



## Recopilación de la Jurisprudencia

SENTENCIA DEL TRIBUNAL DE JUSTICIA (Sala Primera)

de 21 de noviembre de 2018\*

«Procedimiento prejudicial — Medicamentos para uso humano — Directiva 2001/83/CE — Artículo 3, punto 1 — Artículo 6 — Directiva 89/105/CEE — Reglamento (CE) n.º 726/2004 — Artículos 3, 25 y 26 — Reacondicionamiento de un medicamento para su uso en un tratamiento no cubierto por su autorización de comercialización (al margen de su autorización de comercialización) — Inclusión en el régimen nacional del seguro de enfermedad»

En el asunto C-29/17,

que tiene por objeto una petición de decisión prejudicial planteada, con arreglo al artículo 267 TFUE, por el Consiglio di Stato (Consejo de Estado, Italia), mediante resolución de 22 de septiembre de 2016, recibida en el Tribunal de Justicia el 19 de enero de 2017, en el procedimiento entre

**Novartis Farma SpA**

y

**Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA),**

**Roche Italia SpA,**

**Consiglio Superiore di Sanità,**

con intervención de:

**Ministero della Salute,**

**Regione Veneto,**

**Società Oftalmologica Italiana (SOI) — Associazione Medici Oculisti Italiani (AMOI),**

**Regione Emilia-Romagna,**

EL TRIBUNAL DE JUSTICIA (Sala Primera),

integrado por la Sra. R. Silva de Lapuerta, Vicepresidenta, en funciones de Presidente de la Sala Primera, y los Sres. J.-C. Bonichot, A. Arabadjiev, C.G. Fernlund (Ponente) y S. Rodin, Jueces;

Abogado General: Sr. H. Saugmandsgaard Øe;

Secretario: Sra. V. Giacobbo-Peyronnel, administradora;

\* Lengua de procedimiento: italiano.

habiendo considerado los escritos obrantes en autos y celebrada la vista el 26 de abril de 2018;

consideradas las observaciones presentadas:

- en nombre de Novartis Farma SpA, por los Sres. G. Origoni della Croce, A. Lirosi, V. Salvatore y P. Fattori, avvocati, y por la Sra. E. Cruellas Sada, avvocatessa;
- en nombre de Roche Italia SpA, por los Sres. E. Raffaelli, A. Raffaelli y P. Todaro, avvocati, y por la Sra. E. Teti, avvocatessa;
- en nombre de la Regione Veneto, por los Sres. E. Zanon, E. Mio, L. Manzi y B. Barel, avvocati, y por la Sra. Zampieri, avvocatessa;
- en nombre de Società Oftalmologica Italiana (SOI) — Associazione Medici Oculisti Italiani (AMOI), por el Sr. R. La Placa, avvocato;
- en nombre de la Regione Emilia-Romagna, por la Sra. M.R. Russo Valentini, avvocatessa, y por el Sr. R. Bonatti, avvocato;
- en nombre del Gobierno italiano, por la Sra. G. Palmieri, en calidad de agente, asistida por la Sra. M. Russo y por el Sr. P. Gentili, avvocati dello Stato;
- en nombre de Irlanda, por las Sras. L. Williams y E. Creedon y por el Sr. A. Joyce, en calidad de agentes, asistidos por la Sra. M. Gray, BL;
- en nombre del Gobierno helénico, por las Sras. V. Karra y M. Vergou y por el Sr. K. Georgiadis, en calidad de agentes;
- en nombre del Gobierno polaco, por el Sr. B. Majczyna y la Sra. M. Malczewska, en calidad de agentes;
- en nombre del Gobierno finlandés, por la Sra. H. Leppo, en calidad de agente;
- en nombre del Gobierno sueco, por las Sras. A. Falk, C. Meyer-Seitz, H. Shev y L. Zettergren y por el Sr. L. Swedenborg, en calidad de agentes;
- en nombre de la Comisión Europea, por los Sres. G. Conte y A. Sipos y por la Sra. K. Petersen, en calidad de agentes;

oídas las conclusiones del Abogado General, presentadas en audiencia pública el 25 de julio de 2018;

dicta la siguiente

### **Sentencia**

- 1 La petición de decisión prejudicial tiene por objeto la interpretación de los artículos 3, punto 1, 5 y 6 de la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano (DO 2001, L 311, p. 67; corrección de errores en DO 2012, L 98, p. 38), en su versión modificada por la Directiva 2012/26/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 25 de octubre de 2012 (DO 2012, L 299, p. 1) (en lo sucesivo, «Directiva 2001/83»), de los artículos 3, 25 y 26 y del anexo del Reglamento (CE) n.º 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y

veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos (DO 2004, L 136, p. 1), en su versión modificada por el Reglamento (UE) n.º 1027/2012 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 25 de octubre de 2012 (DO 2012, L 316, p. 38) (en lo sucesivo, «Reglamento n.º 726/2004»), y del artículo 1, apartado 3, de la Directiva 89/105/CEE del Consejo, de 21 de diciembre de 1988, relativa a la transparencia de las medidas que regulan la fijación de precios de los medicamentos para uso humano y su inclusión en el ámbito de los sistemas nacionales del seguro de enfermedad (DO 1989, L 40, p. 8).

- 2 Esta petición se ha presentado en el contexto de un litigio entre, por una parte, Novartis Farma SpA y, por otra, la Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (Agencia Italiana del Medicamento; en lo sucesivo, «AIFA»), Roche Italia SpA y el Consiglio Superiore di Sanità (Consejo Superior de Sanidad, Italia; en lo sucesivo, «CSS») en relación con la inclusión de un medicamento, utilizado al margen de su autorización de comercialización (en lo sucesivo, «AC») para el tratamiento de enfermedades oculares, en la lista de medicamentos reembolsables por el Servizio Sanitario Nazionale (Servicio Nacional de Salud, Italia; en lo sucesivo, «SSN»).

## Marco jurídico

### *Derecho de la Unión*

#### *Directiva 2001/83*

- 3 La Directiva 2001/83 indica en sus considerandos 2 y 35:
  - «(2) Toda regulación en materia de producción, distribución o utilización de los medicamentos debe tener por objetivo esencial la salvaguardia de la salud pública.

[...]

  - (35) Procede controlar el conjunto de la cadena de distribución de medicamentos, desde su fabricación o su importación en la Comunidad hasta su despacho al público, de forma que quede garantizado que los medicamentos se conservan, transportan y manipulan en condiciones adecuadas. [...]»
- 4 El artículo 2, apartado 1, de la Directiva 2001/83 dispone lo siguiente:

«La presente Directiva se aplicará a los medicamentos de uso humano destinados a ser comercializados en los Estados miembros y preparados industrialmente o en cuya fabricación intervenga un proceso industrial.»
- 5 A tenor del artículo 3, puntos 1 y 2, de dicha Directiva:

«La presente Directiva no se aplicará a:

  - 1) los medicamentos preparados en una farmacia de acuerdo con una prescripción médica destinada a un enfermo determinado (denominada comúnmente fórmula magistral);
  - 2) los medicamentos preparados en una farmacia de acuerdo con las indicaciones de una farmacopea, destinados a su dispensación directa a los enfermos a los que abastece dicha farmacia (denominada comúnmente fórmula oficial)».

6 El artículo 4, apartado 3, de la citada Directiva señala:

«Las disposiciones de la presente Directiva no afectarán a las competencias de los Estados miembros, ni en lo que respecta a la fijación de los precios de los medicamentos ni a su inclusión en el ámbito de aplicación de los sistemas nacionales de seguridad social, por motivos sanitarios, económicos y sociales.»

