol A alteraba el eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo y que ponen de manifiesto una actividad antagonista en los receptores de las hormonas tiroideas responsables del retraso en el desarrollo observado en los estudios *in vivo*.

145 A la vista de lo que antecede, procede considerar que las alegaciones de la demandante mediante las que esta impugna la utilización en el caso de autos por parte de la ECHA de estudios en anfibios, y más particularmente del estudio Heimeier y otros (2009) sobre el *Xenopus laevis*, no demuestran ningún error manifiesto que vicie las conclusiones que la ECHA extrajo de ellos en cuanto al modo de acción tiroidea del bisfenol A. Por tanto, estas alegaciones no invalidan la fuerza probatoria del conjunto de las pruebas que llevaron a la ECHA a la identificación del bisfenol A con arreglo al artículo 57, letra f), del Reglamento n.º 1907/2006.

5) Sobre los estudios in vivo *sobre peces*

146 En cuarto lugar, la demandante alega que algunos estudios sobre los efectos estrogénicos del bisfenol A en especies de peces no respaldan la conclusión de la ECHA sobre las propiedades intrínsecas del bisfenol A como alterador endocrino que tiene posibles efectos graves para el medio ambiente.

*i) Sobre el estudio Chen y otros (2015) sobre el pez cebra (*Danio rerio*)*

147 En primer lugar, la demandante alega que el estudio multigeneracional sobre el pez cebra (*Danio rerio*) Chen y otros (2015), mencionado en las páginas 41, 42 y 53 del documento de apoyo como un «estudio clave», no es fiable a efectos de la evaluación de las propiedades endocrinas del bisfenol A debido a que adolece de inconvenientes importantes y, en particular, de una escasa reproducción, de una falta de control, de incoherencias analíticas y de una documentación insuficiente, de manera que en el caso de autos la ECHA no podía basarse en este estudio. A este respecto, la demandante se remite a la declaración realizada por el Reino Unido en la reunión

n.º 57 del CEM según la cual no había suficiente información para validar los resultados de dicho estudio. En efecto, este no se efectuó conforme a los métodos de ensayo validados, que exigen que se efectúen ensayos con múltiples niveles de exposición.

148 Además, la demandante alega que el estudio Chen y otros (2015) es el único estudio invocado por la ECHA que menciona efectos de escasa concentración, mientras que la mayoría de los estudios sobre el modo de acción endocrina del bisfenol A ponen de manifiesto efectos en concentraciones tóxicas agudas, lo que impide determinar de manera fiable los efectos de un modo de acción específica, ya que cualquier efecto observado podría ser también la consecuencia de una concentración tóxica aguda en lugar de un modo de acción real del bisfenol A.

149 Por otra parte, según la demandante, hay cierta incertidumbre en cuanto al efecto observado por el estudio Chen y otros (2015) respecto a la ratio de sexos en los peces que la ECHA reconoció como criterio clave para acreditar las propiedades de alteración endocrina de una sustancia. Este efecto se acreditó mediante una inspección visual, lo que, por una parte, no es fiable en el caso del pez cebra por el hecho de presentar pocas características sexuales secundarias diferenciadas y, por otra parte, no fue confirmado mediante una inspección histológica, a saber, mediante una determinación precisa del sexo mediante el estudio de células y tejidos. A este respecto, para constituir una apreciación estadísticamente sólida, como sugiere en particular el método de ensayo n.º 240 de la OCDE, una muestra amplia y representativa debería haber sido objeto de tal inspección histológica. Pues bien, el estudio Chen y otros (2015) no detalla el número exacto de peces examinados.

150 Finalmente, la demandante señala que los datos relativos al bisfenol A para el *Oryzias latipes*, a saber, la especie de pez que fue objeto del mayor número de estudios de investigación relativos al cambio potencial de la ratio de sexos, indican que no se observó ninguna modificación de la ratio de sexos de manera general. Solo dos estudios, a saber, los estudios Yokota y otros (2000) y Na y otros (2002), pusieron de manifiesto modificaciones de la ratio de sexos, aunque sus resultados sean contradictorios. En cambio, otros seis estudios, a saber, los estudios Metcalfe y otros (2001), Kashiwada y otros (2002), Sun y otros (2014), Bhandari y otros (2015), Kang y otros (2002) y Tabata y otros (2001), no observaron ninguna modificación de la ratio de sexos.

151 La ECHA, apoyada por la República Federal de Alemania, la República Francesa y ClientEarth, rebate estas alegaciones.

152 En respuesta a las alegaciones relativas al estudio Chen y otros (2015), ha de señalarse que las deficiencias invocadas por la demandante y por el Reino Unido en su declaración anexa al acta de la reunión n.º 57 del CEM en relación con este estudio sobre el pez cebra *(Danio rerio)*, derivadas, en particular, del hecho de que se efectuó con una sola concentración, están expresamente reconocidas en las páginas 42 y 43 del documento de apoyo. Este documento indica claramente que el estudio Chen y otros (2015) no es conforme con las buenas prácticas de laboratorio. Además, según la página 53 del documento de apoyo, la atribución a dicho estudio de una nota de fiabilidad de 2 en la escala de puntuación de Klimisch tiene en cuenta el hecho de que el estudio solo se realizó con una concentración. Esa puntuación se corresponde, por tanto, con la metodología de la ECHA que aplica los criterios de Klimisch que se ha descrito en el apartado 104 de la presente sentencia. A este respecto, procede recordar que algunas deficiencias de los estudios, incluso deficiencias importantes, no son en sí suficientes para excluir estos de entrada. Por último, estas deficiencias deben apreciarse a la vista de la capacidad de dichos estudios para fundamentar, no obstante, la conclusión que pretenden corroborar. En el marco de la amplia facultad de apreciación conferida a la ECHA, según se ha descrito en el apartado 62 de la

presente sentencia, y más concretamente en el enfoque basado en el valor probatorio de los medios de prueba, las divergencias de opinión con respecto a estas cuestiones no son suficientes para descartar un estudio o la conclusión que este pretende fundamentar. Tal consecuencia solo se impone si la ECHA ignoró completa y erróneamente elementos cuya inclusión habría modificado la evaluación global de las pruebas de tal manera que la decisión final hubiera quedado privada de plausibilidad.

153 Pues bien, a la luz de cuanto antecede, no ha quedado acreditado que el trato dado por la ECHA al estudio Chen y otros (2015) adolezca de un error manifiesto de apreciación. Es cierto que se han puesto de manifiesto las deficiencias de este estudio, pero, con las debidas explicaciones, estas deficiencias no se han considerado tan graves como para justificar que el estudio sea considerado carente de fiabilidad y de pertinencia a la vista de las apreciaciones que realiza. Así pues, como puede considerarse un estudio fiable y teniendo en cuenta el hecho de que dicho estudio pone de manifiesto múltiples efectos del bisfenol A, la ECHA tampoco incurrió en error manifiesto al calificarlo de estudio clave conforme a su propia metodología.

154 A este respecto, procede señalar más en particular, como también hizo ClientEarth en su escrito de formalización de la intervención, que el hecho de que el estudio se haya realizado en una única concentración no se opone *per se* a que sea tenido en cuenta al identificar el bisfenol A, ya que la identificación de una sustancia como extremadamente preocupante se basa en sus propiedades intrínsecas.

