



## Recopilación de la Jurisprudencia

SENTENCIA DEL TRIBUNAL DE JUSTICIA (Gran Sala)

de 23 de enero de 2018\*

«Procedimiento prejudicial — Competencia — Artículo 101 TFUE — Práctica colusoria — Medicamentos — Directiva 2001/83/CE — Reglamento (CE) n.º 726/2004 — Afirmaciones relativas a los riesgos asociados al uso de un medicamento para un tratamiento no cubierto por su autorización de comercialización (al margen de su AC) — Definición del mercado de referencia — Restricción accesoria — Restricción de la competencia por el objeto — Exención»

En el asunto C-179/16,

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 3 de diciembre de 2015, recibida en el Tribunal de Justicia el 25 de marzo de 2016, en el procedimiento entre

**F. Hoffmann-La Roche Ltd,**

**Roche SpA,**

**Novartis AG,**

**Novartis Farma SpA**

y

**Autorità Garante della Concorrenza e del Mercato,**

con intervención de:

**Associazione Italiana delle Unità Dedicare Autonome Private di Day Surgery e dei Centri di Chirurgia Ambulatoriale (Aiudapds),**

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

**Regione Emilia-Romagna,**

**Altroconsumo,**

**Regione Lombardia,**

**Coordinamento delle associazioni per la tutela dell'ambiente e dei diritti degli utenti e consumatori (Codacons),**

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

\* Lengua de procedimiento: italiano.

EL TRIBUNAL DE JUSTICIA (Gran Sala),

integrado por el Sr. K. Lenaerts, Presidente, el Sr. A. Tizzano, Vicepresidente, la Sra. R. Silva de Lapuerta, los Sres. M. Ilešič, J. Malenovský, C.G. Fernlund (Ponente) y C. Vajda, Presidentes de Sala, los Sres. A. Borg Barthet, J.-C. Bonichot, A. Arabadjiev y F. Biltgen, la Sra. K. Jürimäe y el Sr. C. Lycourgos, Jueces;

Abogado General: Sr. H. Saugmandsgaard Øe;

Secretario: Sr. R. Schiano, administrador;

habiendo considerado los escritos obrantes en autos y celebrada la vista el 3 de mayo de 2017;

consideradas las observaciones presentadas:

- en nombre de F. Hoffmann-La Roche Ltd, por los Sres. M. Siragusa, P. Merlino y G. Faella, avvocati;
- en nombre de Roche SpA, por los Sres. E. Raffaelli, P. Todaro y A. Raffaelli y la Sra. E. Teti, avvocati;
- en nombre de Novartis AG y Novartis Farma SpA, por los Sres. G.B. Origoni della Croce, A. Liroso, P. Fattori y L. D’Amario y la Sra. S. Di Stefano, avvocati;
- en nombre de la Autorità Garante della Concorrenza e del Mercato, por el Sr. P. Gentili, avvocato dello Stato;
- en nombre de la Associazione Italiana delle Unità Dedicare Autonome Private di Day Surgery e dei Centri di Chirurgia Ambulatoriale (Aiudapds), por los Sres. G. Muccio y G. Zaccanti, avvocati;
- en nombre de Società Oftalmologica Italiana (SOI) — Associazione Medici Oculisti Italiani (AMOI), por los Sres. R. La Placa y V. Vulpetti, avvocati;
- en nombre de Altroconsumo, por los Sres. F. Paoletti, A. Mozzati y L. Schiano di Pepe, avvocati;
- en nombre de Coordinamento delle associazioni per la tutela dell’ambiente e dei diritti degli utenti e consumatori (Codacons), por los Sres. C. Rienzi, G. Giuliano y S. D’Ercole, avvocati;
- en nombre de Regione Emilia-Romagna, por la Sra. M.R. Russo Valentini y el Sr. R. Bonatti, avvocati;
- en nombre del Gobierno italiano, por la Sra. G. Palmieri, en calidad de agente, asistida por el Sr. S. Fiorentino, avvocato dello Stato;
- en nombre de Irlanda, por las Sras. E. Creedon y L. Williams y el Sr. A. Joyce; en calidad de agentes, asistidos por la Sra. M. Gray, Barrister;
- en nombre del Gobierno francés, por los Sres. D. Colas y D. Segoin y la Sra. J. Bousin, en calidad de agentes;
- en nombre de la Comisión Europea, por las Sras. T. Vecchi y F. Castilla Contreras y los Sres. G. Conte y C. Vollrath, en calidad de agentes;

oídas las conclusiones del Abogado General, presentadas en audiencia pública el 21 de septiembre de 2017;

dicta la siguiente

### Sentencia

- 1 La petición de decisión prejudicial tiene por objeto la interpretación del artículo 101 TFUE.
- 2 Dicha petición fue presentada en el marco de un litigio entre F. Hoffmann-La Roche Ltd (en lo sucesivo, «Roche»), Roche SpA (en lo sucesivo, «Roche Italia») y Novartis AG y Novartis Farma SpA (en lo sucesivo, «Novartis Italia»), por un lado, y la Autorità Garante della Concorrenza e del Mercato (Autoridad de Defensa de la Competencia, Italia; en lo sucesivo, «AGCM»), por otro, relativo a las diligencias incoadas y a las sanciones económicas impuestas por esta última como consecuencia de una práctica colusoria contraria al artículo 101 TFUE.

### Marco jurídico

- 3 Las empresas de que se trata en el litigio principal fueron sancionadas por la AGCM por haber infringido el Derecho de la competencia de la Unión durante el período comprendido entre el 1 de junio de 2011 y el 27 de febrero de 2014.

### Directiva 2001/83/CE

- 4 Habida cuenta del período de infracción de que se trata, el litigio principal está regulado por las disposiciones de la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano (DO 2001, L 311, p. 67), en su versión modificada por el Reglamento (CE) n.º 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de noviembre de 2007 (DO 2007, L 324, p. 121) (en lo sucesivo, «Directiva 2001/83»), así como, a partir del 21 de julio de 2012, por las disposiciones de la Directiva 2001/83, en su versión modificada por la Directiva 2010/84/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 15 de diciembre de 2010 (DO 2010, L 348, p. 74) (en lo sucesivo, «Directiva 2001/83 modificada»).
- 5 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.»

- 6 A tenor del artículo 6, apartado 1, de dicha Directiva:

«No podrá comercializarse ningún medicamento en un Estado miembro sin que la autoridad competente de dicho Estado miembro haya concedido una autorización de comercialización [(en lo sucesivo, «AC»)] con arreglo a la presente Directiva o se haya concedido una autorización de conformidad con el 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)]**, 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.

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 autorizaciones de comercialización se considerarán pertenecientes a la misma autorización global de comercialización [...]».

7 El artículo 40, apartados 1 y 2, de la referida Directiva dispone:

«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.»

8 El artículo 101 de la Directiva 2001/83 modificada establece en su apartado 1:

«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.»

9 El artículo 106 *bis* de la Directiva 2001/83 modificada dispone:

«1. Tan pronto tenga intención de realizar un anuncio público en el que informe sobre cuestiones de farmacovigilancia relacionadas con el uso de un medicamento y, en todo caso, al mismo tiempo o antes de realizarlo, el titular de una [AC] estará obligado a informar a las autoridades nacionales competentes, a la [Agencia Europea de Medicamentos (EMA)] y a la Comisión.

El titular de una [AC] garantizará que la información destinada al público se presente de forma objetiva y sin equívocos.

2. A no ser que la protección de la salud pública requiera la realización urgente de un anuncio público, los Estados miembros, la [EMA] y la Comisión se informarán mutuamente al menos veinticuatro horas antes de realizar un anuncio público en el que se informe sobre cuestiones de farmacovigilancia.

3. Para los principios activos presentes en medicamentos autorizados en más de un Estado miembro, la [EMA] se encargará de la coordinación entre las autoridades nacionales competentes de los anuncios de seguridad y proporcionará el calendario para publicar la información.

Bajo la coordinación de la [EMA], los Estados miembros realizarán todos los esfuerzos razonables para acordar un mensaje común sobre la seguridad del medicamento de que se trate y el calendario para su difusión. Previa solicitud de la [EMA], el Comité para la evaluación de riesgos en farmacovigilancia prestará su asesoramiento sobre dichos anuncios de seguridad.

[...]»