7 El artículo 5, apartado 1, de la Directiva 2001/83 establece:

«Los Estados miembros podrán, de acuerdo con la legislación vigente y con vistas a atender necesidades especiales, excluir de las disposiciones de la presente Directiva a los medicamentos que se suministren atendiendo a una solicitud de uso compasivo, elaborados de acuerdo con la prescripción de un facultativo reconocido y que los destine a un paciente individual bajo su responsabilidad personal directa.»

8 A tenor del artículo 6, apartado 1, de la misma Directiva:

«No podrá comercializarse ningún medicamento en un Estado miembro sin que la autoridad competente de dicho Estado miembro haya concedido una [AC] con arreglo a la presente Directiva o se haya concedido una autorización de conformidad con el Reglamento (CE) n.º 726/2004, leído en relación con el Reglamento (CE) n.º 1901/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 12 de diciembre de 2006, sobre medicamentos para uso pediátrico [(DO 2006, L 378, p. 1)], y el Reglamento (CE) n.º 1394/2007 [del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de noviembre de 2007, sobre medicamentos de terapia avanzada y por el que se modifican la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) n.º 726/2004 (DO 2007, L 324, p. 121)].

Cuando un medicamento haya obtenido una [AC] inicial de acuerdo con el primer párrafo, toda dosificación, forma farmacéutica, vía de administración y presentación adicionales, así como cualesquiera modificaciones y ampliaciones que se introduzcan[,] deberán también obtener una autorización con arreglo al párrafo primero o incluirse en la [AC] inicial. Todas estas [AC] se considerarán pertenecientes a la misma autorización global de comercialización [...].»

9 El artículo 23, apartado 2, de dicha Directiva dispone:

«El titular de la [AC] comunicará de forma inmediata a la autoridad nacional competente cualquier información nueva que [pueda] implicar una modificación de los datos o documentos a que se refieren el artículo 8, apartado 3, los artículos 10, 10 *bis*, 10 *ter*, y 11, el artículo 32, apartado 5, o el anexo I.

En particular, el titular de la [AC] informará de manera inmediata a la autoridad nacional competente de cualquier prohibición o restricción impuesta por las autoridades competentes de cualquier país en el que se comercialice el medicamento y les transmitirá cualquier otra información nueva que pueda influir en la evaluación de los beneficios y riesgos del medicamento en cuestión. La información incluirá los resultados positivos y negativos de ensayos clínicos u otros estudios en todas las indicaciones y poblaciones, estén o no incluidos en la [AC], así como los datos sobre el uso del medicamento cuando tal uso no se ajuste a los términos de la [AC].»

10 El artículo 40, apartados 1 y 2, de la Directiva 2001/83 tiene el siguiente tenor:

«1. Los Estados miembros tomarán todas las disposiciones útiles para que la fabricación de medicamentos en su territorio se supedite a la posesión de una autorización. Esta autorización de fabricación será necesaria incluso si el medicamento se fabricare para su exportación.

2. La autorización mencionada en el apartado 1 se exigirá tanto para la fabricación total o parcial como para las operaciones de división, de acondicionamiento o de presentación.

No obstante, esta autorización no se exigirá en el caso de las preparaciones, divisiones y cambios de acondicionamiento o de presentación, en la medida en que estas operaciones fueran realizadas, únicamente con vistas a su despacho al por menor, por farmacéuticos en un laboratorio o por otras personas legalmente autorizadas en los Estados miembros para efectuar dichas operaciones.»

11 El artículo 101, apartado 1, de esta Directiva establece lo siguiente:

«Los Estados miembros dispondrán de un sistema de farmacovigilancia para cumplir sus funciones en materia de farmacovigilancia y participar en las actividades de farmacovigilancia de la Unión.

El sistema de farmacovigilancia se utilizará para recoger información sobre los riesgos de los medicamentos para la salud de los pacientes o la salud pública. Esa información se referirá en concreto a reacciones adversas en seres humanos provocadas por el uso de un medicamento de acuerdo con los términos de la [AC] y por usos al margen de tales términos, así como a reacciones adversas asociadas a una exposición ocupacional.»

#### *Directiva 89/105*

12 El artículo 1, apartado 3, de la Directiva 89/105 señala:

«Nada de lo dispuesto en la presente Directiva constituye una autorización para la comercialización de una especialidad farmacéutica para la cual no se haya expedido la autorización prevista en el artículo [6] de la Directiva [2001/83].»

#### *Reglamento n.º 726/2004*

13 El artículo 1, párrafo segundo, del Reglamento n.º 726/2004 tiene el siguiente tenor:

«Las disposiciones del presente Reglamento no afectarán a las competencias de las autoridades de los Estados miembros en materia de fijación de los precios de los medicamentos, ni en lo relativo a su inclusión en el ámbito de aplicación de los sistemas nacionales de seguro de enfermedad o de los regímenes de seguridad social por motivos sanitarios, económicos y sociales. En particular, los Estados miembros podrán seleccionar, entre los elementos que figuren en la [AC], las indicaciones terapéuticas y tamaños de envase que sus organismos de seguridad social vayan a cubrir.»

14 El artículo 3, apartado 1, de dicho Reglamento dispone:

«No podrá comercializarse en la Comunidad ningún medicamento que figure en el anexo a no ser que la Comunidad haya concedido una [AC] de conformidad con lo dispuesto en el presente Reglamento.»

15 El artículo 4 del citado Reglamento dispone que las solicitudes de AC se presentarán a la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Los requisitos de presentación y examen de esas solicitudes se regulan en los artículos 5 a 15 del mismo Reglamento.

16 Los artículos 25, 25 *bis* y 26 del Reglamento n.º 726/2004 establecen lo siguiente:

«Artículo 25

La Agencia, en colaboración con los Estados miembros, desarrollará formularios web estándar estructurados para que los profesionales de la salud y los pacientes notifiquen las sospechas de reacciones adversas de acuerdo con las disposiciones contempladas en el artículo 107 *bis* de la Directiva 2001/83/CE.

*Artículo 25 bis*

La Agencia, en colaboración con las autoridades competentes nacionales y la Comisión, establecerá y mantendrá un archivo de los informes periódicos actualizados en materia de seguridad (en lo sucesivo, “el archivo”) y de los informes de evaluación correspondientes de modo que tengan acceso pleno y permanente a ellas la Comisión, las autoridades competentes nacionales, el Comité para la evaluación de riesgos en farmacovigilancia, el Comité de medicamentos de uso humano y el Grupo de Coordinación a que se refiere el artículo 27 de la Directiva 2001/83/CE (en lo sucesivo, “el Grupo de Coordinación”).

La Agencia, en colaboración con las autoridades competentes nacionales y la Comisión, y previa consulta al Comité para la evaluación de riesgos en farmacovigilancia, establecerá las especificaciones funcionales del archivo.

El Consejo de Administración de la Agencia, sobre la base de un informe de auditoría independiente que tome en consideración las recomendaciones del Comité para la evaluación de riesgos en farmacovigilancia, confirmará y anunciará el momento en que el archivo haya alcanzado plena funcionalidad y cumpla las especificaciones funcionales establecidas en virtud del párrafo segundo.

Todo cambio sustancial del archivo de los informes periódicos actualizados en materia de seguridad y de las especificaciones funcionales tendrá siempre en cuenta las recomendaciones del Comité para la evaluación de riesgos en farmacovigilancia.