155 En lo que se refiere a los efectos en la ratio de sexos observados en el estudio Chen y otros (2015), ha de señalarse en primer lugar que la demandante no discute que el documento de apoyo considera la ratio de sexos un punto de evaluación que puede servir de indicador de un modo de acción endocrina. Como se indica en el documento de apoyo, tal enfoque es conforme con la directriz n.º 150 de la OCDE, según la cual no existe ningún caso de cambio de la ratio de sexos que no sea causado por un alterador endocrino.

156 Del documento de apoyo y de los escritos de las partes se desprende que las observaciones visuales del reparto por sexos fueron efectivamente verificadas mediante exámenes histológicos con método de doble ciego. No obstante, la ECHA no ha podido indicar el número exacto de peces que han sido objeto de tal inspección histológica. Por lo tanto, no puede demostrarse si una muestra suficientemente amplia y representativa ha sido objeto de tal comprobación histológica, como recomienda el método de ensayo n.º 240 de la OCDE. No obstante, procede señalar que el documento de apoyo no sugiere que la ECHA haya tratado este estudio como un estudio completamente conforme con métodos validados. Por el contrario, la ECHA le atribuyó una nota de fiabilidad de 2 en la escala de puntuación de Klimisch para reflejar las deficiencias metodológicas de ese estudio, sin cuestionar su fiabilidad general. Asimismo, de la página 42 del documento de apoyo se desprende, por lo que respecta a este estudio, que no existían diferencias importantes entre los resultados de la inspección visual, por una parte, y los de la inspección histológica, por otra. Por consiguiente, resulta que, en la medida en que se efectuó una inspección histológica, sus resultados no estaban en contradicción con los de la inspección visual. De ello se deduce que el hecho de que el alcance de la inspección histológica en el estudio Chen y otros (2015) no esté más ampliamente documentado no basta para cuestionar los resultados observados en ese estudio.

157 En lo que se refiere a la cuestión de la reproducibilidad de los efectos sobre la ratio de sexos, según fueron observados en el estudio Chen y otros (2015), es preciso hacer las siguientes observaciones.

158 En primer lugar, del documento de apoyo se desprende que, ciertamente, ni el estudio clave Segner y otros (2003a) ni el estudio Keiter y otros (2012), efectuados también sobre el *Danio rerio* con concentraciones más elevadas que las aplicadas en el estudio Chen y otros (2015), observaron efectos sobre la ratio de sexos. Asimismo, debe señalarse que, en respuesta a una pregunta escrita del Tribunal, la ECHA no podía dar las razones subyacentes que pudieran explicar esta falta de efectos sobre la ratio de sexos. No obstante, estos estudios ponen de manifiesto otros indicadores que confirman la existencia o, al menos, la verosimilitud de un modo de acción endocrina del bisfenol A, a saber, en particular, una inducción de la vitelogenina. Por consiguiente, la falta de observaciones de los efectos en la ratio de sexos no puede ser reveladora, por sí sola, de una contradicción que permita cuestionar suficientemente, desde el punto de vista científico, las apreciaciones del estudio Chen y otros (2015).

159 En segundo lugar, también se han observado efectos sobre la ratio de sexos en otra especie de peces. Se trata del *Oryzias latipes*, en el estudio clave Yokota y otros (2000). Es cierto que este estudio no solo se refiere a otra especie de peces, sino que también se llevó a cabo con una concentración más elevada que en el estudio Chen y otros (2015). Por lo tanto, no puede corroborar directamente las conclusiones extraídas del estudio Chen y otros (2015) sobre este extremo. Sin embargo, estos dos estudios, considerados conjuntamente, contribuyen a la determinación de la fuerza probatoria de los medios de prueba en lo que se refiere a los efectos del bisfenol A sobre la ratio de sexos en las poblaciones de peces. En efecto, en el caso de autos, los diferentes elementos que proporciona la ECHA constituyen un conjunto de indicios que fundamentan su hipótesis. En cambio, los elementos aportados por la demandante no privan de toda plausibilidad a la fuerza probatoria de este conjunto de indicios.

160 Finalmente, en cuanto a los seis estudios sobre el *Oryzias latipes* citados por la demandante (véase el apartado 150 de la presente sentencia) y que no han puesto de manifiesto efectos en la ratio de sexos, ha de indicarse que ello puede deberse, como ha afirmado la ECHA a propósito de los estudios Kang y otros (2002) y Tabata y otros (2001), a que, en estos estudios, los peces observados no habían tenido una exposición durante la fase sensible de su desarrollo. Por lo tanto, la falta de efectos en la ratio de sexos en esos estudios no contradice necesariamente los efectos señalados en los estudios Yokota y otros (2000) o Chen y otros (2015). A continuación, en lo que respecta a los estudios Metcalfe y otros (2001), Kashiwada y otros (2002), Sun y otros (2014) y Bhandari y otros (2015), es necesario señalar que, aunque no pongan de manifiesto efectos en la ratio de sexos, pueden respaldar conclusiones extraídas del estudio Chen y otros (2015) sobre el modo de acción endocrina del bisfenol A. Así, el estudio Metcalfe y otros (2001) observa ovotestis, cambios morfológicos en los testículos de los machos y ovogénesis acelerada en las hembras. Por su parte, el estudio Kashiwada y otros (2012) pone de manifiesto una inducción de la vitelogenina, mientras que el estudio Sun y otros (2014) observa una eclosión reducida y un nivel elevado de la vitelogenina. Por lo que respecta al estudio Bhandari y otros (2015), del documento de apoyo se desprende que hace referencia a anormalidades reproductivas transgeneracionales, en relación con el índice de fertilización y la supervivencia embrionaria, causadas por una exposición al bisfenol A.

161 Habida cuenta de las anteriores consideraciones, es preciso señalar que, en el marco del enfoque basado en la fuerza probatoria de los medios de prueba, las dudas expresadas a la vista del estudio Chen y otros (2015) y, en particular, de la comprobación y la reproductibilidad de los efectos sobre la ratio de sexos, aun suponiéndolas justificadas, no demuestran que la conclusión de la ECHA según la cual el bisfenol A posee un modo de acción estrogénica en los peces adolezca de un error manifiesto de apreciación.

162 En cualquier caso, el estudio Chan y otros (2015) no se limita a constatar efectos en la ratio de sexos, extremo fundamental de los reproches de la demandante. En efecto, este estudio también menciona otros indicadores de un modo de acción estrogénica, a saber, los efectos sobre el número y la calidad de los espermatozoides, así como una malformación y mortalidad de las larvas. El hecho de que este estudio se realizara con una pequeña concentración no puede, *per se*, cuestionar las conclusiones sobre el modo de acción estrogénica. Como se ha señalado en el apartado 63 de la presente sentencia, un dato tenido en cuenta en el enfoque basado en los medios de prueba puede, por lo demás, resultar deficitario para un punto de evaluación específico, sin que ello se oponga a que la conclusión se deduzca de una visión de conjunto de los datos disponibles que demuestren efectos similares. En el caso de autos, el estudio que, según el documento de apoyo, menciona otros indicadores de un modo de acción estrogénica en el *Danio rerio*, a saber, una inducción de la vitelogenina, la ovotestis y una reducción de la fertilización, es, en particular, el estudio Segner y otros (2003a), cuya calificación de estudio clave, además, no ha sido cuestionada por la demandante. Por otro lado, el estudio Chen y otros (2015) no es el único que demuestra los efectos en la ratio de sexos. Tales efectos han sido también observados, en particular, en el estudio Yokota y otros (2000), cuya evaluación por la ECHA no cuestiona la demandante. Para finalizar, otros estudios sobre el *Danio rerio* y el *Oryzias latipes* hacen referencia a otros indicadores de un modo de acción endocrina y respaldan las conclusiones extraídas de los estudios clave, como, en particular, el estudio Yokota y otros (2000), sobre el *Oryzias latipes*, y también el estudio Segner y otros (2003a).