*Reglamento (CE) n.º 726/2004*

10 Habida cuenta del período de infracción de que se trata, el litigio principal se rige por las disposiciones del Reglamento n.º 726/2004, en su versión modificada por el Reglamento (CE) n.º 219/2009 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 11 de marzo de 2009 (DO 2009, L 87, p. 109) (en lo sucesivo, «Reglamento n.º 726/2004») y, a partir del 2 de julio de 2012, por las disposiciones del Reglamento n.º 726/2004, en su versión modificada por el Reglamento (UE) n.º 1235/2010 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 15 de diciembre de 2010 (DO 2010, L 348, p. 1 y corrección de errores DO 2012, L 201, p. 138) (en lo sucesivo, «Reglamento n.º 726/2004 modificado»).

11 A tenor del artículo 16 del Reglamento n.º 726/2004:

«1. Tras la concesión de una autorización con arreglo al presente Reglamento, el titular de la [AC] del medicamento de uso humano deberá tener en cuenta, en relación con los métodos de fabricación y control previstos en las letras d) y h) del apartado 3 del artículo 8 de la Directiva 2001/83/CE, los avances técnicos y científicos e introducir las modificaciones que sean necesarias para que el medicamento se fabrique y verifique mediante métodos científicos generalmente aceptados. Deberá solicitar la autorización para tales modificaciones con arreglo al presente Reglamento.

2. El titular de la [AC] comunicará de forma inmediata a la [EMA], a la Comisión y a los Estados miembros cualquier información nueva que pueda implicar una modificación de los datos o documentos a que se refieren el apartado 3 del artículo 8, los artículos 10, 10 *bis*, 10 *ter* y 11, y el anexo I de la Directiva 2001/83/CE y el apartado 4 del artículo 9 del presente Reglamento.

En particular, informará de manera inmediata a la [EMA], a la Comisión y a los Estados miembros [de] cualquier prohibición o restricción impuesta por las autoridades competentes de cualquier país en el que se comercialice el medicamento de uso humano y [de] cualquier otra información nueva que pueda influir en la evaluación de los beneficios y riesgos del medicamento de uso humano de que se trate.

Para poder evaluar permanentemente la relación beneficio-riesgo, la [EMA] podrá pedir en cualquier momento al titular de la [AC] que transmita información que demuestre que la relación beneficio-riesgo sigue siendo favorable.

3. Cuando el titular de la [AC] de un medicamento de uso humano se proponga modificar los datos y los documentos contemplados en el apartado 2, presentará a la [EMA] una solicitud en tal sentido.

4. La Comisión, previa consulta a la [EMA], adoptará las disposiciones necesarias para el examen de las modificaciones de las [AC] en forma de reglamento. Estas medidas, destinadas a modificar elementos no esenciales del presente Reglamento completándolo, se adoptarán con arreglo al procedimiento de reglamentación con control contemplado en el artículo 87, apartado 2 *bis*.»

12 El artículo 16 del Reglamento n.º 726/2004 modificado dispone:

«1. Tras la concesión de una [AC] de acuerdo con el presente Reglamento, el titular de la [AC] deberá tener en cuenta, por lo que respecta a los métodos de fabricación y de control establecidos en el artículo 8, apartado 3, letras d) y h), de la Directiva 2001/83/CE, los avances científicos y técnicos e introducir las modificaciones necesarias para que el medicamento sea fabricado y controlado por métodos científicos generalmente aceptados. Deberá solicitar la autorización para las modificaciones correspondientes con arreglo al presente Reglamento.

2. El titular de la [AC] comunicará de forma inmediata a la [EMA], a la Comisión y a los Estados miembros 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 de la Directiva 2001/83/CE o el artículo 9, apartado 4, del presente Reglamento.

En particular, el titular de la [AC] informará de manera inmediata a la [EMA] y a la Comisión 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 tanto los resultados positivos como 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].

3. El titular de una [AC] se asegurará de que la información del producto esté actualizada en función de los últimos conocimientos científicos, incluidas las conclusiones de las evaluaciones y las recomendaciones publicadas en el portal web europeo sobre medicamentos creado de conformidad con el artículo 26.

3 *bis*. Para poder evaluar permanentemente la relación beneficio-riesgo, la [EMA] podrá solicitar en todo momento al titular de la [AC] los datos que demuestren que dicha relación sigue siendo favorable. El titular de la [AC] responderá de forma completa y con prontitud a este tipo de solicitudes.

La [EMA] podrá solicitar en todo momento al titular de la [AC] que presente una copia del archivo maestro del sistema de farmacovigilancia. El titular de la [AC] presentará la copia a más tardar siete días después de la recepción de la solicitud.

4. La Comisión, previa consulta a la [EMA], adoptará las disposiciones necesarias para el examen de las modificaciones de las [AC] en forma de reglamento. Estas medidas, destinadas a modificar elementos no esenciales del presente Reglamento completándolo, se adoptarán con arreglo al procedimiento de reglamentación con control contemplado en el artículo 87, apartado 2 *bis*.»

13 El artículo 17 del Reglamento n.º 726/2004 prevé:

«El solicitante o el titular de una [AC] será responsable de la exactitud de los documentos y los datos presentados.»

14 El artículo 22 de dicho Reglamento establecía:

«La [EMA], en estrecha cooperación con los sistemas nacionales de farmacovigilancia establecidos de conformidad con el artículo 102 de la Directiva 2001/83/CE, recabará toda la información pertinente sobre las sospechas de reacciones adversas de los medicamentos de uso humano que hayan sido autorizados por la Comunidad de conformidad con el presente Reglamento. Cuando corresponda, el Comité de medicamentos de uso humano podrá emitir dictámenes, con arreglo al artículo 5 del presente Reglamento, sobre las medidas necesarias. Estos dictámenes se pondrán a disposición del público.

[...]

El titular de la [AC] y las autoridades competentes de los Estados miembros velarán por que se ponga en conocimiento de la [EMA], con arreglo a lo dispuesto en el presente Reglamento, toda información pertinente sobre las sospechas de reacciones adversas de los medicamentos de uso humano autorizados con arreglo al presente Reglamento. Se alentará a los pacientes a comunicar las reacciones adversas a los profesionales de los servicios sanitarios.»

- 15 El artículo 24, apartado 5, del Reglamento n.º 726/2004 preveía:

«El titular de una [AC] no podrá comunicar al público datos sobre cuestiones de farmacovigilancia relativos a su medicamento autorizado sin comunicarlo antes o simultáneamente a la [EMA].

En cualquier caso, el titular de la [AC] se cerciorará de que la información sea presentada de manera objetiva y no sea engañosa.

Los Estados miembros adoptarán las medidas necesarias para garantizar que el titular de una [AC] que incumpla estas obligaciones sea sometido a sanciones efectivas, proporcionales y disuasorias.»

- 16 En virtud del Reglamento n.º 1235/2010, el capítulo 3 del título II del Reglamento n.º 726/2004, titulado «Farmacovigilancia», que comprende los artículos 21 a 29 de dicho Reglamento, fue sustituido. El artículo 28, apartado 4, del Reglamento n.º 726/2004 modificado tiene el siguiente tenor:

«En caso de que el informe de evaluación recomiende tomar medidas respecto de la [AC], el Comité de medicamentos de uso humano, en un plazo de treinta días a partir de la recepción del informe del Comité para la evaluación de riesgos en farmacovigilancia, estudiará el informe y adoptará un dictamen sobre el mantenimiento, la modificación, la suspensión o la revocación de la [AC] en cuestión, incluido un calendario para la ejecución del dictamen. Si dicho dictamen del Comité de medicamentos de uso humano difiere de la recomendación del Comité para la evaluación de riesgos en farmacovigilancia, el Comité de medicamentos de uso humano adjuntará a su dictamen, junto con la recomendación, una explicación detallada de los fundamentos científicos de las diferencias.

Si el dictamen indica que son necesarias medidas reguladoras respecto de la [AC], la Comisión adoptará una decisión que modifique, suspenda o revoque la [AC]. La adopción de esta decisión estará sujeta al artículo 10 del presente Reglamento. Si la Comisión adopta tal decisión, podrá adoptar también una decisión dirigida a los Estados miembros de acuerdo con el artículo 127 *bis* de la Directiva 2001/83/CE.»

- 17 El artículo 84 de dicho Reglamento dispone:

«1. Sin perjuicio del Protocolo sobre los privilegios y las inmunidades de las Comunidades Europeas, los Estados miembros determinarán el régimen de sanciones aplicables a las infracciones de las disposiciones del presente Reglamento o de los Reglamentos adoptados en virtud de este último, y adoptarán todas las medidas necesarias para garantizar su aplicación. Estas sanciones deberán tener carácter efectivo, proporcionado y disuasorio.

[...]