*Artículo 26*

1. La Agencia, en colaboración con los Estados miembros y la Comisión, creará y mantendrá un portal web europeo sobre medicamentos para la difusión de información sobre los medicamentos autorizados en la Unión. A través de ese portal, la Agencia hará pública al menos la información siguiente:

- a) los miembros de los comités mencionados en el artículo 56, apartado 1, letras a) y a *bis*), del presente Reglamento y los miembros del Grupo de Coordinación, así como sus cualificaciones profesionales y las declaraciones a que se refiere el artículo 63, apartado 2, del presente Reglamento;
- b) el orden del día y las actas de cada reunión de los comités mencionados en el artículo 56, apartado 1, letras a) y a *bis*), del presente Reglamento y del Grupo de Coordinación por lo que respecta a las actividades de farmacovigilancia;
- c) un resumen de los planes de gestión de riesgos de los medicamentos autorizados de conformidad con el presente Reglamento;
- d) la lista de medicamentos mencionada en el artículo 23 del presente Reglamento;



- e) una lista de las ubicaciones en la Unión de los ficheros principales del sistema de farmacovigilancia e información de contacto en relación con los estudios de farmacovigilancia, para todos los medicamentos autorizados en la Unión;
- f) información sobre cómo notificar a las autoridades competentes nacionales las sospechas de reacciones adversas a los medicamentos [...];
- g) las fechas de referencia de la Unión y la frecuencia de envío de los informes periódicos actualizados en materia de seguridad establecidos con arreglo al artículo 107 *quater* de la Directiva 2001/83/CE;
- h) los protocolos y resúmenes públicos de los resultados de los estudios de seguridad posautorización [...];
- i) el inicio del procedimiento establecido en los artículos 107 *decies* a 107 *duodecies* de la Directiva 2001/83/CE [...];
- j) las conclusiones de las evaluaciones, las recomendaciones, los dictámenes, las aprobaciones y las decisiones adoptadas por los comités mencionados en el artículo 56, apartado 1, letras a) y a *bis*, del presente Reglamento [...].

2. Antes del lanzamiento de dicho portal y durante las revisiones posteriores, la Agencia consultará a las partes interesadas pertinentes, incluidos grupos de pacientes y de consumidores, profesionales de la salud y representantes de la industria.»

### ***Derecho italiano***

- 17 Según la información facilitada por el órgano jurisdiccional remitente, el artículo 1 del decreto-legge 21 ottobre 1996, n.º 536, recante «Misure per il contenimento della spesa farmaceutica e la rideterminazione del tetto di spesa per l'anno 1996», convertito dalla legge del 23 dicembre 1996, n.º 648 (Decreto-ley n.º 536, de 21 de octubre de 1996, sobre «Medidas de control del gasto farmacéutico y de redefinición del nivel máximo de gastos para el año 1996», convalidado por la Ley n.º 648, de 23 de diciembre de 1996) (GURI n.º 11, de 15 de enero de 1997), en su versión modificada por el decreto-legge del 20 de marzo de 2014, n.º 36, convertito dalla legge del 16 maggio 2014, n.º 79 (Decreto-ley n.º 36, de 20 de marzo de 2014, convalidado por la Ley n.º 79, de 16 de mayo de 2014) (GURI n.º 115, de 20 de mayo de 2014) (en lo sucesivo, «Decreto-ley n.º 536»), establece:

«4. Cuando no exista terapia de sustitución válida, los medicamentos innovadores que hayan sido autorizados para su comercialización en otros Estados pero no en el territorio nacional, los medicamentos aún no autorizados pero que están sometidos a ensayos clínicos y los medicamentos destinados a ser utilizados para una indicación terapéutica distinta de la indicación autorizada, que figuran en una lista elaborada y actualizada regularmente por la Commissione unica del farmaco (Comisión Única de Medicamentos, Italia), de conformidad con los procedimientos y criterios adoptados por esta última, podrán ser prescritos y sufragados en su totalidad por el Servizio Sanitario Nazionale a partir del 1 de enero de 1997. El coste derivado del presente apartado, estimado en 30 millones de liras anuales, será asumido por el Servizio Sanitario Nazionale dentro del límite de los gastos previsto para la asistencia farmacéutica.

4 *bis*. Aun cuando exista una terapia de sustitución en el marco de los medicamentos autorizados después de la evaluación de la [AIFA], los medicamentos que puedan ser utilizados para una indicación terapéutica diferente de la autorizada se incluirán en la lista a la que se refiere el apartado 4 [...] y serán reembolsados por el [SSN], siempre que dicha indicación sea conocida y conforme a las investigaciones llevadas a cabo por la comunidad médico-científica nacional e

internacional, según criterios de economía e idoneidad. En tal caso, la AIFA activará los mecanismos de seguimiento adecuados para proteger la seguridad de los pacientes y adoptar con tiempo suficiente las decisiones necesarias.»

### **Litigio principal y cuestiones prejudiciales**

- 18 El Lucentis y el Avastin son medicamentos biotecnológicos sujetos al procedimiento centralizado de AC previsto por el Reglamento n.º 726/2004.
- 19 La AC del Avastin, concedida en 2005, se centra exclusivamente en indicaciones oncológicas. El titular de esta AC es una sociedad del grupo farmacéutico Roche.
- 20 La AC del Lucentis fue emitida en 2007. Se refiere al tratamiento de enfermedades oculares, entre ellas la degeneración macular asociada a la edad. El titular de esta AC es una sociedad del grupo farmacéutico Novartis, al que pertenece Novartis Farma.
- 21 De las explicaciones facilitadas por el órgano jurisdiccional remitente se desprende que estos medicamentos difieren desde un punto de vista estructural y farmacológico, así como por su presentación y precio unitario. Aunque se basan en la misma tecnología, estos medicamentos contienen principios activos diferentes, denominados «ranibizumab» en el caso del Lucentis y «bevacizumab» en el del Avastin. Este último se comercializa en viales de 4 mililitros (ml). El Lucentis se vende en formulación inyectable [2,3 miligramos (mg) por 0,23 ml de solución] directamente en el ojo (en lo sucesivo, «uso intravítreo»), utilizable una sola vez y en una dosis de 0,5 mg al mes.
- 22 El Avastin se prescribe con frecuencia para el tratamiento de enfermedades oftálmicas que no están indicadas en la AC. Para poder ser utilizado de ese modo, el Avastin debe extraerse del vial original y distribuirse en jeringuillas de un solo uso con un contenido de 0,1 ml para su inyección intravítrea. El Avastin así reacondicionado para uso oftalmológico le cuesta al SSN 82 euros por dosis; el Lucentis, 902 euros.
- 23 Mediante resolución n.º 24823, de 27 de febrero de 2014, la Autorità Garante della Concorrenza e del Mercato (Autoridad de Defensa de la Competencia, Italia) sancionó a las empresas Roche y Novartis por infracción de las normas sobre competencia. En el marco de un recurso interpuesto contra dicha resolución, el Consiglio di Stato (Consejo de Estado, Italia) planteó al Tribunal de Justicia varias cuestiones prejudiciales, a las que este respondió en su sentencia de 23 de enero de 2018, F. Hoffmann—La Roche y otros (C-179/16, EU:C:2018:25).
- 24 El 15 de abril de 2014, el CSS emitió un dictamen sobre el uso del Avastin en oftalmología, que indica, en particular, que la preparación de este medicamento «para uso intravítreo es una preparación galénica magistral estéril».
- 25 Conforme a dicho dictamen del CSS, la AIFA, mediante decisión n.º 622, de 24 de junio de 2014 (en lo sucesivo, «Decisión n.º 622/2014»), incluyó el uso del Avastin para el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad en la lista de medicamentos reembolsables, con arreglo al artículo 1, apartado 4 *bis*, del Decreto-ley n.º 536/96.