163 Por tanto, no cabe sino constatar a mayor abundamiento que, aunque el estudio Chen y otros (2015) no hubiera podido ser tenido en cuenta, la ECHA no habría incurrido en un error manifiesto de apreciación al basarse en la fuerza probatoria de otros múltiples estudios, no cuestionados por la demandante, que se refieren al modo de acción endocrina del bisfenol A.

ii) Sobre el estudio Shioda y Wakabayashi (2000) sobre el Oryzias latipes

164 En segundo lugar, el estudio Shioda y Wakabayashi (2000) sobre el *Oryzias latipes*, que, según el documento de apoyo, menciona efectos a largo plazo a raíz de una exposición breve al bisfenol A, en particular, en la eclosión de los huevos, no puede sostener, según la demandante, la hipótesis de un modo de acción estrogénica debido a su escaso grado de fiabilidad, que, por lo demás, se reconoció en el documento de apoyo.

165 La ECHA, apoyada por la República Federal de Alemania, la República Francesa y ClientEarth, rebate estas alegaciones.

166 Con carácter preliminar, es preciso señalar que el documento de apoyo atribuye al estudio Shioda y Wakabayashi (2000) una nota de 2 en la escala de puntuación de Klimisch, lo que sugiere que la ECHA consideró este estudio fiable con restricciones. Al mismo tiempo, el documento de apoyo, en la página 40, indica que es de «escasa fiabilidad».

167 Al ser interrogada sobre esta contradicción aparente relativa al estudio Shioda y Wakabayashi (2000), al que, por una parte, se otorga una nota de 2 en la escala de puntuación de Klimisch y, por otra, la calificación de estudio de «escasa fiabilidad», la ECHA atribuyó esa contradicción a un error tipográfico y afirma que el documento de apoyo debería leerse y entenderse en el sentido de una fiabilidad relativamente «más baja», lo que refleja el hecho de que solo fue estudiado un número limitado de organismos. Sin embargo, sostiene que el estudio es pertinente y válido.

168 Pues bien, aunque es cierto que la misma formulación ya se encuentra en el expediente elaborado con arreglo al anexo XV que propone inicialmente la identificación del bisfenol A, aun suponiendo que el estudio Shioda y Wakabayashi (2000) sobre el *Oryzias latipes* debiera considerarse efectivamente de escasa fiabilidad, el hecho de que la ECHA se haya apoyado también en ese estudio no puede constituir un error manifiesto de apreciación hasta el punto de viciar la identificación del bisfenol A como sustancia extremadamente preocupante, tal como se recoge en la Decisión impugnada.

169 En efecto, procede señalar que la ECHA trató los efectos mencionados en el estudio Shioda y Wakabayashi (2000) como meras indicaciones adicionales de un modo de acción en apoyo de las conclusiones extraídas de los estudios que habían recibido un valor probatorio más elevado y que constituían estudios clave. Este extremo queda igualmente ilustrado por el hecho de que el breve examen del estudio Shioda y Wakabayashi (2000) en el documento de apoyo comienza con la palabra «además» y se sitúa al final de la sección dedicada al análisis de los efectos en el *Oryzias latipes* (véase la página 40 del documento de apoyo). En particular, la ECHA no lo consideró un estudio clave en la ponderación de los datos. Pues bien, el enfoque basado en el valor probatorio de los medios de prueba no se opone a que la ECHA se base también en información que tenga escasa fiabilidad, siempre que la ponderación de la información tome en consideración ese bajo grado de fiabilidad de la información.

170 A continuación, debe observarse que, sobre todo, la demandante no ha explicado en qué medida los efectos señalados en el estudio Shioda y Wakabayashi (2000) contradicen las conclusiones que la ECHA extrajo sobre la identificación del bisfenol A de otros estudios que demuestran efectos a largo plazo a raíz de la exposición al bisfenol A, como, en particular, el estudio Bhandari y otros (2015), realizado sobre la misma especie.

171 Por consiguiente, la alegación formulada a la vista del estudio Shioda y Wakabayashi (2000) no permite considerar que la identificación del bisfenol A adolezca de un error manifiesto de apreciación.

*iii) Sobre el estudio Lahnsteiner y otros (2005) sobre la trucha marrón (*Salmo trutta fario*)*

172 En tercer lugar, según la demandante, el estudio Lahnsteiner y otros (2005), relativo a la trucha marrón (*Salmo trutta fario*), mencionado, en particular, en la página 57 del documento de apoyo, también presenta graves deficiencias, como la escasa calidad de los peces estudiados, una replicación reducida, una falta de confirmación analítica o nuevos efectos sin validación. Como consecuencia de ello, en el informe EU RAR se concluyó que dicho estudio no era adecuado a efectos reglamentarios. A pesar de esta conclusión, este estudio fue invocado en el documento de apoyo, acompañado de una nota de fiabilidad de 2 en la escala de puntuación de Klimisch. Pues bien, a juicio de la demandante, este estudio debería haber obtenido una puntuación de 3 en dicha escala, es decir, «no fiable».

173 La ECHA, apoyada por la República Federal de Alemania, la República Francesa y ClientEarth, rebaten esta alegación.

174 A este respecto, la ECHA no niega que el estudio Lahnsteiner y otros (2005) contiene datos caracterizados por un escaso grado de fiabilidad. No obstante, como ya se ha señalado en el apartado 64 de la presente sentencia, es inherente al enfoque basado en la fuerza probatoria de los medios de prueba que la base de datos utilizada puede contener datos deficientes acerca de un determinado aspecto de evaluación. Así pues, la escasa fiabilidad de determinados datos

contenidos en un estudio utilizado por la ECHA no se opone, *per se*, a que la ECHA utilice tal estudio en la evaluación de una sustancia. En tal supuesto, incumbe no obstante a la ECHA tomar en consideración la escasa fiabilidad de esos datos al ponderar los diversos datos disponibles.

175 En el caso de autos, del documento de apoyo se desprende que la ECHA se limitó a basarse en los aspectos de evaluación fiables del estudio Lahnsteiner y otros (2005), como, en particular, los efectos observados sobre la producción de óvulos y la fertilidad del esperma. En cambio, no se tuvo en cuenta, en particular, el aspecto de la evaluación relativo a un retraso de ovulación, para el cual solo fueron estudiados seis peces. Por tanto, la atribución de la nota de 2 en la escala de puntuación de Klimisch (fiable con restricciones) no adolece de un error manifiesto de apreciación, en la medida en que la ECHA se basó únicamente en determinados datos que consideró fiables.