2. Los Estados miembros informarán inmediatamente a la Comisión del inicio de cualquier procedimiento contencioso en relación con las posibles infracciones al presente Reglamento.

3. A petición de la [EMA], la Comisión podrá someter a los titulares de autorizaciones de comercialización concedidas en virtud del presente Reglamento a penalizaciones financieras en caso de incumplimiento de determinadas obligaciones fijadas en el marco de dichas autorizaciones. Los importes máximos, así como las condiciones y disposiciones de recaudación de estas penalizaciones,

serán fijados por la Comisión. Estas medidas, destinadas a modificar elementos no esenciales del presente Reglamento, se adoptarán con arreglo al procedimiento de reglamentación con control contemplado en el artículo 87, apartado 2 *bis*.

La Comisión publicará los nombres de los titulares de autorizaciones de comercialización afectados y el importe y los motivos de las penalizaciones económicas impuestas.»

*Reglamento (CE) n.º 658/2007*

18 Habida cuenta del período de infracción de que se trata, el litigio principal se rige por las disposiciones del Reglamento (CE) n.º 658/2007 de la Comisión, de 14 de junio de 2007, relativo a las sanciones financieras en caso de incumplimiento de determinadas obligaciones fijadas en el marco de las autorizaciones de comercialización concedidas con arreglo al Reglamento n.º 726/2004 (DO 2007, L 155, p. 10), y, a partir del 2 de julio de 2012, por las disposiciones de dicho Reglamento, en su versión modificada por el Reglamento (UE) n.º 488/2012 de la Comisión, de 8 de junio de 2012 (DO 2012, L 150, p. 68) (en lo sucesivo, «Reglamento n.º 658/2007 modificado»).

19 El artículo 1, punto 1, del Reglamento n.º 658/2007 preveía:

«El presente Reglamento establece normas sobre imposición de sanciones financieras a los titulares de [AC] concedidas con arreglo al Reglamento (CE) n.º 726/2004 por incumplimiento de las obligaciones mencionadas a continuación, cuando la infracción de que se trate tenga repercusiones importantes para la salud pública en la Comunidad o tenga una dimensión comunitaria por producirse en más de un Estado miembro o afectar a más de un Estado miembro, o cuando estén implicados intereses de la Comunidad:

1) el carácter completo y la exactitud de los datos y los documentos incluidos en la solicitud de [AC] con arreglo al Reglamento (CE) n.º 726/2004 o cualquier otro dato o documento presentados a la [EMA], para responder a las obligaciones establecidas en él».

20 El artículo 1, punto 1, del Reglamento n.º 658/2007 modificado tiene el siguiente tenor:

«obligación, cuando el incumplimiento afecte a una cuestión de fondo, de presentar datos y documentación exactos y completos, bien en la solicitud de [AC] que se presente a la [EMA] en virtud del Reglamento (CE) n.º 726/2004 [...] o bien con arreglo a las obligaciones establecidas en el Reglamento (CE) n.º 726/2004 y en el Reglamento (CE) n.º 1901/2006».

21 El artículo 16, apartado 1, del Reglamento n.º 658/2007 establece:

«Cuando, a raíz del procedimiento previsto en la subsección 1, la Comisión considere que el titular de la [AC] ha cometido, de forma deliberada o por negligencia, una de las infracciones contempladas en el artículo 1, podrá adoptar una decisión por la que se imponga una multa no superior al 5 % del volumen de negocios realizado por el titular en la Comunidad durante el ejercicio económico precedente.»

***Litigio principal y cuestiones prejudiciales***

22 La AGCM, mediante decisión de 27 de febrero de 2014 (en lo sucesivo, «decisión de la AGCM»), impuso dos multas, una a Roche y a su filial Roche Italia, de un importe de aproximadamente 90,6 millones de euros, y otra a Novartis y a su filial Novartis Italia, de un importe de aproximadamente 92 millones de euros, porque dichas empresas habían llevado a cabo una práctica

colusoria contraria al artículo 101 TFUE, dirigida a obtener una diferenciación artificial de los medicamentos Avastin y Lucentis, manipulando la percepción de los riesgos asociados al uso del Avastin en oftalmología.

- 23 Los dos medicamentos en cuestión fueron desarrollados por Genentech, sociedad domiciliada en Estados Unidos, que sólo opera en el territorio de ese país. Genentech encomendó la explotación comercial del Avastin fuera de Estados Unidos a Roche, su sociedad matriz. Dado que esta última no operaba en el sector de la oftalmología, Genentech también encomendó al grupo Novartis que garantizase la explotación comercial del Lucentis fuera del territorio de Estados Unidos, mediante un contrato de licencia celebrado en junio de 2003.
- 24 La AC de los antedichos medicamentos en la Unión Europea está sujeta, debido a las características biotecnológicas de éstos, al procedimiento centralizado previsto en el Reglamento n.º 726/2004.
- 25 El 12 de enero de 2005, la Comisión concedió una AC al Avastin para el tratamiento de determinadas patologías tumorales. El 26 de septiembre de 2005, la Agenzia italiana del farmaco (Agencia italiana del medicamento; en lo sucesivo, «AIFA») inscribió al Avastin en la lista de medicamentos totalmente cubiertos por el sistema nacional de salud.
- 26 El 22 de enero de 2007, la Comisión concedió también una AC al Lucentis para el tratamiento de patologías oculares. El 31 de mayo de 2007, la AIFA inscribió al Lucentis en la lista de medicamentos no reembolsables.
- 27 Antes de la comercialización del Lucentis, algunos médicos habían comenzado a prescribir el Avastin a pacientes afectados por enfermedades oculares. Esta prescripción del Avastin para indicaciones que no se corresponden con las mencionadas en la AC de éste (en lo sucesivo, «al margen de su AC») para el tratamiento de esas enfermedades comenzó a difundirse a escala mundial. A causa del precio unitario inferior del Avastin, su uso para esas patologías continuó tras la comercialización del Lucentis.
- 28 De conformidad con la normativa italiana, que permitía el reembolso de un uso al margen de su AC de un medicamento si no había una alternativa terapéutica válida autorizada para el tratamiento de la patología en cuestión, en mayo de 2007, la AIFA inscribió en la lista de medicamentos reembolsables el uso del Avastin para el tratamiento de maculopatías húmedas.
- 29 Tras la inscripción, el 4 de diciembre de 2008, en la lista de medicamentos reembolsables en Italia del Lucentis y de otros medicamentos autorizados para el tratamiento de las patologías oculares en cuestión, la AIFA excluyó progresivamente el reembolso del Avastin utilizado al margen de su AC para esas patologías.
- 30 Mediante decisión de 30 de agosto de 2012, la Comisión, tras obtener el dictamen favorable de la EMA, modificó el resumen de las características del Avastin, para mencionar determinadas consecuencias adversas asociadas al uso de dicho medicamento para el tratamiento de patologías oculares no cubiertas por la AC de éste.
- 31 A raíz de esta modificación del resumen de las características del Avastin, el 18 de octubre de 2012, la AIFA retiró de la lista de medicamentos reembolsables el Avastin utilizado para las indicaciones terapéuticas no cubiertas por su AC.
- 32 Según la decisión de la AGCM, los grupos Roche y Novartis celebraron un acuerdo de reparto de mercado, constitutivo de una restricción de la competencia por su objeto. En particular, a tenor del apartado 177 de dicha decisión, el Avastin y el Lucentis eran desde todos los puntos de vista equivalentes por lo que atañe al tratamiento de las enfermedades oculares. Según la decisión, la práctica colusoria tenía por objeto elaborar y difundir noticias que podían suscitar inquietud en el público sobre la seguridad de las utilizaciones oftálmicas del Avastin y minusvalorar las opiniones

científicas contrarias. En la decisión se afirma que esa práctica colusoria afectaba también al procedimiento de modificación del resumen de las características del Avastin en curso ante la EMA y al subsiguiente envío de una comunicación formal a los profesionales sanitarios, iniciados por Roche.