26 El artículo 2 de la Decisión n.º 622/2014 tiene la siguiente redacción:

«1. La dispensación del medicamento bevacizumab–Avastin se efectuará en las siguientes condiciones, destinadas a proteger al paciente durante el uso de dicho medicamento para una indicación que no figure en el registro:

- a) a efectos de garantizar la esterilidad, el acondicionamiento en dosis de un solo uso del medicamento bevacizumab para el uso intravítreo solo podrá ser efectuado por farmacias hospitalarias que cumplan los requisitos necesarios, de conformidad con las normas que garantizan una preparación óptima;
- b) la administración del bevacizumab para el uso intravítreo se reserva a los servicios oftalmológicos altamente especializados de los hospitales públicos designados por las regiones;
- c) la administración del medicamento solo podrá efectuarse si el paciente firma una declaración de consentimiento informado sobre las razones científicas, acompañadas de la información adecuada acerca de la existencia de terapias de sustitución aprobadas, pero cuyo coste para el SSN resulta más elevado;
- d) creación de un registro de seguimiento al que se adjuntará el formulario de declaración de reacciones adversas.»

27 A tenor del artículo 3 de la Decisión n.º 622/2014:

«La prescripción del medicamento, a cargo del SSN, por los servicios usuarios deberá efectuarse para cada paciente mediante la cumplimentación del formulario de prescripción informatizado, según las indicaciones que figuran en el sitio <https://www.agenziafarmaco.gov.it/registri/>, que forman parte integrante de la presente Decisión.»

28 El artículo 4 de la Decisión n.º 622/2014, relativo a la «revaluación de condiciones», dispone:

«La AIFA se reserva el derecho a adoptar cualquier otra apreciación y a tomar cualquier decisión que resulte más adecuada para proteger la seguridad de los pacientes con arreglo al artículo 1, apartado 4 *bis*, [del Decreto-ley n.º 536/96], tras el análisis de los datos recopilados mediante el seguimiento o de cualquier otra prueba científica disponible.»

29 La Decisión n.º 79 de la AIFA, de 30 de enero de 2015, está relacionada con la Decisión n.º 622/2014 y se limita a modificar determinadas indicaciones referentes a las personas encargadas de la administración del Avastin para uso oftalmológico.

30 Novartis Farma interpuso ante el Tribunale amministrativo regionale per il Lazio (Tribunal Regional de lo Contencioso-Administrativo del Lacio, Italia) un recurso dirigido contra el dictamen del CSS de 15 de abril de 2014, así como contra las Decisiones de la AIFA n.º 622/2014 y n.º 79, de 30 de enero de 2015.

31 Tras la resolución desestimatoria de ese recurso, Novartis Farma recurrió dicha resolución en apelación ante el Consiglio di Stato (Consejo de Estado). En el procedimiento de apelación, sostiene que es incompatible con la normativa farmacéutica de la Unión que el SSN admita el reembolso de la utilización oftalmológica del Avastin prevista en el artículo 1, apartado 4 *bis*, del Decreto-ley n.º 536/96.

32 Novartis Farma alega así que el artículo 1, apartado 4 *bis*, del Decreto-ley n.º 536/96 generaliza la posibilidad de utilizar un medicamento al margen de las condiciones establecidas en su AC, incluso cuando exista una terapia de sustitución, por razones exclusivamente económicas, sin que antes del

uso a gran escala del medicamento más barato se haya realizado un análisis de la ineficacia de los medicamentos disponibles. Según Novartis Farma, esta disposición es contraria al carácter imperativo de la AC, que se deriva del artículo 6, apartado 1, de la Directiva 2001/83, y es incompatible con la Directiva 89/105.

- 33 Novartis Farma sostiene asimismo que el artículo 1, apartado 4 *bis*, del Decreto-ley n.º 536/96, al atribuir a la AIFA la competencia para «[activar] los mecanismos de seguimiento adecuados para proteger la seguridad de los pacientes y [adoptar] con tiempo suficiente las decisiones necesarias», entraña el riesgo de que dicha autoridad nacional interfiera en los ámbitos de actividad que el Reglamento n.º 726/2004 confiere a la EMA.
- 34 Novartis Farma alega que el reacondicionamiento del Avastin no cumple los requisitos exigidos por la normativa farmacéutica de la Unión para acogerse a la exención concedida a los medicamentos preparados en una farmacia en el artículo 3, punto 1, de la Directiva 2001/83.
- 35 La AIFA sostiene que la Directiva 2001/83 no está destinada a regular una situación como la controvertida en el litigio principal. En su opinión, el artículo 1, apartado 4 *bis*, del Decreto-ley n.º 536/96 no se refiere a la AC de un medicamento, sino a sus requisitos de reembolso. Considera que la situación controvertida en el litigio principal no está comprendida en el ámbito de aplicación de la Directiva 2001/83, de conformidad con el artículo 5 de esta.
- 36 Según la AIFA, la Directiva 2001/83 no es aplicable a la preparación del Avastin para su uso en el tratamiento de enfermedades oculares, en virtud de los artículos 2, apartado 1, y 3, punto 1, de la Directiva 2001/83. Además, el Tribunal de Justicia ya ha declarado, en la sentencia de 11 de abril de 2013, *Novartis Pharma (C-535/11, EU:C:2013:226)*, que el reacondicionamiento del Avastin para su uso intravítreo no requiere ninguna autorización de fabricación en virtud del artículo 40, apartado 2, de la Directiva 2001/83.
- 37 La AIFA alega además que el artículo 1, apartado 4 *bis*, del Decreto-ley n.º 536/96 no afecta a las facultades que el Reglamento n.º 726/2004 confiere a la EMA.
- 38 El órgano jurisdiccional remitente expone las dudas que suscita la sentencia de 16 de julio de 2015, *Abcur (C-544/13 y C-545/13, EU:C:2015:481)*, acerca de la interpretación del artículo 3, punto 1, de la Directiva 2001/83.
- 39 En estas circunstancias, el Consiglio di Stato (Consejo de Estado) decidió suspender el procedimiento y plantear al Tribunal de Justicia las siguientes cuestiones prejudiciales:

«1) ¿Se oponen las disposiciones de la Directiva [2001/83], y en particular los artículos 5 y 6, en relación con el considerando 2 de dicha Directiva, a la aplicación de una ley nacional [...] que, para la consecución de objetivos de contención de los gastos, incentiva, a través de la inclusión en la lista de medicamentos reembolsables por el [SSN], la utilización de un medicamento fuera de la indicación terapéutica autorizada para la generalidad de los pacientes, con independencia de cualquier consideración de las exigencias terapéuticas del paciente concreto y pese a la existencia y la disponibilidad en el mercado de fármacos autorizados para la indicación terapéutica específica?

2) ¿Puede aplicarse el artículo 3, punto 1, de la Directiva 2001/83 [...] en el caso de que la preparación del producto farmacéutico, aunque se realice en una farmacia de acuerdo con una prescripción médica destinada a un paciente concreto, se efectúe no obstante en serie, de modo igual y repetido, sin tener en cuenta las exigencias específicas del paciente concreto, dispensando el producto al hospital y no al paciente (habida cuenta de que el medicamento está clasificado en la clase H—OSP [medicamentos utilizables exclusivamente en el medio hospitalario]) y con utilización de una estructura distinta de aquella en la que se ha realizado la elaboración?