176 En cuanto a la alegación de la demandante según la cual la ECHA no podía basarse en el estudio Lahnsteiner y otros (2005), por no haberse utilizado este en el marco del informe EU RAR, debe indicarse que este último tenía por objeto determinar una concentración previsible sin efectos. En cambio, la evaluación del estudio Lahnsteiner y otros (2005), tal como la efectúa la ECHA, se inscribe en otro contexto reglamentario que persigue otra finalidad, a saber, identificar las sustancias extremadamente preocupantes con arreglo al artículo 57, letra f), del Reglamento n.º 1907/2006.

177 En cualquier caso, es preciso señalar que, según el documento de apoyo, los datos sobre la trucha marrón respaldaban únicamente las conclusiones sobre el modo de acción endocrina extraídas de los estudios *in vivo* realizados en otras especies de peces, a saber, el *Oryzias latipes*, el *Danio rerio* y el *Pimephales promelas*. De ello se deduce que, aun suponiendo que los reproches formulados por la demandante frente al estudio Lahnsteiner y otros (2005) fueran fundados, en ningún caso invalidan la identificación del bisfenol A como alterador endocrino sobre la base de estos datos tomados en consideración con carácter principal.

178 A la vista de las anteriores consideraciones, las alegaciones de la demandante relativas al estudio Lahnsteiner y otros (2005) sobre la trucha marrón no fundamentan la conclusión de que se ha incurrido en un error manifiesto de apreciación al identificar el bisfenol A como alterador endocrino con arreglo al artículo 57, letra f), del Reglamento n.º 1907/2006.

iv) Sobre los estudios de Bowmer y Gimeno (2001) y de Mandich y otros (2007) sobre el Cyprinus carpio

179 En cuarto lugar, la demandante invoca la escasa fiabilidad de dos estudios sobre el *Cyprinus carpio*.

180 Por una parte, según la demandante, el estudio Mandich y otros (2007) sobre el *Cyprinus carpio*, mencionado en las páginas 36 y 48 del documento de apoyo, obtuvo una nota de 1 en la escala de puntuación de Klimisch, cuando lo cierto es que se trata de un estudio que debe considerarse exploratorio, dado que no se ajusta plenamente a la directriz n.º 204 de la OCDE en lo que atañe a determinados aspectos de evaluación en los que se basó, no obstante, la ECHA. Además, dicho estudio presenta ciertas deficiencias, como, en particular, una documentación insuficiente, falta de detalles sobre la histopatología, falta de datos sobre los peces testigo, escasa reproducibilidad y

bajas estadísticas de corroboración. Habida cuenta de estos elementos, a su juicio, una evaluación adecuada de dicho estudio debería haber dado lugar a una nota de fiabilidad de 3 en la escala de puntuación de Klimisch (es decir, «no fiable»).

181 Por otra parte, el estudio realizado por Bowmer y Gimeno (2001), tal como se menciona en las páginas 36 y 48 del documento de apoyo, solo se basa en un resumen detallado. A pesar de que no existía una publicación íntegra de ese estudio, esa prueba obtuvo una nota de 2, es decir, «fiable con restricciones», según la escala de puntuación de Klimisch, mientras que una evaluación científica adecuada abogaría por una fiabilidad de nivel 4, es decir, «documentación insuficiente».

182 La ECHA, apoyada por la República Federal de Alemania, la República Francesa y ClientEarth, rebate estas alegaciones.

183 A este respecto, procede recordar, con carácter preliminar, que el enfoque basado en la fuerza probatoria de los medios de prueba no se opone a que la ECHA se base en estudios que presentan ciertas deficiencias que afectan a su fiabilidad, siempre que la ECHA los tenga en cuenta al ponderar los datos en los que se basa. Además, es preciso señalar que los datos sobre el *Cyprinus carpio* solo respaldan las conclusiones extraídas de los estudios realizados en otras especies de peces, a saber, en particular, el *Danio rerio* y el *Oryzias latipes*. Por tanto, ninguno de los estudios realizados sobre el *Cyprinus carpio* sirvió de estudio clave en la ponderación de los datos para la identificación del bisfenol A como alterador endocrino.

184 Por lo que respecta, en primer lugar, al estudio Mandich y otros (2007), debe señalarse que el documento de apoyo considera que este estudio es únicamente conforme con la directriz n.º 204 de la OCDE de manera parcial. En particular, no pone de manifiesto ninguna indicación de que los aspectos de la evaluación relativos a la inducción de la vitelogenina o la histopatología de las gónadas hayan sido analizados de conformidad con esta directriz validada. Aun así, el documento de apoyo lo considera fiable sin restricciones al atribuirle la nota de 1 en la escala de puntuación de Klimisch, sin diferenciar entre los diferentes aspectos de la evaluación. Dado que dicha nota se reserva, en principio, a los estudios realizados en plena conformidad con métodos validados a nivel internacional, la puntuación atribuida a dicho estudio parece errónea. No obstante, como se ha señalado en el apartado 182 de la presente sentencia, la ECHA no consideró que ese estudio constituyera un estudio clave para la identificación del bisfenol A. Su utilidad se limitaba a servir de apoyo en el marco del enfoque basado en la fuerza probatoria de los medios de prueba. Por tanto, este estudio no fue determinante para la identificación del bisfenol A como sustancia extremadamente preocupante, sino que únicamente corroboró ese extremo. De ello se deduce que, aun suponiendo que la ECHA hubiera evaluado erróneamente la fiabilidad de ese estudio, tal error no desvirtuaría las conclusiones extraídas, en particular, de los estudios clave tal como fueron evaluadas por la ECHA en el documento de apoyo.

185 Por lo que respecta, en segundo lugar, al estudio Bowmer y Gimeno (2001), procede señalar que del documento de apoyo se desprende, por una parte, que solo uno de los dos ensayos utilizados en dicho estudio se efectuó de conformidad con las buenas prácticas de laboratorio, tal como fueron definidas por la OCDE, y, por otra parte, que solo está disponible un resumen amplio. A la luz de estas consideraciones, no parece que la atribución de la nota de 2 en la escala de puntuación de Klimisch (fiable con restricciones) adolezca de un error manifiesto de apreciación. Dicho esto, no cabe sino observar que, como ocurre con el estudio Mandich y otros (2007), el estudio Bowmer

y Gimeno (2001) solo respaldó la identificación del bisfenol A. Por tanto, aunque la puntuación de este estudio resultara errónea, tal error no cuestionaría las conclusiones extraídas, en particular, de los estudios clave.

186 A la vista de las anteriores consideraciones, no cabe sino desestimar por infundadas las alegaciones formuladas a la vista de los estudios realizados sobre el *Cyprinus carpio* y, habida cuenta de todos estos elementos, procede declarar que las alegaciones formuladas en relación con determinados estudios *in vivo* realizados en determinadas especies de peces no han demostrado la existencia de un error manifiesto de apreciación que vicie la evaluación de estos estudios y que implique que no permiten fundamentar la conclusión de un modo de acción estrogénica del bisfenol A en los peces mediante el enfoque basado en la fuerza probatoria de los medios de prueba.