- 33 Según dicha decisión, y, en particular, su apartado 88, el Avastin se había convertido, debido a su uso al margen de su AC, ampliamente extendido en Italia, en el ámbito oftalmológico, en el principal competidor del Lucentis. La AGCM constató, en los apartados 82 a 88 de la misma decisión, que la práctica colusoria dio lugar a una bajada de las ventas del Avastin y provocó un desplazamiento de la demanda hacia el Lucentis. A tenor del apartado 229 de la decisión de la AGCM, ese efecto generó un sobre coste para el servicio nacional de salud evaluado, sólo en 2012, en aproximadamente 45 millones de euros.
- 34 Tras la desestimación por el Tribunale amministrativo regionale per il Lazio (Tribunal Regional de lo Contencioso-Administrativo del Lazio, Italia) de los recursos que interpusieron contra la referida decisión, Roche y Novartis y sus filiales italianas recurrieron en apelación ante el Consiglio di Stato (Consejo de Estado, Italia).
- 35 Las recurrentes en el litigio principal sostienen que, sin el contrato de licencia entre Genentech y Novartis, esta última no habría podido entrar en el mercado de referencia en un breve plazo. En esas circunstancias, no podía considerarse que las empresas Roche y Novartis fueran competidoras, ni siquiera potencialmente. Las recurrentes en el litigio principal estiman que las partes del contrato de licencia habrían podido legítimamente pactar contractualmente que Roche no haría la competencia a Novartis, la licenciataria, en el mercado de referencia. A su entender, una restricción como ésta queda completamente excluida de la aplicación de la prohibición contemplada en el artículo 101 TFUE, apartado 1.
- 36 El Consiglio di Stato (Consejo de Estado) decidió suspender el procedimiento y plantear al Tribunal de Justicia las cuestiones prejudiciales siguientes:
- «1) ¿Permite una interpretación correcta del artículo 101 TFUE considerar competidores a las partes de un contrato de licencia cuando la empresa licenciataria únicamente opera en el mercado de referencia en virtud de dicho contrato? En tal situación las eventuales limitaciones a la competencia impuestas por el licenciante al licenciatario, aunque no consten expresamente en el contrato de licencia, ¿están excluidas del ámbito de aplicación del artículo 101 TFUE, apartado 1, o están incluidas, y en su caso en qué medida, en el ámbito de aplicación de la excepción legal establecida en el artículo 101 TFUE, apartado 3?
  - 2) ¿Faculta el artículo 101 TFUE a la autoridad nacional de defensa de la competencia para definir el mercado de referencia de manera autónoma con respecto al contenido de las [AC] de los medicamentos expedidas por las autoridades reguladoras de los medicamentos competentes (AIFA y EMA) o, por el contrario, en lo que respecta a los medicamentos autorizados, el mercado de referencia a efectos del artículo 101 TFUE debe ser el mercado definido y configurado en primer lugar por la correspondiente autoridad reguladora de un modo que vincula también a la autoridad nacional de defensa de la competencia?
  - 3) A la luz de las disposiciones de la Directiva [2001/83] y, en particular, en su artículo 5 relativo a la [AC] de medicamentos, ¿permite el artículo 101 TFUE considerar sustituibles e incluir por tanto en el mismo mercado de referencia, para las mismas indicaciones terapéuticas, un medicamento utilizado al margen de su AC y un medicamento que dispone de una AC [y es utilizado conforme a ésta]?

- 4) A efectos del artículo 101 TFUE, para delimitar el mercado de referencia, ¿es preciso apreciar, además de la sustituibilidad sustancial de los productos farmacéuticos en lo que respecta a la demanda, si la oferta de los mismos en el mercado se ha efectuado o no de conformidad con el marco reglamentario relativo a la comercialización de medicamentos?
- 5) ¿Puede considerarse en cualquier caso restrictivo de la competencia por su objeto una práctica concertada que tiene por finalidad poner de relieve la menor seguridad o la menor eficacia de un medicamento, cuando esa menor eficacia o seguridad, pese a no estar respaldada por resultados científicos ciertos, tampoco puede sin embargo excluirse de forma irrefragante a la luz de los conocimientos científicos disponibles en la época de los hechos?»

### ***Sobre la solicitud de reapertura de la fase oral***

- 37 Mediante escrito de 14 de noviembre de 2017, Roche Italia solicitó la reapertura de la fase oral.
- 38 En apoyo de su solicitud, Roche Italia alega que la actividad consistente en ofrecer un nuevo medicamento elaborado a partir del Avastin fue calificada como reacondicionamiento en los puntos 68 y 82 de las conclusiones del Abogado General, a pesar de que esa actividad implica una operación más compleja. Asimismo, estima que la sentencia de 7 de febrero de 2013, Slovenská sporiteľňa (C-68/12, EU:C:2013:71), a la que se hace referencia en los puntos 89 y 166 de las conclusiones, no es pertinente para la resolución del presente asunto.
- 39 Es jurisprudencia reiterada que el Tribunal de Justicia puede ordenar de oficio, a propuesta del Abogado General o a instancia de las partes, la reapertura de la fase oral, conforme al artículo 83 de su Reglamento de Procedimiento, si considera que no está suficientemente ilustrado o que el asunto debe dirimirse basándose en una argumentación que no ha sido debatida entre las partes (sentencia de 15 de septiembre de 2011, Accor, C-310/09, EU:C:2011:581, apartado 19 y jurisprudencia citada). Sin embargo, ni el Estatuto del Tribunal de Justicia de la Unión Europea ni su Reglamento de Procedimiento prevén la posibilidad de que las partes formulen observaciones en respuesta a las conclusiones presentadas por el Abogado General (sentencia de 16 de diciembre de 2010, Stichting Natuur en Milieu y otros, C-266/09, EU:C:2010:779, apartado 28 y jurisprudencia citada).
- 40 Las observaciones de Roche Italia tienen por objeto responder a determinados aspectos de las conclusiones del Abogado General. Pues bien, de la jurisprudencia citada en el apartado anterior se deduce que la presentación de esas observaciones no está prevista en los textos que regulan el desarrollo del procedimiento ante el Tribunal de Justicia.
- 41 Asimismo, el Tribunal de Justicia, oído el Abogado General, considera que está suficientemente ilustrado para responder a las cuestiones planteadas por el órgano jurisdiccional remitente y que las partes han debatido todos los argumentos necesarios para dirimir el litigio en cuestión.
- 42 Por consiguiente, procede desestimar la solicitud de reapertura de la fase oral del procedimiento.

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

- 43 La AGCM, la Associazione Italiana delle Unità Dedicare Autonome Private di Day Surgery e dei Centri di Chirurgia Ambulatoriale (Aiudapds) y la Regione Emilia-Romagna (Región de Emilia-Romaña, Italia) alegan que la petición de decisión prejudicial es inadmisibile, dado que no contiene una descripción adecuada de los hechos del litigio principal y de la argumentación de las partes.

- 44 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 que ha de 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).
- 45 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 sólo está justificada cuando resulta patente que la interpretación del Derecho de la Unión solicitada no tiene relación alguna con la realidad o con el objeto del litigio principal, cuando el problema es de naturaleza hipotética o cuando el Tribunal de Justicia no dispone de los elementos de hecho o de Derecho necesarios para responder eficazmente a las cuestiones planteadas (sentencia de 26 de julio de 2017, Persidera, C-112/16, EU:C:2017:597, apartado 24 y jurisprudencia citada).
- 46 Pues bien, en el presente asunto, la petición de decisión prejudicial contiene una descripción de los elementos de hecho y de Derecho que dieron lugar al litigio principal suficiente para permitir al Tribunal de Justicia responder útilmente a las cuestiones planteadas. Dichas cuestiones, que tienen por objeto la interpretación del artículo 101 TFUE, se inscriben en el marco de un litigio relativo a la validez de una decisión mediante la que la AGCM aplicó el referido artículo. Por ello, esas cuestiones guardan una relación directa con el objeto del litigio y no son hipotéticas. Por lo demás, tanto la AGCM como Aiudapds, así como la Región de Emilia-Romaña y todas las partes que participan en el procedimiento, han podido presentar sus observaciones acerca de las cuestiones planteadas por el órgano jurisdiccional remitente.
- 47 De lo anterior se deriva que procede admitir las cuestiones prejudiciales.

### ***Sobre las cuestiones prejudiciales***

#### *Sobre las cuestiones prejudiciales segunda a cuarta*

- 48 En las cuestiones prejudiciales segunda a cuarta, que es preciso examinar conjuntamente, el órgano jurisdiccional remitente pregunta, en esencia, si el artículo 101 TFUE debe interpretarse en el sentido de que, a efectos de su aplicación, una autoridad nacional de defensa de la competencia puede incluir en el mercado de referencia, además de los medicamentos autorizados para el tratamiento de las patologías de que se trate, otro medicamento cuya AC no cubre dicho tratamiento, pero que se usa con ese fin. En caso de respuesta afirmativa, el órgano jurisdiccional remitente pregunta además si dicha autoridad debe de tener en cuenta la conformidad de ese uso al margen de su AC con la normativa farmacéutica de la Unión.
- 49 Para responder a estas cuestiones, debe recordarse que, en la aplicación del artículo 101 TFUE, apartado 1, la definición del mercado de referencia tiene como único objeto determinar si el acuerdo considerado puede afectar al comercio entre los Estados miembros y tiene por objeto o como efecto impedir, restringir o falsear el juego de la competencia dentro del mercado interior (sentencia de 11 de julio de 2013, Gosselin Group/Comisión, C-429/11 P, no publicada, EU:C:2013:463, apartado 75 y jurisprudencia citada).