- 3) ¿Se oponen las disposiciones del Reglamento [n.º 726/2004], y en particular los artículos 3, 25 y 26, así como el anexo, que atribuyen a la [EMA] la competencia exclusiva para evaluar los aspectos de calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos que tienen como indicación terapéutica el tratamiento de patologías oncológicas, tanto en el ámbito de concesión de la [AC] (procedimiento centralizado obligatorio) como a efectos del seguimiento y de la coordinación de las acciones de farmacovigilancia posteriores a la comercialización del medicamento, a la aplicación de una ley nacional que reserva a la autoridad reguladora nacional (la AIFA) la competencia para adoptar decisiones sobre los aspectos de seguridad de los medicamentos, vinculados a su uso al margen de la AC, cuya autorización queda comprendida en la competencia exclusiva de la Comisión Europea, habida cuenta de las evaluaciones técnico-científicas realizadas por la EMA?
- 4) ¿Se oponen las disposiciones de la Directiva [89/105], y en particular el artículo 1, apartado 3, a la aplicación de una ley nacional que permite al Estado miembro, en el marco de sus decisiones en materia de reembolso de los gastos sanitarios soportados por el paciente, prever el reembolso de un medicamento utilizado fuera de las indicaciones terapéuticas señaladas en la [AC] concedida por la Comisión Europea o por una agencia especializada europea, a raíz de un procedimiento de evaluación centralizado, sin que concurran los requisitos establecidos en los artículos 3 y 5 de la Directiva [2001/83]?»

### **Sobre la admisibilidad de la petición de decisión prejudicial**

- 40 El Gobierno italiano sostiene que las cuestiones prejudiciales no están comprendidas en el ámbito de aplicación del Derecho de la Unión y no son necesarias para la resolución del litigio principal. Alega que, dado que el uso de un medicamento al margen de su AC no está regulado por el Derecho de la Unión, las cuestiones planteadas al Tribunal de Justicia son manifiestamente inadmisibles.
- 41 Irlanda considera que las cuestiones prejudiciales son inadmisibles debido a su carácter hipotético. Las explicaciones facilitadas por el órgano jurisdiccional remitente acerca de los hechos del asunto y de la pertinencia de las cuestiones planteadas para la resolución del litigio principal son, en su opinión, insuficientes.
- 42 La Regione Emilia-Romagna (Región de Emilia-Romaña, Italia) y Società Oftalmologica Italiana (SOI) — Associazione Medici Oculisti Italiani (AMOI) sostienen que la primera cuestión prejudicial es inadmisibile porque carece de pertinencia para la resolución del litigio principal. La Región de Emilia-Romaña considera, por el mismo motivo, que la segunda cuestión prejudicial es también inadmisibile.
- 43 A este respecto, debe recordarse que, en el marco de la cooperación entre el Tribunal de Justicia y los órganos jurisdiccionales nacionales establecida en el artículo 267 TFUE, corresponde exclusivamente al juez nacional, que conoce del litigio y debe asumir la responsabilidad de la decisión jurisdiccional que debe adoptarse, apreciar, a la luz de las particularidades del asunto, tanto la necesidad de una decisión prejudicial para poder dictar sentencia como la pertinencia de las cuestiones que plantea al Tribunal de Justicia. Por consiguiente, cuando las cuestiones planteadas se refieren a la interpretación del Derecho de la Unión, el Tribunal de Justicia está, en principio, obligado a pronunciarse (sentencia de 6 de septiembre de 2016, Petruhhin, C-182/15, EU:C:2016:630, apartado 19 y jurisprudencia citada).
- 44 Por lo tanto, las cuestiones relativas a la interpretación del Derecho de la Unión planteadas por el juez nacional en el marco fáctico y normativo definido bajo su responsabilidad, y cuya exactitud no corresponde verificar al Tribunal de Justicia, disfrutan de una presunción de pertinencia. La negativa del Tribunal de Justicia a pronunciarse sobre una cuestión planteada por un órgano jurisdiccional nacional solo es posible cuando resulte evidente que la interpretación del Derecho de la Unión solicitada no guarda relación alguna con la realidad o el objeto del litigio principal, cuando el problema sea de naturaleza hipotética o cuando el Tribunal de Justicia no disponga de los elementos

de hecho o de Derecho necesarios para responder de manera útil a las cuestiones que se le hayan planteado (sentencia de 26 de julio de 2017, Persidera, C-112/16, EU:C:2017:597, apartado 24 y jurisprudencia citada).

- 45 Pues bien, en el presente asunto, las cuestiones planteadas, que se refieren a la interpretación de la Directiva 89/105, de la Directiva 2001/83 y del Reglamento n.º 726/2004, se inscriben en el contexto de un litigio relativo a la conformidad con las normas del Derecho de la Unión de medidas nacionales destinadas a permitir la utilización del Avastin para indicaciones no cubiertas por su AC. Por este motivo, guardan relación directa con el objeto de litigio principal y no son hipotéticas.
- 46 Por consiguiente, las cuestiones prejudiciales son admisibles.

## **Sobre las cuestiones prejudiciales**

### *Observaciones preliminares*

- 47 Mediante sus cuestiones prejudiciales, el órgano jurisdiccional remitente pretende esencialmente que se determine si las medidas nacionales controvertidas en el litigio principal, que establecen las condiciones en las que el régimen nacional de seguro de enfermedad garantiza, por razones económicas, el pago del Avastin reacondicionado para su administración a pacientes en el tratamiento de indicaciones oftalmológicas no cubiertas por su AC, menoscaban el efecto útil de la Directiva 89/105 y de la Directiva 2001/83, así como las competencias atribuidas a la Unión con arreglo al procedimiento centralizado establecido por el Reglamento n.º 726/2004.
- 48 A este respecto, debe recordarse que, conforme al artículo 168 TFUE, apartado 7, el Derecho de la Unión no afecta a la competencia de los Estados miembros para organizar sus sistemas de seguridad social y, en particular, para adoptar disposiciones encaminadas a regular el consumo de productos farmacéuticos en interés del equilibrio financiero de sus regímenes del seguro de enfermedad (sentencia de 22 de abril de 2010, Association of the British Pharmaceutical Industry, C-62/09, EU:C:2010:219, apartado 36).
- 49 La organización y la gestión de los servicios de salud, así como la asignación de los recursos que se destinan a dichos servicios, son competencia de los Estados miembros. Por este motivo, el artículo 4, apartado 3, de la Directiva 2001/83 y el artículo 1, párrafo segundo, del Reglamento n.º 726/2004 señalan que las disposiciones de estos actos no afectarán a las competencias de las autoridades de los Estados miembros, ni en lo que respecta a la fijación de los precios de los medicamentos ni a su inclusión en el ámbito de aplicación de los sistemas nacionales de seguridad social, por motivos sanitarios, económicos y sociales.
- 50 No obstante, aun cuando el Derecho de la Unión, en particular la Directiva 89/105, no afecta a la competencia de los Estados miembros en este ámbito, lo cierto es que, en el ejercicio de dicha competencia, los Estados miembros deben respetar el Derecho de la Unión (sentencia de 2 de abril de 2009, A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite y otros, C-352/07 a C-356/07, C-365/07 a C-367/07 y C-400/07, EU:C:2009:217, apartados 19 y 20).
- 51 Además, la normativa de la Unión en materia de productos farmacéuticos no prohíbe ni la prescripción de un medicamento al margen de su AC ni su reacondicionamiento con vistas a tal uso, si bien supedita estas acciones al cumplimiento de una serie de requisitos definidos en dicha normativa (sentencia de 23 de enero de 2018, F. Hoffmann-La Roche y otros, C-179/16, EU:C:2018:25, apartado 59).