6) Conclusión sobre la primera imputación de la segunda parte del primer motivo

187 Por las razones expuestas, es preciso señalar que, en el ejercicio de su facultad de apreciación para la identificación en el caso de autos del bisfenol A como alterador endocrino que tiene posibles efectos graves para el medio ambiente, la ECHA siguió una metodología transparente y sistemática respetando el principio de excelencia a efectos de la evaluación de los diversos elementos de prueba en los que se basó. En el marco del enfoque basado en la fuerza probatoria de los medios de prueba, la ECHA procedió a una ponderación de los datos *in vivo* y de los datos *in vitro* basados en numerosos estudios científicos teniendo en cuenta la fiabilidad científica de cada estudio. Esta ponderación la llevó a identificar un modo de acción endocrina, en primer lugar, sobre la base de determinados estudios *in vivo* sobre determinadas especies de peces y de anfibios, mientras que otros datos *in vivo*, en particular los relativos a determinadas especies de invertebrados, y los datos *in vitro* han corroborado dichas conclusiones.

188 Es la fuerza probatoria basada en el conjunto de datos mencionados lo que permitió a la ECHA formular sus conclusiones a la vista de las propiedades intrínsecas del bisfenol A como alterador endocrino. Estas conclusiones no se extrajeron particularmente de un único estudio individual y menos aún de un único estudio que sirva de estudio de apoyo. Pues bien, es preciso señalar que las críticas de la demandante frente a determinados estudios utilizados por la ECHA se limitan a cuestionar su pertinencia individual o su carácter poco concluyente, sin demostrar no obstante una contradicción material en los efectos observados o una incoherencia evidente en la ponderación que invalide la fuerza probatoria de los medios de prueba.

189 Por consiguiente, procede desestimar la primera imputación de la segunda parte del primer motivo.

b) Sobre la segunda imputación de la segunda parte del primer motivo, basada en un error manifiesto de apreciación en la medida en que la ECHA no acreditó la existencia de pruebas científicas de que el bisfenol A podía tener efectos graves para el medio ambiente debido a sus propiedades de alterador endocrino

190 Mediante la segunda imputación de la segunda parte del primer motivo, la demandante alega que la ECHA incurrió en un error manifiesto de apreciación, ya que no acreditó la existencia de pruebas científicas de que el bisfenol A podía tener efectos graves para el medio ambiente debido a sus propiedades de alterador endocrino. Pues bien, la demandante precisa que, en virtud del

artículo 57, letra f), del Reglamento n.º 1907/2006, solo pueden identificarse como altamente preocupantes las sustancias con propiedades de alterador endocrino «respecto de las cuales existan pruebas científicas de que tienen posibles efectos graves para el medio ambiente».

191 La demandante estima que las pruebas invocadas en el documento de apoyo no presentan una hipótesis clara para demostrar que el bisfenol A tiene un modo de acción que altera el sistema endocrino en el medio ambiente, sino que se basan únicamente en la descripción de observaciones individuales en el contexto de la alteración endocrina, mientras que las alegaciones científicas son vagas y no están fundamentadas. Los datos que sostienen la existencia de una escasa actividad estrogénica en peces y anfibios no son suficientes para identificar una sustancia extremadamente preocupante con arreglo al artículo 57, letra f), del Reglamento n.º 1907/2006. Por el contrario, las pruebas son extremadamente débiles o incluso en gran medida especulativas. Esta última crítica se aplica, en particular, al modo de acción sugerido en peces y anfibios. Tampoco existen pruebas suficientes obtenidas, por ejemplo, a través de estudios *in vitro* que permitan identificar el bisfenol A como alterador endocrino.

192 En apoyo de su alegación, la demandante se remite a las observaciones presentadas por el Reino de Dinamarca y el Reino Unido durante la consulta pública. Más concretamente, el Reino Unido expresó sus dudas en cuanto a la conclusión de que los efectos causados por el bisfenol A se producían indiscutiblemente a través de una alteración endocrina.

193 Además, la demandante señala que la afirmación de la ECHA de que un efecto se asocia a un modo de acción de alteración endocrina no va acompañada de pruebas suficientes para poder cumplir los criterios establecidos en el artículo 57, letra f), del Reglamento n.º 1907/2006. La demandante subraya, con carácter general, que la mera asociación entre dos aspectos no prueba, a su juicio, las pruebas científicas exigidas.

194 Además, el hecho de que determinados efectos graves se conozcan como potencialmente «de mediación EATS» [estrógeno-andrógeno-tiroideo-esteroideo] no constituye una prueba científica suficiente de un modo de acción endocrina del bisfenol A *in vivo* que produzca efectos graves. Según la demandante, procedía examinar y excluir la existencia de otros posibles mecanismos. Dado que la mayoría de los ensayos *in vitro* sobre mecanismos endocrinos solo evalúan el acontecimiento molecular iniciador, eran necesarios otros datos relativos a los efectos indeseables sospechosos antes de poder suponer que determinados efectos eran «de mediación EATS». Además, la mera afirmación de que determinados efectos son conocidos como efectos «de mediación EATS» es demasiado general y no explica de qué efectos se trata, ni cómo y por quién tales efectos son conocidos como efectos «de mediación EATS», ni por qué tal afirmación permitió a la ECHA llegar a la conclusión de que existía una relación biológicamente plausible. Por tanto, la ECHA debería haber recurrido a un análisis detallado del modo de acción.

195 El documento de apoyo no acredita, en particular, ni los acontecimientos bioquímicos, celulares y moleculares clave en el modo de acción propuesto, ni la concordancia temporal, ni la concordancia dosis-respuesta, sino que se limita a postular su existencia en un supuesto hipotético. De este modo, la ECHA no cumplió los criterios identificados por ella misma en el documento de apoyo.

196 La ECHA, apoyada por la República Federal de Alemania, la República Francesa y ClientEarth, rebate estas alegaciones.

197 A este respecto, procede examinar si la ECHA ignoró el nivel de prueba requerido para acreditar que el bisfenol A causa los efectos graves para el medio ambiente debido a su modo de acción endocrina.

198 Con carácter preliminar, es preciso señalar que el Tribunal declaró en el apartado 173 de la sentencia de 11 de mayo de 2017, Deza/ECHA (T-115/15, EU:T:2017:329), que la probabilidad de que un alterador endocrino tuviera efectos graves para el medio ambiente bastaba para acreditar una relación de causalidad en el sentido del artículo 57, letra f), del Reglamento n.º 1907/2006. Tal enfoque es conforme, en particular, con el principio de precaución, en el que se basan las disposiciones del Reglamento n.º 1907/2006 en virtud de su artículo 1, apartado 3.

199 Además, el Tribunal precisó en el apartado 94 de la sentencia de 20 de septiembre de 2019, PlasticsEurope/ECHA (T-636/17, recurrida en casación, EU:T:2019:639), que «los elementos de hecho y de prueba tenidos en cuenta a la hora de examinar una sustancia [debían] permitir demostrar que [era] "plausible" que el modo de acción de esa sustancia [pudiera] dar lugar a determinados efectos [graves y que, en] cambio, el artículo 57, letra f), del Reglamento n.º 1907/2006 no [exigía] una prueba absoluta de la causalidad».

200 A la luz de estas consideraciones, procede hacer las siguientes observaciones. La ECHA expone claramente en el documento de apoyo la metodología seguida para determinar si existe una relación biológica plausible entre el modo de acción endocrina del bisfenol A y los efectos graves. Según esta metodología, la ECHA evaluó, por una parte, indicadores de un modo de acción endocrina y, por otra parte, efectos sobre aspectos de evaluación apicales como elementos de prueba que respaldan la conclusión de que el bisfenol A causa efectos graves debido a su modo de acción endocrina. A este respecto, el documento considera, en particular, que los estudios *in vivo* son pertinentes para determinar si los efectos graves están causados por el modo de acción endocrina o son únicamente consecuencia de una toxicidad sistémica general.