- 50 El mercado de productos de referencia comprende la totalidad de los productos y servicios que los consumidores consideren intercambiables o sustituibles en razón de sus características, su precio o el uso que se prevea hacer de ellos (véase la sentencia de 28 de febrero de 2013, *Ordem dos Técnicos Oficiais de Contas*, C-1/12, EU:C:2013:127, apartado 77).
- 51 El concepto de mercado de referencia implica que pueda existir una competencia efectiva entre los productos que forman parte del mismo, lo que supone un grado suficiente de intercambiabilidad, a efectos del mismo uso, entre todos los productos o servicios que forman parte de un mismo mercado (sentencia de 13 de febrero de 1979, *Hoffmann-La Roche/Comisión*, 85/76, EU:C:1979:36, apartado 28). La intercambiabilidad o la sustituibilidad no se aprecian únicamente en relación con las características objetivas de los productos y servicios relevantes. Es preciso, asimismo, tomar en consideración las condiciones de competencia y la estructura de la oferta y la demanda en el mercado (véase, por lo que atañe al artículo 102 TFUE, la sentencia de 9 de noviembre de 1983, *Michelin/Comisión*, 322/81, EU:C:1983:313, apartado 37).
- 52 A este respecto, debe subrayarse que el hecho de que los productos farmacéuticos se fabriquen o vendan de manera ilícita impide, en principio, que se consideren sustituibles o intercambiables, tanto en lo que respecta a la oferta, debido a los riesgos jurídicos, económicos, técnicos o de menoscabo de su reputación a los que se exponen los fabricantes y los distribuidores de los antedichos productos, como en lo que respecta a la demanda, habida cuenta, en particular, de los riesgos para la salud pública que generan para los profesionales sanitarios y los pacientes.
- 53 En efecto, del artículo 6 de la Directiva 2001/83 se desprende que no puede comercializarse ningún medicamento en un Estado miembro sin que la autoridad competente de dicho Estado miembro haya concedido una AC con arreglo a dicha Directiva o se haya concedido una autorización de conformidad con el Reglamento n.º 726/2004.
- 54 Sin embargo, en el caso de autos, nadie ha negado que, durante el período de la supuesta infracción, el Avastin estuviese cubierto por una AC válidamente concedida por la Comisión, sobre la base del referido Reglamento, para el tratamiento de patologías tumorales.
- 55 El litigio principal atañe al uso del Avastin para tratar patologías oculares que no estaban cubiertas por esa AC. Por tanto, el órgano jurisdiccional remitente se pregunta, en esencia, si la AGCM podía incluir en el mercado de referencia dicho uso del Avastin al margen de su AC, en el supuesto de que tal uso no cumpliera los requisitos establecidos en la normativa de la Unión relativa a los productos farmacéuticos. En efecto, Roche alega en relación con este aspecto que una gran parte, o incluso la mayoría, del Avastin destinado a ser utilizado al margen de su AC en Italia fue reacondicionado en serie, sin autorización de fabricación, y vendido a los prestadores de servicios sanitarios por anticipado, antes de que presentasen recetas individuales.
- 56 A este respecto, debe subrayarse que la Directiva 2001/83 no prohíbe que los medicamentos sean utilizados para indicaciones terapéuticas que no están cubiertas por su AC. En efecto, el artículo 5, apartado 1, de la Directiva 2001/83 establece que los Estados miembros podrán, con vistas a atender necesidades especiales, excluir del ámbito de aplicación de la 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.
- 57 El Tribunal de Justicia ha considerado en relación con este aspecto que del conjunto de los requisitos enunciados en esa disposición, interpretados a la luz de los objetivos esenciales de esa Directiva y, en particular, del relativo a la salvaguardia de la salud pública, resulta que la excepción prevista por dicha disposición sólo puede referirse a situaciones en las que el médico considere que el estado de salud de sus pacientes individuales exige la administración de un medicamento que carece de equivalente en el

mercado nacional o que no se halla disponible en ese mercado (sentencias de 29 de marzo de 2012, Comisión/Polonia, C-185/10, EU:C:2012:181, apartado 36, y de 16 de julio de 2015, Abcur, C-544/13 y C-545/13, EU:C:2015:481, apartado 56).

- 58 Por otra parte, la normativa de la Unión en materia farmacéutica regula las condiciones que han de darse para que un medicamento como el Avastin pueda ser objeto de un reacondicionamiento con el fin de permitir su inyección intravítrea. Así pues, de conformidad con el artículo 40 de la Directiva 2001/83, la fabricación de un medicamento está supeditada a un régimen de autorización, salvo con respecto a las operaciones de reacondicionamiento realizadas con vistas a su despacho al por menor por profesionales sanitarios (sentencia de 28 de junio de 2012, Caronna, C-7/11, EU:C:2012:396, apartado 35). El reacondicionamiento del Avastin para su uso en el ámbito de la oftalmología requiere, por tanto, en principio, una autorización, salvo si esta operación se realiza únicamente con vistas a su despacho al por menor por farmacéuticos en un laboratorio o por otras personas legalmente autorizadas en los Estados miembros (sentencia de 11 de abril de 2013, Novartis Pharma, C-535/11, EU:C:2013:226, apartado 52).
- 59 De estos elementos se desprende que 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, pero supedita estas acciones al cumplimiento de una serie de requisitos definidos en dicha normativa.
- 60 Por otra parte, tal como ha subrayado el Abogado General en el punto 88 de sus conclusiones, la comprobación de la conformidad con el Derecho de la Unión de las condiciones en las que un medicamento como el Avastin es, en lo que respecta a la demanda, prescrito por los médicos y, en lo que respecta a la oferta, reacondicionado con vistas a su uso al margen de su AC, no incumbe a las autoridades nacionales de defensa de la competencia. Ese tipo de comprobación sólo puede ser realizada de modo exhaustivo por las autoridades competentes para controlar el cumplimiento de la normativa farmacéutica o por los órganos jurisdiccionales nacionales.
- 61 Por consiguiente, para evaluar en qué medida un producto farmacéutico cuya AC no cubre el tratamiento de determinadas patologías puede sustituir a otro producto farmacéutico o intercambiarse con tal producto, autorizado por su parte para el tratamiento de las antedichas patologías, y determinar si los referidos productos están comprendidos dentro del mismo mercado de referencia en el sentido recordado en los apartados 50 y 51 de la presente sentencia, la autoridad nacional de defensa de la competencia debe, en el supuesto de que las autoridades o los órganos jurisdiccionales competentes para ello hayan realizado un examen de la conformidad del producto en cuestión con las disposiciones aplicables que regulan su fabricación o su comercialización, tener en cuenta el resultado de dicho examen, evaluando sus eventuales efectos en la estructura de la oferta y la demanda.
- 62 Sin embargo, por lo que atañe al litigio principal, ningún elemento de los autos sugiere que, cuando la AGCM aplicó el artículo 101 TFUE, las autoridades competentes para controlar el cumplimiento de la normativa farmacéutica o los órganos jurisdiccionales nacionales hubiesen constatado el eventual carácter ilícito, alegado por Roche, de las condiciones de reacondicionamiento y de prescripción del Avastin destinado a ser utilizado al margen de su AC.
- 63 Al contrario, sin perjuicio de las comprobaciones que, en su caso, corresponda al órgano jurisdiccional remitente llevar a cabo, en particular, de los apartados 70 y 208 de la decisión de la AGCM se desprende que, cuando se adoptó dicha decisión, la EMA y la Comisión no habían estimado la solicitud de Roche dirigida a que se incluyesen en la lista de «reacciones adversas» que figura en el resumen de las características del Avastin determinadas consecuencias adversas derivadas de la utilización intravítrea de ese medicamento y consideraron que tales consecuencias únicamente justificaban una mención entre las «advertencias especiales y precauciones de empleo».