52 Habida cuenta de estas consideraciones, para determinar si los requisitos establecidos por dicha normativa se oponen a medidas nacionales como las controvertidas en el litigio principal, procede examinar, en primer lugar, la segunda cuestión prejudicial, relativa a la delimitación del ámbito de aplicación de la Directiva 2001/83, y después, sucesivamente, las cuestiones prejudiciales primera, cuarta y tercera.

### *Sobre la segunda cuestión prejudicial*

53 Mediante su segunda cuestión prejudicial, el órgano jurisdiccional remitente pregunta, en esencia, si el artículo 3, punto 1, de la Directiva 2001/83 debe interpretarse en el sentido de que el Avastin, después de haber sido reacondicionado conforme a lo establecido en las medidas nacionales controvertidas en el litigio principal, está comprendido en el ámbito de aplicación de dicha Directiva.

54 En el litigio principal, no se cuestiona que la Directiva 2001/83 es aplicable al Avastin. En cambio, el órgano jurisdiccional remitente alberga dudas sobre si las transformaciones sufridas por dicho medicamento al ser reacondicionado para su uso en el tratamiento de enfermedades oculares no cubiertas por los términos de la AC, en condiciones conformes a las medidas nacionales cuya legalidad se impugna, pueden estar comprendidas en el ámbito del artículo 3, punto 1, de dicha Directiva y, en consecuencia, excluir el Avastin así modificado del ámbito de aplicación de esta.

55 Para responder a esta cuestión, procede recordar que el artículo 2, apartado 1, de la Directiva 2001/83 determina de forma positiva el ámbito de aplicación de esta, al establecer que se aplicará a los medicamentos de uso humano destinados a ser comercializados en los Estados miembros y preparados industrialmente o en cuya fabricación intervenga un proceso industrial. El artículo 3, puntos 1 y 2, de esa Directiva prevé ciertas excepciones a la aplicación de esta para los medicamentos preparados en una farmacia, bien de acuerdo con una prescripción médica destinada a un enfermo determinado, bien de acuerdo con las indicaciones de una farmacopea, y que se destinen a su dispensación directa a los enfermos a los que abastece dicha farmacia. De ello se sigue que, para estar sujeto a la Directiva 2001/83, el medicamento considerado debe reunir las condiciones enunciadas en el artículo 2, apartado 1, de esta, por una parte, y por otra no estar comprendido en ninguna de las excepciones expresamente previstas en el artículo 3 de la misma Directiva (sentencia de 16 de julio de 2015, Abcur, C-544/13 y C-545/13, EU:C:2015:481, apartados 38 y 39).

56 Por consiguiente, es el carácter industrial del modo de fabricación de un medicamento lo que determina si está incluido en el ámbito de aplicación de la Directiva 2001/83, sin perjuicio de que el legislador de la Unión se haya preocupado de precisar que los medicamentos preparados en una farmacia de acuerdo con las condiciones establecidas en el artículo 3 de dicha Directiva están específicamente excluidos del ámbito de aplicación de esta.

57 Es preciso señalar que la exclusión del ámbito de aplicación de la Directiva 2001/83 prevista en su artículo 3 solo se refiere a los medicamentos «preparados» en una farmacia, es decir, los elaborados en una farmacia, que son las fórmulas magistrales y las fórmulas oficinales. Ahora bien, el medicamento Avastin no está comprendido en ninguna de esas categorías. No se fabrica en oficinas de farmacia ni en farmacias hospitalarias, sino de manera industrial en los laboratorios de la empresa Roche, titular de su AC.

58 De los autos transmitidos al Tribunal de Justicia resulta, además, que las operaciones de reacondicionamiento del Avastin efectuadas con arreglo a las medidas nacionales controvertidas en el litigio principal no alteran sustancialmente la composición, la forma u otros elementos esenciales de este medicamento. Estas operaciones de reacondicionamiento no pueden asimilarse a la «preparación» de un nuevo medicamento derivado del Avastin utilizando una fórmula magistral o una fórmula oficial. No pueden, en consecuencia, estar incluidas en el ámbito de aplicación del artículo 3 de la Directiva 2001/83.



- 59 Ha de añadirse que una interpretación del artículo 3 de la Directiva 2001/83 que llevase a excluir del ámbito de aplicación de la totalidad de sus disposiciones el Avastin sometido a las operaciones de reacondicionamiento que constituyen el objeto de las medidas nacionales controvertidas en el litigio principal impediría el control que dicha Directiva introduce en toda la cadena de distribución del medicamento.
- 60 A este respecto, es preciso recordar que, de acuerdo con los objetivos esenciales de la Directiva 2001/83, especialmente el relativo a la protección de la salud pública, su considerando 35 indica que esta Directiva tiene por objeto «controlar el conjunto de la cadena de distribución de medicamentos, desde su fabricación o su importación en la [Unión] hasta su despacho al público, de forma que quede garantizado que los medicamentos se conservan, transportan y manipulan en condiciones adecuadas». Tal como el Abogado General ha recordado en el punto 63 de sus conclusiones, sería claramente contrario a ese objetivo que una operación de reacondicionamiento realizada con posterioridad a la comercialización de un medicamento pudiera tener como efecto excluir a este último del ámbito de aplicación de la Directiva 2001/83, en el que hasta entonces estaba incluido.
- 61 La aplicación del artículo 3 de la Directiva 2001/83 en una situación como la controvertida en el litigio principal tendría como consecuencia privar de todo efecto útil a varias disposiciones de la citada Directiva destinadas a garantizar el control de los medicamentos a lo largo de su cadena de distribución. Así, el artículo 6, apartado 1, párrafo segundo, de esta establece expresamente que «cuando un medicamento haya obtenido una [AC] inicial [...], toda dosificación, forma farmacéutica, vía de administración y presentación adicionales, así como cualesquiera modificaciones y ampliaciones que se introduzcan[,] deberán también obtener una autorización [...] o incluirse en la [AC] inicial. Todas estas autorizaciones [...] se considerarán pertenecientes a la misma autorización global [...]».
- 62 Del mismo modo, el artículo 40, apartado 2, párrafo segundo, de la Directiva 2001/83 dispone que la autorización de fabricación necesaria tanto para la fabricación total o parcial como para las operaciones de división, de acondicionamiento o de presentación de un medicamento no se exige cuando «estas operaciones fueran realizadas, únicamente con vistas a su despacho al por menor, por farmacéuticos en un laboratorio o por otras personas legalmente autorizadas en los Estados miembros para efectuar dichas operaciones».
- 63 Por lo tanto, esta disposición que establece una excepción sería superflua si el artículo 3 de la Directiva 2001/83 debiera llevar a excluir del ámbito de aplicación de dicha Directiva, y en consecuencia de la obligación de obtener una AC y una autorización de fabricación, un medicamento que, después de haber sido comercializado y fabricado de conformidad con las exigencias de la citada Directiva, ha sido reacondicionado con arreglo a los criterios del artículo 40, apartado 2, párrafo segundo, de esta.
- 64 Por lo que se refiere al sistema de farmacovigilancia, debe señalarse también que, a tenor del artículo 101, apartado 1, párrafo segundo, de la Directiva 2001/83, «[este sistema] se utilizará para recoger información sobre los riesgos de los medicamentos para la salud de los pacientes o la salud pública. Esa información se referirá en concreto a reacciones adversas en seres humanos provocadas por el uso de un medicamento de acuerdo con los términos de la [AC] y por usos al margen de tales términos, así como a reacciones adversas asociadas a una exposición ocupacional». Esta disposición quedaría privada de efecto útil si el artículo 3 de la Directiva 2001/83 pudiera aplicarse a una operación de reacondicionamiento destinada a permitir el uso del Avastin al margen de su AC en las condiciones previstas por las medidas nacionales controvertidas en el litigio principal, excluyendo así este uso del ámbito de aplicación de dicha Directiva, incluidas las disposiciones de esta en materia de farmacovigilancia.
- 65 Procede, por consiguiente, responder a la segunda cuestión prejudicial que el artículo 3, punto 1, de la Directiva 2001/83 debe interpretarse en el sentido de que el Avastin, después de haber sido reacondicionado en las condiciones previstas por las medidas nacionales controvertidas en el litigio principal, está comprendido en el ámbito de aplicación de esa Directiva.