201 A modo de ejemplo, las páginas 33 a 35 del documento de apoyo explican más concretamente, en lo que se refiere a los estudios sobre peces, por una parte, los indicadores de un modo de acción endocrina pertinentes, a saber, en especial, una inducción de la vitelogenina o las modificaciones histológicas, y, por otra parte, los aspectos de evaluación apicales que, según las directrices n.º 150 sobre la evaluación de alteradores endocrinos de la OCDE, pueden considerarse indicadores de un antagonista del receptor de hormonas estrogénicas, a saber, particularmente una disminución de las características sexuales secundarias y un cambio de la ratio de sexos hacia las hembras durante el desarrollo sexual. A este respecto, el documento de apoyo explica que, junto con los indicadores de una actividad endocrina, los aspectos de evaluación permiten constatar la existencia de un modo de acción estrogénica.

202 A la luz de estas consideraciones, el documento de apoyo concluye, por lo que respecta al *Oryzias latipes* y al *Danio rerio*, que existe un vínculo directo entre el modo de acción estrogénica y los efectos graves observados. Estas conclusiones se basan en estudios científicos analizados en el documento de apoyo, todos los cuales han observado una inducción de la vitelogenina en el *Oryzias latipes* y en el *Danio rerio*. También se observaron cambios en la ratio de sexos en relación con el *Oryzias latipes*, en particular en el estudio clave Yokota y otros (2000) y en relación con el *Danio rerio* en el estudio Chen y otros (2015).

203 Igualmente, en el caso de los anfibios, los estudios analizados en el documento de apoyo, en particular los estudios clave Iwamuro y otros (2003) y Heimeier y otros (2009), demuestran un modo de acción tiroidea que se manifiesta mediante una alteración del eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo y un retraso en el desarrollo, lo que llevó a la ECHA a concluir que existe un vínculo biológico plausible entre el modo de acción y los efectos graves.

204 Habida cuenta de cuanto antecede, procede declarar que, contrariamente a lo que alega la demandante, los elementos de prueba invocados por la ECHA no eran ni demasiado vagos ni demasiado especulativos. En efecto, se basaban en la observación de acontecimientos de tipo bioquímico celular y molecular. Estos datos pudieron llevar a la ECHA a considerar que era biológicamente plausible que el bisfenol A produjera sus efectos debido a un modo de acción endocrina. Contrariamente a lo que parece alegar la demandante, la ECHA no se limitó a «asociar un determinado efecto a un determinado modo de acción».

205 Por otra parte, en el caso de autos, la ECHA se basó principalmente en determinados estudios clave relativos a determinadas especies de peces y anfibios para demostrar la existencia de un vínculo biológico plausible. Respaldan esta conclusión una multitud de estudios *in vivo* e *in vitro*. Por tanto, la plausibilidad de la existencia de una relación de causalidad constatada por la ECHA en el documento de apoyo no queda desvirtuada por el mero hecho de que subsistan incertidumbres respecto a un número limitado de datos considerados aisladamente, como, por ejemplo, algunos elementos extraídos del estudio Chen y otros (2015), según se han descrito anteriormente. En efecto, aun cuando los estudios cuyas supuestas deficiencias invoca la demandante hubieran sido ignorados por la ECHA, la fuerza probatoria del conjunto de los demás elementos de prueba seguiría siendo suficiente para sustentar la conclusión expuesta por la ECHA en cuanto a la plausibilidad de una relación de causalidad entre el modo de acción endocrina y los efectos graves observados.

206 Ninguna de las alegaciones de la demandante invalida esta conclusión.

207 En primer lugar, por lo que respecta a la alegación de que la ECHA, en su evaluación, se limitó a suponer, sin un análisis detallado, que determinados efectos del bisfenol A estaban causados por mediación endocrina, es cierto que el documento de apoyo presupone, en la parte que describe la metodología utilizada, que algunos de esos efectos son de mediación endocrina. Sin embargo, el documento de apoyo respalda esta suposición haciendo referencia a publicaciones científicas. Así, en la página 34, el documento de apoyo explica que el cambio de la ratio de sexos hacia las hembras es el resultado conocido de una exposición estrogénica o antiandrogénica durante el desarrollo sexual, indicando al mismo tiempo tres fuentes de referencia, incluidas publicaciones de la OCDE y del programa internacional sobre la seguridad de las sustancias químicas de la OMS. Al hacerlo, la ECHA partió de una hipótesis que, como mínimo, parece plausible desde un punto de vista científico y, por consiguiente, cumple el estándar de prueba en cuanto a la existencia de una relación de causalidad biológicamente plausible entre el modo de acción y los efectos graves.

208 A continuación, en cuanto a la alegación de la demandante de que los datos que sostienen la existencia de una escasa actividad estrogénica no bastaban para identificar un alterador endocrino, en primer lugar, debe señalarse que la demandante no define qué entiende por una escasa actividad endocrina y, por consiguiente, cuáles son los datos que considera insuficientes. En segundo lugar, el enfoque basado en la fuerza probatoria de los medios de prueba permite tener en cuenta todos los datos pertinentes que sustentan una hipótesis y también obliga a que se tengan en cuenta todos ellos. Así pues, la ECHA podía legítimamente basar también sus

conclusiones en datos que demostraran únicamente efectos de menor entidad. En tercer lugar, el grado de los efectos observados no es un criterio necesario para establecer una relación de causalidad entre un modo de acción endocrina y sus efectos. Tal relación de causalidad también puede determinarse, de manera plausible, sobre la base de efectos de menor entidad.

209 Por último, en cuanto a la alegación de la demandante según la cual el Reino Unido había expresado dudas en cuanto a la conclusión de que el bisfenol A causa sus efectos indiscutiblemente a través de una alteración endocrina, debe señalarse que esta observación por parte del Reino Unido se hizo efectivamente a la luz de los datos contenidos en los estudios sobre los invertebrados. Pues bien, de la página 135 del documento de apoyo resulta que la ECHA no se basó de manera concluyente en los datos relativos a los invertebrados, sino que se limitó a constatar que era posible que los efectos del bisfenol A fueran causados por una alteración endocrina. Más concretamente, la ECHA reconoce en dicho documento que, a falta de un acuerdo científico sobre la definición de una relación biológica plausible entre los efectos y el modo de acción endocrina en esas especies de invertebrados, esos elementos de prueba solo pueden servir como soporte adicional en apoyo de las conclusiones extraídas en primer lugar de los estudios sobre peces y anfibios. Por consiguiente, no puede reprocharse a la ECHA no haber tenido en cuenta las dudas expresadas por el Reino de Dinamarca y el Reino Unido durante la consulta de la propuesta de identificación.

210 Habida cuenta de todo lo anterior, debe desestimarse la segunda imputación de la segunda parte del primer motivo.

c) Sobre la tercera imputación de la segunda parte del primer motivo, basada en un error manifiesto de apreciación en la identificación de un grado de preocupación equivalente

211 Mediante la tercera imputación de la segunda parte del primer motivo, la demandante alega que la ECHA incurrió en un error manifiesto de apreciación en la identificación de los criterios previstos en el artículo 57, letra f), del Reglamento n.º 1907/2006 al concluir que el bisfenol A suscitaba «un grado de preocupación equivalente» al que suscitaba el uso de otras sustancias enumeradas en el artículo 57, letras d) y e), del Reglamento n.º 1907/2006, a saber, por una parte, las sustancias PBT y, por otra parte, las sustancias mPmB.