- 64 En estas circunstancias, la incertidumbre acerca de la licitud de las condiciones de reacondicionamiento y de prescripción del Avastin para el tratamiento de patologías oculares no se oponía a que, a efectos de aplicar el artículo 101 TFUE, apartado 1, la AGCM concluyese que ese producto estaba comprendido dentro del mismo mercado que otro medicamento cuya AC cubre específicamente esas indicaciones terapéuticas.
- 65 A este respecto, debe también subrayarse que, habida cuenta de las características específicas que presenta la competencia en el sector farmacéutico, el mercado de referencia a efectos de la aplicación del artículo 101 TFUE, apartado 1, puede comprender, en principio, los medicamentos que puedan servir para las mismas indicaciones terapéuticas, ya que los médicos prescriptores se guían principalmente por consideraciones de oportunidad terapéutica y de eficacia de los medicamentos.
- 66 Pues bien, es pacífico entre las partes en el litigio principal que, durante el período de la infracción contemplado en la decisión de la AGCM, el Avastin se prescribía frecuentemente para el tratamiento de enfermedades oculares, a pesar de que su AC no cubría esas indicaciones. Por consiguiente, esta circunstancia muestra la existencia de una relación concreta de sustituibilidad entre ese medicamento y los autorizados para esas patologías oculares, entre los que se encuentra el Lucentis. Máxime habida cuenta de que, al estar el Avastin sujeto a prescripción, la demanda de dicho medicamento para el tratamiento de enfermedades oculares no cubiertas por su AC podía evaluarse de manera precisa.
- 67 Habida cuenta de estos elementos, procede responder a la cuestiones prejudiciales segunda a cuarta que el artículo 101 TFUE debe interpretarse en el sentido de que, a efectos de su aplicación, una autoridad nacional de defensa de la competencia puede incluir en el mercado de referencia, además de los medicamentos autorizados para el tratamiento de las patologías de que se trate, otro medicamento cuya AC no cubre dicho tratamiento, pero que se utiliza con ese fin, y guarda, por tanto, una relación concreta de sustituibilidad con los primeros. Para determinar si existe esa relación de sustituibilidad, dicha autoridad debe, en el supuesto de que las autoridades o los órganos jurisdiccionales competentes para ello hayan realizado un examen de la conformidad del producto en cuestión con las disposiciones aplicables que regulan su fabricación o su comercialización, tener en cuenta el resultado de dicho examen, evaluando sus eventuales efectos en la estructura de la oferta y la demanda.

*Sobre la primera parte de la primera cuestión prejudicial*

- 68 Mediante la primera parte de su primera cuestión prejudicial, el órgano jurisdiccional remitente pretende, en esencia, que se dilucide si el artículo 101 TFUE, apartado 1, debe interpretarse en el sentido de que las eventuales limitaciones a la competencia acordadas entre las partes de un contrato de licencia están excluidas del ámbito de aplicación del apartado 1 de dicho artículo aunque no estén previstas en tal contrato, por ser accesorias al referido contrato.
- 69 A este respecto, de la jurisprudencia del Tribunal de Justicia se desprende que si una operación o una actividad determinada no está comprendida en el principio de prohibición previsto en el artículo 101 TFUE, apartado 1, por su neutralidad o por su efecto positivo en el ámbito de la competencia, una restricción de la autonomía comercial de uno o varios de los participantes en dicha operación o actividad tampoco está comprendida en dicho principio si tal restricción es necesaria objetivamente para llevar a cabo la mencionada operación o actividad y proporcionada a los objetivos de una u otra (sentencia de 11 de septiembre de 2014, MasterCard y otros/Comisión, C-382/12 P, Rec, EU:C:2014:2201, apartado 89 y jurisprudencia citada).
- 70 En efecto, cuando no es posible disociar tal restricción de la operación o la actividad principal sin comprometer la existencia y los objetos de éstas, se debe examinar la compatibilidad de dicha restricción con el artículo 101 TFUE conjuntamente con la compatibilidad de la operación o de la actividad principal de la cual es accesorio, y ello aun cuando, tomada de forma aislada, dicha

restricción pudiera parecer, a primera vista, comprendida en el principio de prohibición del artículo 101 TFUE, apartado 1 (sentencia de 11 de septiembre de 2014, MasterCard y otros/Comisión, C-382/12 P, EU:C:2014:2201, apartado 90).

- 71 Cuando se trata de determinar si una restricción puede eludir la prohibición prevista en el artículo 101 TFUE, apartado 1, sobre la base de que es accesoria con respecto a una operación principal que no es contraria a la competencia, debe averiguarse si sería imposible llevar a cabo dicha operación sin la restricción en cuestión. Por el hecho de que dicha operación sólo sería más difícilmente realizable, o generaría menos beneficios sin la restricción en cuestión, no puede considerarse que dicha restricción tenga el carácter de objetivamente necesaria exigido para ser calificada de accesoria. En efecto, tal interpretación llevaría a ampliar dicho concepto a restricciones que no son estrictamente imprescindibles para llevar a cabo la operación principal. Ese resultado sería contrario al efecto útil de la prohibición prevista en el artículo 101 TFUE, apartado 1 (sentencia de 11 de septiembre de 2014, MasterCard y otros/Comisión, C-382/12 P, EU:C:2014:2201, apartado 91).
- 72 En el caso de autos, debe señalarse que el comportamiento descrito en la decisión de la AGCM, que consiste en la difusión de información supuestamente engañosa sobre los efectos adversos del Avastin en caso de administración de dicho medicamento para el tratamiento de patologías oculares, tenía como objetivo limitar, no la autonomía comercial de las partes del contrato de licencia relativo al Lucentis, sino los comportamientos de terceros y, en particular, de los profesionales sanitarios, con el fin de lograr que el uso del Avastin para este tipo de tratamiento dejara de provocar una reducción del uso del Lucentis para esos mismos fines.
- 73 Por otra parte, aunque es cierto que los autos en poder del Tribunal de Justicia no incluyen ningún elemento que permita poner en duda el carácter favorable o, al menos, neutro para la competencia del contrato de licencia celebrado entre Genentech y Novartis, no puede considerarse que un comportamiento como el descrito en el apartado precedente haya sido objetivamente necesario para la aplicación del referido contrato. En efecto, ese comportamiento no se acordó en el contrato, ni siquiera con ocasión de la celebración del mismo, sino varios años después de su celebración, con el fin de frenar la sustituibilidad creada, en particular, por las prácticas de prescripción de los médicos, entre el uso del Avastin y el uso del Lucentis para el tratamiento de patologías oculares.
- 74 El hecho de que el comportamiento sancionado en la decisión de la AGCM tuviese por objeto reducir el uso del Avastin y aumentar el uso del Lucentis para hacer más rentable la explotación por Novartis de los derechos sobre la tecnología que Genentech le había concedido con respecto al Lucentis no puede, habida cuenta de la jurisprudencia recordada en el apartado 71 de la presente sentencia, llevar a considerar que el comportamiento en cuestión era objetivamente necesario para la aplicación del contrato de licencia.
- 75 Habida cuenta de las consideraciones anteriores, procede responder a la primera parte de la primera cuestión prejudicial que el artículo 101 TFUE, apartado 1, debe interpretarse en el sentido de que una práctica colusoria acordada entre las partes de un contrato de licencia relativo a la explotación de un medicamento, que, con el fin de reducir la presión competitiva sobre el uso de dicho medicamento para el tratamiento de determinadas patologías, tiene por objeto limitar los comportamientos de terceros consistentes en promover el uso de otro medicamento para el tratamiento de esas mismas patologías, no está excluida del ámbito de aplicación de la referida disposición por el hecho de que esa práctica colusoria fuera accesoria al mencionado contrato.