***Sobre la primera cuestión prejudicial***

- 66 Mediante su primera cuestión prejudicial, el órgano jurisdiccional remitente pregunta, en esencia, si el artículo 6 de la Directiva 2001/83 debe interpretarse en el sentido de que se opone a medidas nacionales como las controvertidas en el litigio principal, que establecen las condiciones en las que el Avastin puede reacondicionarse para su uso en el tratamiento de indicaciones oftalmológicas no cubiertas por su AC y, en caso afirmativo, si el artículo 5 de dicha Directiva debe interpretarse en el sentido de que permite justificar tales medidas con carácter excepcional.
- 67 Como se ha recordado en el apartado 51 de la presente sentencia, la normativa de la Unión en materia de productos farmacéuticos no prohíbe ni la prescripción de un medicamento al margen de su AC ni su reacondicionamiento con vistas a tal uso, sino que supedita estas acciones al cumplimiento de una serie de requisitos definidos en dicha normativa.
- 68 Entre estos requisitos figura la obligación de poseer una AC y una autorización de fabricación, autorizaciones a las que se refieren, respectivamente, los artículos 6 y 40 de la Directiva 2001/83. Con el fin de proporcionar al órgano jurisdiccional remitente una respuesta útil que le permita dirimir el litigio del que conoce, el Tribunal de Justicia considera que debe interpretarse también el artículo 40 de la citada Directiva, aun cuando este artículo no haya sido mencionado expresamente en las cuestiones prejudiciales que se le han remitido (sentencia de 11 de abril de 2013, Berger, C-636/11, EU:C:2013:227, apartado 31).
- 69 Por lo que respecta a la comercialización de un medicamento, el artículo 6, apartado 1, párrafo primero, de la Directiva 2001/83 dispone que no podrá comercializarse ningún medicamento en un Estado miembro sin que la autoridad competente de dicho Estado haya concedido una AC con arreglo a dicha Directiva o se haya concedido una autorización de conformidad con el procedimiento centralizado establecido por el Reglamento n.º 726/2004 para los medicamentos incluidos en el anexo de este (sentencias de 23 de enero de 2018, F. Hoffmann-La Roche y otros, C-179/16, EU:C:2018:25, apartado 53, y de 29 de marzo de 2012, Comisión/Polonia, C-185/10, EU:C:2012:181, apartado 26).
- 70 Este principio de la AC obligatoria también se aplica, a tenor del párrafo segundo de dicha disposición, cuando un medicamento ha obtenido una AC inicial de acuerdo con el primer párrafo, puesto que, en tal caso, toda dosificación, forma farmacéutica, vía de administración y presentación adicionales, así como cualesquiera modificaciones y ampliaciones que se introduzcan, deberán también obtener una autorización con arreglo al párrafo primero o incluirse en la AC inicial.
- 71 De conformidad con este principio, el Tribunal de Justicia ha declarado que, cuando un medicamento ha sido objeto de dos AC centralizadas diferentes para, respectivamente, una caja de cinco unidades y una caja de diez unidades, la normativa farmacéutica de la Unión se opone a que dicho medicamento sea comercializado en un embalaje constituido por dos cajas de cinco unidades, unidas y reetiquetadas sin disponer de una AC específica a este respecto, debido a que las indicaciones específicas y detalladas relativas al embalaje de los medicamentos que son objeto de una AC de comercialización están destinadas a evitar que los consumidores sean inducidos a error y protegen así la salud pública (sentencia de 19 de septiembre de 2002, Aventis, C-433/00, EU:C:2002:510, apartado 25).
- 72 En una situación análoga a la controvertida en el litigio principal, el Tribunal de Justicia declaró que el reacondicionamiento del Avastin para su uso al margen de la AC en el tratamiento de enfermedades oculares no requiere una nueva AC siempre que esa operación no suponga una modificación del medicamento y solo se efectúe sobre la base de prescripciones individuales que dispongan dicha operación (sentencia de 11 de abril de 2013, Novartis Pharma, C-535/11, EU:C:2013:226, apartado 42).

- 73 Esta solución tiene como razón de ser el hecho de que, contrariamente a la situación examinada en el asunto que dio lugar a la sentencia de 19 de septiembre de 2002, *Aventis* (C-433/00, EU:C:2002:510), la actividad de reacondicionamiento del Avastin tiene lugar con posterioridad a la comercialización de este medicamento, después de que un médico haya prescrito su utilización en estas condiciones a un paciente, mediante una receta individual.
- 74 Así, el Tribunal de Justicia ha señalado que las operaciones de extracción de los medicamentos líquidos contenidos en los viales originales y de trasvase de dichas extracciones, sin modificar las sustancias, a jeringuillas listas para su uso corresponden en realidad a actos que, sin la intervención de una sociedad tercera, podrían o habrían podido llevarse a cabo de otro modo por los médicos prescriptores y bajo su responsabilidad, o por las propias farmacias en sus laboratorios o en los centros hospitalarios (sentencia de 11 de abril de 2013, *Novartis Pharma*, C-535/11, EU:C:2013:226, apartados 42 y 43).
- 75 Sin perjuicio de las comprobaciones de hecho que incumben al órgano jurisdiccional remitente, el reacondicionamiento del Avastin en las condiciones previstas por las medidas nacionales controvertidas en el litigio principal no requiere, pues, la obtención de una AC cuando dicha operación sea prescrita por un médico mediante una receta individual y realizada por farmacéuticos para la administración de este medicamento en el medio hospitalario.
- 76 Por lo que se refiere a la fabricación de un medicamento, si bien, en virtud del artículo 40, apartado 1, de la Directiva 2001/83, la fabricación de medicamentos está supeditada, en general, a la obligación de estar en posesión de una autorización, el apartado 2, párrafo segundo, de ese mismo artículo dispone que la autorización de fabricación no se exige en el caso de las preparaciones, divisiones y cambios de acondicionamiento o de presentación, en la medida en que estas operaciones sean realizadas, únicamente con vistas a su despacho al por menor, por farmacéuticos en un laboratorio o por otras personas legalmente autorizadas en los Estados miembros para efectuar dichas operaciones. De ello se deduce que, cuando dichas operaciones de fabricación no se realizan con tales fines, a los farmacéuticos no se les dispensa de la obligación de estar en posesión de la autorización de fabricación (sentencias de 28 de junio de 2012, *Caronna*, C-7/11, EU:C:2012:396, apartado 35, y de 11 de abril de 2013, *Novartis Pharma*, C-535/11, EU:C:2013:226, apartados 51 y 52).
- 77 Como el Abogado General ha señalado en el punto 79 de sus conclusiones, aun cuando pudiera demostrarse ante el órgano jurisdiccional remitente que las farmacias facultadas para reacondicionar el Avastin en virtud de las medidas nacionales controvertidas en el litigio principal no poseen la autorización exigida por el artículo 40, apartado 1, de la Directiva 2001/83, dichas farmacias podrían estar cubiertas por la excepción prevista en el artículo 40, apartado 2, párrafo segundo, de esa Directiva. Sin perjuicio de las comprobaciones de hecho que incumben al órgano jurisdiccional remitente, ha de considerarse que si se demuestra que, de conformidad con las medidas nacionales controvertidas en el litigio principal, el Avastin es reacondicionado, sobre la base de una receta individual y con el fin de utilizarse al margen de su AC para el tratamiento de enfermedades oculares, por una farmacia debidamente facultada al efecto, para su administración en el medio hospitalario, tal operación está cubierta por la excepción que establece esta última disposición y no requiere autorización de fabricación.
- 78 Así pues, dado que las operaciones de reacondicionamiento del Avastin sobre las que versan las decisiones de la AIFA controvertidas en el litigio principal no requieren una AC con arreglo al artículo 6 de la Directiva 2001/83 ni una autorización de fabricación, en el sentido del artículo 40 de esta Directiva, no procede responder a la primera cuestión prejudicial en la medida en que se refiere a la interpretación del artículo 5 de dicha Directiva.