212 En primer lugar, la demandante alega que la fácil biodegradabilidad del bisfenol A y el hecho de que la concentración potencial en el medio ambiente no supere el umbral de inocuidad se oponen a que esta sustancia pueda suscitar un grado de preocupación equivalente al que suscita la utilización de las sustancias PBT o mPmB debido a que no se acumula en el medio ambiente. A este respecto, la demandante invoca la sección 1.1 del anexo XIII del Reglamento n.º 1907/2006 según la cual una sustancia no cumple el criterio de persistencia si es biodegradable. El grado de preocupación elevado relativo a las sustancias PBT y mPmB se suscita esencialmente por su acumulación en el medio ambiente debido a sus propiedades persistentes y bioacumulables. Aunque no se requiera la reunión de las propiedades PBT y mPmB para que una sustancia sea calificada de alterador endocrino en el sentido del artículo 57, letra f), del Reglamento n.º 1907/2006, la demandante estima que procede remitirse a las propiedades que son pertinentes para la identificación de las sustancias PBT y mPmB, a saber, la persistencia y la bioacumulación. En apoyo de su alegación, la demandante invoca observaciones formuladas por varios Estados miembros, en particular el Reino de los Países Bajos y el Reino Unido, sobre el expediente elaborado con arreglo al anexo XV del Reglamento n.º 1907/2006, insistiendo en la biodegradabilidad fácil e inmediata del bisfenol A. La demandante afirma que la ECHA respondió a estas observaciones afirmando que el bisfenol A era fácilmente biodegradable. Sin

embargo, no cuestionó sus conclusiones sobre el grado de preocupación equivalente. Además, la ECHA no demostró la existencia de un grado de preocupación equivalente por referencia a criterios distintos de la persistencia o la bioacumulación.

213 Además, la demandante se remite a la determinación de una concentración previsible sin efectos del bisfenol A en el marco del informe EU RAR, lo que, en su opinión, ilustra la posibilidad de determinar un nivel seguro de exposición al bisfenol A. Sin embargo, la ECHA concluyó de manera especulativa que parece difícil encontrar un nivel seguro sin ofrecer una justificación relativa a esta conclusión, lo que, según la demandante, constituye un error manifiesto de apreciación que vicia la Decisión impugnada.

214 A continuación, en la medida en que la ECHA se basó además en la gravedad de los efectos y en su carácter irreversible, la demandante sostiene que esas constataciones se basan en estudios no fiables. Además, según la demandante, la ECHA no puede invocar la gravedad de los efectos para justificar el grado de preocupación, dado que, con arreglo al artículo 57, letra f), del Reglamento n.º 1907/2006, la gravedad de los efectos ya se tiene en cuenta para determinar si el bisfenol A constituye una sustancia respecto de la cual existen pruebas científicas de que tiene posibles efectos graves para el medio ambiente.

215 Por último, en opinión de la demandante, el mero hecho de que el CEM hubiera admitido por unanimidad que existía tal grado de preocupación era insuficiente y no podía suplir la falta de prueba científica de dicha afirmación.

216 La ECHA, apoyada por la República Federal de Alemania, la República Francesa y ClientEarth, rebate estas alegaciones.

217 A este respecto, de entrada es preciso recordar que el artículo 57, letra f), del Reglamento n.º 1907/2006 exige, para la identificación de sustancias distintas de las que reúnen los criterios del artículo 57, letras a) a e), del mismo Reglamento, que se acredite en cada caso sobre la base de pruebas científicas, por una parte, que es probable que las sustancias en cuestión tengan efectos graves para la salud humana o el medio ambiente y, por otra, que esos efectos suscitan un grado de preocupación equivalente al que suscitan las sustancias enumeradas en el artículo 57, letras a) a e), del Reglamento n.º 1907/2006, a saber, las sustancias CMR, PBT y mPmB. Estos requisitos son acumulativos, de manera que la identificación de una sustancia como extremadamente preocupante debe excluirse desde el momento en que no concurre alguno de ellos (sentencia de 15 de marzo de 2017, Hitachi Chemical Europe y Polynt/ECHA, C-324/15 P, EU:C:2017:208, apartado 26).

218 En lo que atañe al segundo requisito enunciado en el artículo 57, letra f), del Reglamento n.º 1907/2006, es preciso demostrar que tales efectos «suscitan un grado de preocupación equivalente» al que suscitan las sustancias CMR, PBT o mPmB. Pues bien, como señaló el Tribunal de Justicia en el apartado 32 de la sentencia de 15 de marzo de 2017, Hitachi Chemical Europe y Polynt/ECHA (C-324/15 P, EU:C:2017:208), el artículo 57, letra f), del Reglamento n.º 1907/2006 no fija ningún criterio y no aporta ninguna precisión en lo que respecta a la naturaleza de las preocupaciones que pueden tomarse en consideración para identificar una sustancia que no sea CMR, PBT o mPmB. En estas circunstancias, ha de determinarse si la ECHA incurrió en un error manifiesto de apreciación al determinar el grado de preocupación.

219 En primer lugar, procede señalar que el documento de apoyo presenta, mediante un enfoque basado en la fuerza probatoria de los medios de prueba, una serie de consideraciones que llevaron a la ECHA a concluir que existían efectos graves probables que suscitaban un grado de preocupación equivalente. El documento de apoyo invoca, en particular, la gravedad de los efectos sobre la reproducción y el desarrollo sexual de los peces y de los anfibios, así como la irreversibilidad de estos efectos que pueden tener consecuencias a largo plazo para la población, incluso después de una exposición de corta duración al bisfenol A. Además, el documento de apoyo explica, por una parte, que el bisfenol A actúa en una amplia variedad de especies ecológicamente importantes y que, por otra parte, que la exposición a esta sustancia no se limita a algunos entornos, sino que es más bien ubicua. Por último, invoca la dificultad para determinar y cuantificar un umbral seguro de exposición.

220 Pues bien, no cabe sino señalar que la demandante no desvirtúa estas conclusiones en su totalidad. En efecto, se limita, por una parte, a impugnar la posibilidad de determinar un nivel seguro de exposición al bisfenol A y, por otra parte, a alegar que la biodegradabilidad fácil e inmediata del bisfenol A, que, por otra parte, la ECHA no discute, se opone a la constatación de un grado de preocupación equivalente al que suscitan, en particular, las sustancias PBT y mPmB.

221 Por lo que respecta, en primer lugar, a la posibilidad de determinar un nivel seguro de exposición, procede señalar que, ciertamente, se ha determinado una concentración previsible sin efectos en el marco del informe EU RAR.