*Sobre la quinta cuestión prejudicial*

- 76 De las explicaciones dadas por el órgano jurisdiccional remitente y de las observaciones presentadas al Tribunal de Justicia se desprende que la infracción del artículo 101 TFUE que se imputa a las empresas de que se trata en el litigio principal sólo atañe a la difusión de información relativa a los efectos adversos del Avastin utilizado al margen de su AC.
- 77 Aunque esta quinta cuestión prejudicial se refiere también a la información relativa a la eficacia de un medicamento, debe considerarse que, mediante esta cuestión, el órgano jurisdiccional remitente pregunta, en esencia, si el artículo 101 TFUE, apartado 1, debe interpretarse en el sentido de que constituye una restricción de la competencia «por su objeto», a los efectos de dicha disposición, una práctica colusoria entre dos empresas que comercializan dos medicamentos competidores, que tiene como objetivo la difusión, en un contexto caracterizado por una incertidumbre de los conocimientos científicos en la materia, de información sobre los efectos adversos del uso de uno de esos medicamentos para indicaciones no cubiertas por su AC, con el fin de reducir la presión de la competencia resultante de dicho uso sobre otro medicamento cubierto por una AC que comprende esas indicaciones.
- 78 A este respecto, ha de recordarse que el concepto de restricción de la competencia «por el objeto» debe interpretarse de manera restrictiva y sólo puede aplicarse a ciertos tipos de coordinación entre empresas que revelen un grado de nocividad para la competencia suficiente para que se pueda considerar innecesario el examen de sus efectos. En efecto, determinadas formas de coordinación entre empresas pueden considerarse, por su propia naturaleza, perjudiciales para el buen funcionamiento del juego normal de la competencia (sentencias de 20 de noviembre de 2008, Beef Industry Development Society y Barry Brothers, C-209/07, EU:C:2008:643, apartado 17, y de 27 de abril de 2017, FSL y otros/Comisión, C-469/15 P, EU:C:2017:308, apartado 103).
- 79 Para determinar si una práctica colusoria puede calificarse como restricción de la competencia por su objeto, debe atenderse al contenido de sus disposiciones, a los objetivos que pretende alcanzar y al contexto económico y jurídico en el que se integra (véanse, en este sentido, las sentencias de 8 de noviembre de 1983, IAZ y otros/Comisión, 96/82 a 102/82, 104/82, 105/82, 108/82 y 110/82, EU:C:1983:310, apartado 25, y de 11 de septiembre de 2014, CB/Comisión, C-67/13 P, EU:C:2014:2204, apartado 53).
- 80 Al apreciar dicho contexto, se debe también tener en cuenta la naturaleza de los bienes o de los servicios afectados, así como la estructura y las condiciones reales de funcionamiento del mercado o mercados pertinentes (sentencia de 23 de noviembre de 2006, Asnef-Equifax y Administración del Estado, C-238/05, EU:C:2006:734, apartado 49 y jurisprudencia citada). Cuando se trata de determinar si existe una práctica colusoria en el sector de los productos farmacéuticos, debe tomarse, por tanto, en consideración la incidencia de la normativa de la Unión relativa a esos productos (véase, por analogía, la sentencia de 16 de septiembre de 2008, Sot. Lélos kai Sia y otros, C-468/06 a C-478/06, EU:C:2008:504, apartado 58).
- 81 Esta normativa somete un medicamento como el Avastin a un sistema de farmacovigilancia controlado por la EMA, en coordinación con las agencias nacionales competentes en materia farmacéutica. A tenor del artículo 101, apartado 1, párrafo segundo, de la Directiva 2001/83 modificada, «[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 del medicamento de acuerdo con los términos de la [AC] y por usos al margen de tales términos, así como reacciones adversas asociadas a una exposición ocupacional».

- 82 Por lo que atañe a los medicamentos autorizados conforme al procedimiento centralizado, el artículo 16, apartado 2, del Reglamento n.º 726/2004 impone al titular de la AC la obligación de transmitir de forma inmediata a la EMA, a la Comisión y a los Estados miembros cualquier información nueva que pueda implicar una modificación de la información requerida para la expedición de la AC, incluida también la que figura en el resumen de las características del producto.
- 83 Esas obligaciones fueron reforzadas desde el 2 de julio de 2012, fecha a partir de la cual es aplicable la modificación introducida en el Reglamento n.º 1235/2010 al artículo 16, apartado 2, del Reglamento n.º 726/2004. Así pues, el artículo 16, apartado 2, del Reglamento n.º 726/2004 modificado establece que el titular de la AC «[transmitirá] de manera inmediata a la [EMA] y a la Comisión [...] cualquier otra información nueva que pueda influir en la evaluación de los beneficios y riesgos del medicamento en cuestión», información que incluirá «tanto los resultados positivos como 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]».
- 84 Asimismo, con arreglo al artículo 17 del Reglamento n.º 726/2004, el titular de la AC es responsable de la exactitud de los documentos y los datos que presente.
- 85 Por otra parte, las condiciones de difusión de información relativa a medicamentos destinada a profesionales sanitarios y al público se regulan, en particular, en el artículo 106 *bis* de la Directiva 2001/83 modificada, aplicable al titular de una AC expedida en aplicación del procedimiento centralizado de conformidad con el artículo 22 del Reglamento n.º 726/2004 modificado. El referido artículo 106 *bis* exige a dicho titular que «la información destinada al público se presente de forma objetiva y sin equívocos». El artículo 24, apartado 5, del Reglamento n.º 726/2004, aplicable también a los hechos de que se trata en el litigio principal, y derogado a partir del 2 de julio de 2012 por el Reglamento n.º 1235/2010, tenía un tenor semejante al del artículo 106 *bis*.
- 86 Además, con el fin de garantizar la aplicación de la normativa en materia farmacéutica se la dota de un régimen de sanciones. Por lo que atañe al procedimiento centralizado, el Reglamento n.º 726/2004 dispone en su artículo 84 que los Estados miembros determinarán el régimen de sanciones aplicables, las cuales deberán tener «carácter efectivo, proporcionado y disuasorio». Este artículo establece también que la Comisión tiene la facultad de imponer sanciones en caso de que el titular de una AC incumpla los requisitos fijados en ésta.
- 87 El procedimiento y las sanciones financieras fueron después precisados en el Reglamento n.º 658/2007, que, en su artículo 16, apartado 1, establece que la Comisión puede imponer sanciones en forma de multas que podrán llegar a ser de hasta el 5 % del volumen de negocios anual del titular de la AC en el interior de la Unión. Entre las infracciones enumeradas en el artículo 1, punto 1, de dicho Reglamento, que la Comisión puede sancionar cuando la infracción de que se trate tenga repercusiones importantes para la salud pública en la Unión o tenga una dimensión comunitaria por producirse en más de un Estado miembro o afectar a más de un Estado miembro, o cuando estén implicados intereses de la Unión, se encuentra el incumplimiento de la obligación de aportar datos y documentación exactos y completos en la solicitud de AC presentada con arreglo al Reglamento n.º 726/2004 o cualquier otro dato o documento facilitado a la EMA, para responder a las obligaciones establecidas en dicho Reglamento.
- 88 Asimismo, conforme al artículo 28, apartado 4, del Reglamento n.º 726/2004 modificado, la EMA y la Comisión disponen de una competencia exclusiva para examinar las solicitudes de modificaciones de una AC vinculadas a la modificación del resumen de las características del producto resultantes de nuevos elementos de farmacovigilancia y, en su caso, modificar, suspender o revocar la AC de que se trate.

- 89 Por lo que atañe a los hechos de que se trata en el litigio principal, cuya comprobación corresponde exclusivamente al órgano jurisdiccional remitente, tal como se desprende de los apartados 177, 189, 193 a 202 y 209 de la decisión de la AGCM, ésta consideró que la empresas implicadas, al adoptar una estrategia común destinada a contrarrestar la presión de la competencia ejercida sobre las ventas del Lucentis por el uso del Avastin para el tratamiento de patologías oculares que no estaban comprendidas en la AC de éste, cometieron una infracción del artículo 101 TFUE. Según esa decisión, la colusión entre Roche y Novartis tenía como objetivo crear una diferenciación artificial entre esos dos medicamentos manipulando la percepción de los riesgos asociados al uso del Avastin para el tratamiento de las referidas patologías mediante la elaboración y difusión de noticias, apoyándose en una interpretación «alarmista» de los datos disponibles, que pudiera generar en el público preocupación por la seguridad de determinados usos del Avastin e influir así en las decisiones terapéuticas de los médicos, y minusvalorando los conocimientos científicos de sentido contrario.
- 90 A tenor del apartado 177 de la decisión de la AGCM, la colusión también tenía por objeto transmitir a la EMA información que pudiera amplificar la percepción de los riesgos asociados a ese uso con el fin de conseguir una modificación del resumen de las características del Avastin y la autorización de remitir a los profesionales sanitarios una carta destinada a advertirles de esos efectos adversos. Según los apartados 208, 209 y 215 de la decisión de la AGCM, esa amplificación artificial de los riesgos asociados al uso del Avastin al margen de su AC se ve sustentada, entre otras cosas, por la circunstancia, mencionada en el apartado 63 de la presente sentencia, de que la EMA y la Comisión no estimaron la solicitud de Roche dirigida a que se incluyese en la lista de «reacciones adversas» que figura en el resumen de las características del Avastin determinadas consecuencias adversas derivadas de la utilización intravítrea de ese medicamento y consideraron que tales consecuencias únicamente justificaban una mención entre las «advertencias especiales y precauciones de empleo».
- 91 A este respecto, antes de examinar la pertinencia del carácter engañoso de la información transmitida a la EMA y al público a efectos de constatar la existencia de una restricción de la competencia por el objeto, en el sentido del artículo 101 TFUE, apartado 1, debe señalarse, en primer lugar, que las obligaciones de farmacovigilancia que pueden implicar actuaciones como la difusión entre los profesionales sanitarios y el público de información relativa a los riesgos asociados al uso de un medicamento al margen de su AC, así como la incoación de un procedimiento ante la EMA con vistas a incluir esa información en el resumen de las características del producto, se sustentan, tal como se desprende de las disposiciones mencionadas en los apartados 82 a 87 de la presente sentencia, exclusivamente en el titular de la AC del referido medicamento y no en otra empresa que comercialice un medicamento competidor, cubierto por una AC distinta. Por tanto, el hecho de que dos empresas que comercializan productos farmacéuticos competidores se pongan de acuerdo para difundir información referente específicamente al producto comercializado por una sola de ellas puede constituir un indicio de que esa difusión persigue objetivos ajenos a la farmacovigilancia.
- 92 En segundo lugar, por lo que respecta al carácter engañoso de la información de que se trata, procede considerar que la información cuya transmisión a la EMA y al público fue, según la decisión de la AGCM, objeto de colusión entre Roche y Novartis debería, en caso de no cumplir los requisitos de exhaustividad y exactitud establecidos en el artículo 1, punto 1, del Reglamento n.º 658/2007, calificarse de engañosa, si, extremo que corresponde al órgano jurisdiccional remitente comprobar, dicha información fuese dirigida, por una parte, a inducir a error a la EMA y a la Comisión y a conseguir que se añadiese la mención de efectos adversos en el resumen de las características de ese producto, con el fin de permitir al titular de la AC iniciar una campaña de comunicación entre profesionales sanitarios, pacientes y otras personas afectadas con objeto de amplificar artificialmente esa percepción, y, por otra parte, exagerar, en un contexto de incertidumbre científica, la percepción por el público de los riesgos asociados al uso del Avastin al margen de su AC, habida cuenta, en particular, de que la EMA y la Comisión no modificaron el resumen de las características de ese medicamento por los que respecta a sus «reacciones adversas», sino que se limitaron a formular «advertencias especiales y precauciones de empleo».