79 Habida cuenta de todas las consideraciones anteriores, ha de responderse a la primera cuestión prejudicial que el artículo 6 de la Directiva 2001/83 debe interpretarse en el sentido de que no se opone a medidas nacionales como las controvertidas en el litigio principal, que establecen las condiciones en las que el Avastin puede ser reacondicionado para su uso en el tratamiento de indicaciones oftalmológicas no cubiertas por su AC.

#### ***Sobre la cuarta cuestión prejudicial***

80 Mediante su cuarta cuestión prejudicial, el órgano jurisdiccional remitente pregunta, en esencia, si el artículo 1, apartado 3, de la Directiva 89/105, según el cual nada de lo dispuesto en dicha Directiva autoriza la comercialización de un medicamento para el cual no se haya expedido la AC prevista en el artículo 6 de la Directiva 2001/83, debe interpretarse en el sentido de que se opone a medidas nacionales como las controvertidas en el litigio principal.

81 Habida cuenta de la respuesta dada a la primera cuestión prejudicial, no procede responder a esta cuestión.

#### ***Sobre la tercera cuestión prejudicial***

82 Mediante su tercera cuestión prejudicial, el órgano jurisdiccional remitente pregunta, en esencia, si los artículos 3, 25 y 26 del Reglamento n.º 726/2004 deben interpretarse en el sentido de que se oponen a una medida nacional como la que resulta del artículo 1, apartado 4 *bis*, del Decreto-ley n.º 536/96, que permite a la AIFA supervisar medicamentos como el Avastin cuyo uso al margen de su AC está cubierto por el SSN y adoptar, en su caso, las medidas necesarias para proteger la seguridad de los pacientes, debido a que menoscaba las competencias exclusivas de la EMA en relación con los medicamentos sometidos al procedimiento centralizado.

83 Es cierto que el Reglamento n.º 726/2004, en particular sus artículos 5 a 9, confiere a la EMA competencia exclusiva para examinar las solicitudes de AC en el marco del procedimiento centralizado. Sin embargo, como se desprende de la respuesta dada a la primera cuestión prejudicial, el reacondicionamiento del Avastin en las condiciones previstas por las medidas nacionales controvertidas en el litigio principal no requiere la obtención de una AC. Por consiguiente, estas medidas, al igual que el artículo 1, apartado 4 *bis*, del Decreto-ley n.º 536/96, no pueden menoscabar la competencia exclusiva conferida a la EMA para evaluar las solicitudes de AC en el marco del procedimiento centralizado.

84 En cuanto al sistema de farmacovigilancia de los medicamentos comercializados en la Unión, debe recordarse que, conforme a los artículos 23, apartado 2, y 101, apartado 1, de la Directiva 2001/83, este sistema se extiende también a cualquier uso de un medicamento que no se ajuste a los términos de su AC. En el caso de los medicamentos sujetos al procedimiento centralizado, el capítulo 3 del título II del Reglamento n.º 726/2004, concretamente sus artículos 25 y 26, establece mecanismos de farmacovigilancia conjuntos entre las autoridades nacionales competentes y la EMA, que se encarga de su coordinación.

85 Dichos artículos no se oponen, por tanto, a una medida nacional como el artículo 1, apartado 4 *bis*, del Decreto-ley n.º 648/96, que establece que la AIFA activará los mecanismos de seguimiento adecuados para proteger la seguridad de los pacientes y adoptar con tiempo suficiente las decisiones necesarias, siempre que su aplicación complete o incluso refuerce el sistema de farmacovigilancia establecido por el Reglamento n.º 726/2004.

86 Habida cuenta de todas las consideraciones anteriores, procede responder a la tercera cuestión prejudicial que los artículos 3, 25 y 26 del Reglamento n.º 726/2004 deben interpretarse en el sentido de que no se oponen a una medida nacional como la que resulta del artículo 1, apartado 4 *bis*, del Decreto-ley n.º 536/96, que permite a la AIFA supervisar medicamentos como el Avastin cuyo uso al margen de su AC está cubierto por el SSN y adoptar, en su caso, las medidas necesarias para proteger la seguridad de los pacientes.

### Costas

87 Dado que el procedimiento tiene, para las partes del litigio principal, el carácter de un incidente promovido ante el órgano jurisdiccional remitente, corresponde a este resolver sobre las costas. Los gastos efectuados por quienes, no siendo partes del litigio principal, han presentado observaciones ante el Tribunal de Justicia no pueden ser objeto de reembolso.

En virtud de todo lo expuesto, el Tribunal de Justicia (Sala Primera) declara:

- 1) El artículo 3, punto 1, de la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano, en su versión modificada por la Directiva 2012/26/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 25 de octubre de 2012, debe interpretarse en el sentido de que el Avastin, después de haber sido reacondicionado en las condiciones previstas por las medidas nacionales controvertidas en el litigio principal, está comprendido en el ámbito de aplicación de la Directiva 2001/83, en su versión modificada por la Directiva 2012/26.
- 2) El artículo 6 de la Directiva 2001/83, en su versión modificada por la Directiva 2012/26, debe interpretarse en el sentido de que no se opone a medidas nacionales como las controvertidas en el litigio principal, que establecen las condiciones en las que el Avastin puede ser reacondicionado para su uso en el tratamiento de indicaciones oftalmológicas no cubiertas por su autorización de comercialización.
- 3) Los artículos 3, 25 y 26 del Reglamento (CE) n.º 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos, en su versión modificada por el Reglamento (UE) n.º 1027/2012 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 25 de octubre de 2012, deben interpretarse en el sentido de que no se oponen a una medida nacional como la que resulta del artículo 1, apartado 4 *bis*, del decreto-legge 21 ottobre 1996, n.º 536, recante «Misure per il contenimento della spesa farmaceutica e la rideterminazione del tetto di spesa per l'anno 1996», convertito dalla legge del 23 dicembre 1996, n.º 648 (Decreto-ley n.º 536, de 21 de octubre de 1996, sobre «Medidas de control del gasto farmacéutico y de redefinición del nivel máximo de gastos para el año 1996», convalidado por la Ley n.º 648, de 23 de diciembre de 1996), en su versión modificada por el decreto-legge del 20 de marzo de 2014, n.º 36, convertito dalla legge del 16 maggio 2014, n.º 79 (Decreto-ley n.º 36, de 20 de marzo de 2014, convalidado por la Ley n.º 79, de 16 de mayo de 2014), que permite a la Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) [Agencia Italiana del Medicamento (AIFA)] supervisar medicamentos como el Avastin cuyo uso al margen de su autorización de comercialización está cubierto por el Servizio Sanitario Nazionale (Servicio Nacional de Salud, Italia) y adoptar, en su caso, las medidas necesarias para proteger la seguridad de los pacientes.

Firmas