222 Ahora bien, como explicó la ECHA en sus observaciones sobre una respuesta de la demandante a una pregunta escrita del Tribunal, contrariamente a los trabajos efectuados para acreditar una concentración previsible sin efectos, la identificación de una sustancia con arreglo al artículo 57, letra f), del Reglamento n.º 1907/2006 no es una cuestión de análisis de los riesgos, sino una evaluación de los peligros inherentes a las propiedades intrínsecas de una sustancia. Así, la posibilidad de deducir un nivel seguro en el contexto debe evaluarse en función de los peligros que implica el bisfenol A para el medio ambiente debido a su modo de acción endocrina. En este contexto, la ECHA tuvo en cuenta las incertidumbres puestas de manifiesto en la derivación de un nivel seguro. El documento de apoyo menciona a este respecto, en particular, dificultades derivadas del hecho de que determinados efectos solo pueden observarse durante determinadas fases de vida, determinados períodos o determinadas temporadas. Además, se detectaron dificultades debido a que el bisfenol A afecta a una gran variedad de organismos a través de diferentes modos de acción endocrina.

223 A la vista de estas incertidumbres, cuando menos plausibles, la ECHA abordó con prudencia la cuestión de si era posible determinar un nivel seguro de exposición al bisfenol A. Esta prudencia está justificada, en particular, a la luz del principio de precaución sobre el que reposan las disposiciones del Reglamento n.º 1907/2006 en virtud de su artículo 1, apartado 1. Este principio, que constituye un principio general del Derecho de la Unión, implica que, mientras subsista incertidumbre sobre la existencia o el alcance de riesgos para el medio ambiente, podrán adoptarse medidas de protección sin tener que esperar a que se demuestre plenamente la realidad y la gravedad de tales riesgos (véanse, en este sentido, las sentencias de 1 de octubre de 2019, Blaise y otros, C-616/17, EU:C:2019:800, apartado 43, y de 19 de septiembre de 2019, GE Healthcare/Comisión, T-783/17, EU:T:2019:624, apartado 45). Por consiguiente, no puede reprocharse a la ECHA haber justificado el grado de preocupación suscitado por los efectos del bisfenol A debido a su modo de acción endocrina, en particular invocando la incertidumbre que había detectado para determinar un nivel seguro de exposición al bisfenol A.

224 A continuación, en cuanto a la alegación de que la biodegradabilidad fácil e inmediata del bisfenol A se opone a la determinación de un grado de preocupación equivalente al que suscitan las sustancias enumeradas en el artículo 57, letras a) a e), del Reglamento n.º 1907/2006, en primer lugar, procede señalar que esta alegación presenta carácter contradictorio. Por una parte, la demandante reconoce, acertadamente, que no es necesario que una sustancia tenga propiedades PBT o mPmB para poder ser considerada alterador endocrino en el sentido del artículo 57, letra f), del Reglamento n.º 1907/2007. Por otra parte, estima que procede remitirse a las propiedades pertinentes para la identificación de las sustancias PBT y mPmB a efectos de establecer un grado de preocupación equivalente. Sin embargo, en este contexto, la demandante no explica cuáles son los criterios que permiten, a su juicio, identificar una sustancia como alterador endocrino sin que esta sea al mismo tiempo una sustancia PBT y mPmB.

225 Esta interpretación propuesta por la demandante del artículo 57, letra f), del Reglamento n.º 1907/2006, por esencia, haría de esta disposición una mera duplicación de las disposiciones del artículo 57, letras a) a e), del mismo Reglamento, lo que haría que las disposiciones del artículo 57, letra f), de dicho Reglamento carecieran de efectos útiles. De este modo, tal interpretación sería contraria, en particular, al objetivo principal del Reglamento n.º 1907/2006, enunciado en su artículo 1, apartado 1, a saber, garantizar un alto nivel de protección de la salud humana y del medio ambiente, en la medida en que tal interpretación conduciría a una situación en la que las sustancias extremadamente preocupantes que no presentan las propiedades contempladas en el artículo 57, letras a) a e), del Reglamento n.º 1907/2006 no podrían identificarse como tales. Pues bien, según el propio tenor del artículo 57, letra f), de dicho Reglamento, esta disposición se aplica, entre otras, a las sustancias «que no reúnan los criterios [del artículo 57, letras d) y e), de dicho Reglamento]».

226 En segundo lugar, la demandante no explica en qué medida la fácil biodegradabilidad del bisfenol A, por sí sola, invalida las conclusiones de la ECHA sobre el grado de preocupación suscitado por el bisfenol A. Pues bien, del documento de apoyo se desprende que la ECHA consideró que incluso una breve exposición al bisfenol A puede bastar para causar efectos graves, irreversibles y a largo plazo en los organismos y poblaciones. Por tanto, la biodegradabilidad fácil e inmediata del bisfenol A no puede afectar al grado de preocupación, tal como lo identifica la ECHA.

227 En tercer lugar, procede recordar que la ECHA llegó a la determinación de un grado de preocupación sobre la base de la fuerza probatoria de los medios de prueba. Así pues, también debe desestimarse la alegación de que la ECHA se basó en estudios no fiables, que se corresponde con la primera imputación del primer motivo. La fuerza probatoria de los estudios evaluados permitió a la ECHA, sin incurrir en error manifiesto de apreciación, llegar a la conclusión de que los efectos causados por el bisfenol A debido a su modo de acción endocrina son de carácter irreversible en la medida en que se transmiten entre las generaciones, como señalan los diversos estudios multigeneracionales realizados en las especies de peces analizadas en el documento de apoyo.

228 Por último, en cuanto a la severidad de los efectos causados por el bisfenol A debido a su modo de acción endocrina, procede señalar que, ciertamente, el artículo 57, letra f), del Reglamento n.º 1907/2006 exige que se demuestre que el bisfenol A causa efectos graves para el medio ambiente. Ello no impide, sin embargo, que la ECHA considere la severidad de esos efectos en relación con la severidad de los efectos que suscitan las sustancias enumeradas en el artículo 57, letras a) a e), de dicho Reglamento. Tal enfoque no constituye, en particular, un doble cómputo de las pruebas, sino simplemente un análisis de dichos elementos desde otro ángulo.

229 Habida cuenta de estos elementos, es preciso señalar que la demandante no ha demostrado de qué modo la ECHA incurrió en un error manifiesto de apreciación al determinar un grado de preocupación equivalente.

230 A la vista de cuanto antecede, debe desestimarse la tercera imputación de la segunda parte del primer motivo, al igual que dicha parte y el motivo en su totalidad.

[*omissis*]

IV. Costas

272 A tenor del artículo 134, apartado 1, del Reglamento de Procedimiento, la parte que haya visto desestimadas sus pretensiones será condenada en costas, si así lo hubiera solicitado la otra parte. Al haber sido desestimadas las pretensiones de la demandante, procede condenarla a cargar, además de con sus propias costas, con las de la ECHA y ClientEarth, conforme a lo solicitado por estas.

273 Según el artículo 138, apartado 1, del Reglamento de Procedimiento, los Estados miembros que intervengan como coadyuvantes en el litigio cargarán con sus propias costas. Así pues, la República Federal de Alemania y la República Francesa cargarán con sus propias costas.

En virtud de todo lo expuesto,

EL TRIBUNAL GENERAL (Sala Octava)

decide:

1) Desestimar el recurso.

2) PlasticsEurope cargará con sus propias costas y con las de la Agencia Europea de Sustancias y Mezclas Químicas (ECHA) y ClientEarth.

3) La República Federal de Alemania y la República Francesa cargarán con sus propias costas.

Svenningsen Pynnä Laitenberger

Pronunciada en audiencia pública en Luxemburgo, a 16 de diciembre de 2020.

Firmas