- 93 Pues bien, en ese supuesto, habida cuenta de las características del mercado del medicamento, es previsible que la difusión de información de tales características incite a los médicos a renunciar a prescribir el referido medicamento, provocando así la disminución esperada de la demanda para ese tipo de uso. La transmisión de información engañosa a la EMA, a los profesionales sanitarios y al público constituye además, tal como se desprende de los apartados 84 a 87 de la presente sentencia, una infracción de la normativa farmacéutica de la Unión que da lugar a sanciones.
- 94 En estas circunstancias, debe considerarse que una práctica colusoria que persigue los objetivos descritos en el apartado 92 tiene un grado de nocividad para la competencia suficiente para que resulte superfluo el examen de sus efectos.
- 95 Habida cuenta de lo anterior, procede responder a la quinta cuestión prejudicial que el artículo 101 TFUE, apartado 1, debe interpretarse en el sentido de que constituye una restricción de la competencia «por su objeto», a los efectos de dicha disposición, una práctica colusoria entre dos empresas que comercializan dos medicamentos competidores, que tiene como objetivo, en un contexto caracterizado por la incertidumbre científica, la difusión entre la EMA, los profesionales sanitarios y el público de información engañosa sobre los efectos adversos del uso de uno de esos medicamentos para el tratamiento de patologías no cubiertas por la AC de éste, con el fin de reducir la presión de la competencia resultante de dicho uso sobre el uso del otro medicamento.

*Sobre la segunda parte de la primera cuestión prejudicial*

- 96 Mediante la segunda parte de su primera cuestión prejudicial, el órgano jurisdiccional remitente pregunta también si el artículo 101 TFUE debe interpretarse en el sentido de que una práctica colusoria como la descrita en el apartado precedente puede acogerse a la exención prevista en el apartado 3 de dicho artículo.
- 97 La aplicabilidad de la exención prevista en el artículo 101 TFUE, apartado 3, está supeditada a que se cumplan los cuatro requisitos acumulativos que enuncia dicha disposición. Esos requisitos consisten, en primer lugar, en que la práctica colusoria contribuya a mejorar la producción o la distribución de los productos o servicios de que se trate o a fomentar el progreso técnico o económico, en segundo lugar, en que se reserve a los usuarios una participación equitativa en el beneficio resultante, en tercer lugar, en que no imponga a las empresas participantes ninguna restricción que no sea indispensable y, finalmente, en cuarto lugar, en que no les ofrezca la posibilidad de eliminar la competencia respecto de una parte sustancial de los productos o servicios de que se trate.
- 98 Pues bien, en el caso de autos, basta señalar que la difusión de información engañosa relativa a un medicamento no puede considerarse «indispensable», en el sentido del tercer requisito exigido para poder acogerse a una exención en virtud del artículo 101 TFUE, apartado 3.
- 99 Al hacer referencia en varias ocasiones al concepto de contrato de licencia y a la existencia de una relación de competencia entre las partes de este contrato, el órgano jurisdiccional remitente parece haber querido referirse mediante su primera cuestión prejudicial a los requisitos exigidos por el Reglamento (CE) n.º 772/2004 de la Comisión, de 27 de abril de 2004, relativo a la aplicación del artículo 81, apartado 3, del Tratado a determinadas categorías de acuerdos de transferencia de tecnología (DO 2004, L 123, p. 11).
- 100 Sin embargo, debe subrayarse que, habida cuenta de lo expuesto en los apartados 97 y 98 de la presente sentencia, una práctica colusoria como la del litigio principal no puede, de todas formas, de conformidad con el artículo 101 TFUE, apartado 3, acogerse a la exención prevista en el artículo 2 del referido Reglamento.

<sup>101</sup> Por tanto, procede responder a la segunda parte de la primera cuestión prejudicial que el artículo 101 TFUE debe interpretarse en el sentido de que una práctica colusoria como la descrita en el apartado 95 de la presente sentencia no puede acogerse a la exención prevista en el apartado 3 de dicho artículo.

### *Costas*

<sup>102</sup> Dado que el procedimiento tiene, para las partes del litigio principal, el carácter de un incidente promovido ante el órgano jurisdiccional nacional, corresponde a éste 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 (Gran Sala) declara:

- 1) **El artículo 101 TFUE debe interpretarse en el sentido de que, a efectos de su aplicación, una autoridad nacional de defensa de la competencia puede incluir en el mercado de referencia, además de los medicamentos autorizados para el tratamiento de las patologías de que se trate, otro medicamento cuya autorización de comercialización no cubre dicho tratamiento, pero que se utiliza con ese fin y guarda, por tanto, una relación concreta de sustituibilidad con los primeros. Para determinar si existe esa relación de sustituibilidad, dicha autoridad debe, en el supuesto de que las autoridades o los órganos jurisdiccionales competentes para ello hayan realizado un examen de la conformidad del producto en cuestión con las disposiciones aplicables que regulan su fabricación o comercialización, tener en cuenta el resultado de dicho examen, evaluando sus eventuales efectos en la estructura de la oferta y la demanda.**
- 2) **El artículo 101 TFUE, apartado 1, debe interpretarse en el sentido de que una práctica colusoria acordada entre las partes de un contrato de licencia relativo a la explotación de un medicamento, que, con el fin de reducir la presión de la competencia sobre el uso de dicho medicamento para el tratamiento de determinadas patologías, tiene por objeto limitar los comportamientos de terceros consistentes en promover el uso de otro medicamento para el tratamiento de esas mismas patologías, no está excluida del ámbito de aplicación de la referida disposición por el hecho de que esa práctica colusoria fuera accesoria al mencionado contrato.**
- 3) **El artículo 101 TFUE, apartado 1, debe interpretarse en el sentido de que constituye una restricción de la competencia «por su objeto», a los efectos de dicha disposición, una práctica colusoria entre dos empresas que comercializan dos medicamentos competidores, que tiene como objetivo, en un contexto caracterizado por la incertidumbre científica, la difusión entre la Agencia Europea de Medicamentos, los profesionales sanitarios y el público de información engañosa sobre los efectos adversos del uso de uno de esos medicamentos para el tratamiento de patologías no cubiertas por la autorización de comercialización de éste, con el fin de reducir la presión de la competencia resultante de dicho uso sobre el uso del otro medicamento.**
- 4) **El artículo 101 TFUE debe interpretarse en el sentido de que una práctica colusoria de esas características no puede acogerse a la exención prevista en el apartado 3 de dicho artículo.**

Firmas