

SENTENCIA DEL TRIBUNAL DE JUSTICIA (Sala Cuarta) de 11 de abril de 2013

«Procedimiento prejudicial – Reglamento (CE) n° 726/2004 – Medicamentos para uso humano – Procedimiento de autorización – Exigencia de autorización – Concepto de medicamentos “desarrollados” mediante determinados procedimientos biotecnológicos que figuran en el apartado 1 del anexo a dicho Reglamento – Operación de reacondicionamiento – Solución inyectable distribuida en viales de uso único que contienen un volumen de solución terapéutica superior al utilizado efectivamente a fines del tratamiento médico – Trasvase parcial del contenido de dichos viales, previa prescripción de un médico, a jeringuillas precargadas que corresponden a las dosis prescritas, sin modificar el medicamento»

En el asunto C-535/11,

que tiene por objeto una petición de decisión prejudicial planteada, con arreglo al artículo 267 TFUE, por el Landgericht Hamburg (Alemania), mediante resolución de 12 de octubre de 2011, recibida en el Tribunal de Justicia el 20 de octubre de 2011, en el procedimiento entre

Novartis Pharma GmbH

y

Apozyt GmbH,

EL TRIBUNAL DE JUSTICIA (Sala Cuarta),

integrado por el Sr. L. Bay Larsen, en funciones de Presidente de la Sala Cuarta, y el Sr. J.-C. Bonichot, las Sras. C. Toader (Ponente) y A. Prechal y el Sr. E. Jarašiūnas, Jueces;

Abogado General: Sra. E. Sharpston;

Secretaria: Sra. A. Impellizzeri, administradora;

habiendo considerado los escritos obrantes en autos y celebrada la vista el 26 de septiembre de 2012;

consideradas las observaciones presentadas:

- en nombre de Novartis Pharma GmbH, por los Sres. L. Kröner, C. Schoonderbeek e I. Millarg, Rechtsanwälte;
- en nombre de Apozyt GmbH, por el Sr. W. Prinz, Rechtsanwalt, y por el Sr. C. Künzer;
- en nombre del Gobierno alemán, por el Sr. T. Henze y la Sra. A. Wiedmann, en calidad de agentes;
- en nombre del Gobierno checo, por los Sres. M. Smolek y D. Hadroušek, en calidad de agentes;
- en nombre de Irlanda, por la Sra. E. Creedon, en calidad de agente, asistida por el Sr. S. Woulfe, BL;
- en nombre del Gobierno helénico, por el Sr. I. Bakopoulos y la Sra. O. Souropani, en calidad de agentes;

– en nombre del Gobierno portugués, por los Sres. L. Inez Fernandes y A. Antunes, en calidad de agentes;

– en nombre de la Comisión Europea, por la Sra. M. Šimerdová y el Sr. B.-R. Killmann, en calidad de agentes;

oídas las conclusiones de la Abogado General, presentadas en audiencia pública el 31 de enero de 2013;

dicta la siguiente

Sentencia

1 La petición de decisión prejudicial versa sobre la interpretación del artículo 3, apartado 1, del Reglamento (CE) nº 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 L 136, p. 1).

2 Esta petición se presentó en el marco de un litigio entre Novartis Pharma GmbH (en lo sucesivo, «Novartis») y Apozyt GmbH (en lo sucesivo, «Apozyt»), en relación con la posibilidad de que ésta fabrique, distribuya y promueva jeringuillas listas para su uso, destinadas al tratamiento de enfermedades oculares y que contienen dosis de los medicamentos Lucentis y Avastin.

Marco jurídico

Normativa de la Unión

3 Los considerandos 7 y 13 del Reglamento nº 726/2004 tienen el siguiente tenor:

(7) La experiencia adquirida desde la adopción de la Directiva 87/22/CEE del Consejo, de 22 de diciembre de 1986, por la que se aproximan las medidas nacionales relativas a la comercialización de medicamentos de alta tecnología, en particular los obtenidos por biotecnología [(DO 1987 L 15, p. 38)] ha mostrado que es necesario instaurar un procedimiento comunitario centralizado de autorización obligatorio para los medicamentos de alta tecnología, y, en particular, para los derivados de la biotecnología, con el fin de mantener el alto nivel de evaluación científica de estos medicamentos en la Comunidad y preservar por consiguiente la confianza de los pacientes y los profesionales médicos en dicha evaluación. [...]

[...]

(13) En interés de la salud pública, las decisiones de conceder una autorización en el marco del procedimiento centralizado deben adoptarse a partir de criterios científicos objetivos sobre la calidad, la seguridad y la eficacia del medicamento de que se trate, excluyendo cualquier consideración económica o de otro tipo. [...]

4 Con arreglo al artículo 3, apartado 1, de dicho Reglamento, «no podrá comercializarse en la Comunidad ningún medicamento que figure en el anexo a no ser que la Comunidad haya concedido una autorización de comercialización de conformidad con lo dispuesto en el presente Reglamento».

5 El artículo 3, apartado 2, de este Reglamento añade lo siguiente:

«Cualquier medicamento que no figure en el anexo podrá ser objeto de una autorización de comercialización expedida por la Comunidad de conformidad con lo dispuesto en el presente Reglamento si:

- a) el medicamento contiene una nueva sustancia activa que en la fecha de entrada en vigor del presente Reglamento no estuviera autorizada en la Comunidad, o
- b) el solicitante demuestra que dicho medicamento constituye una innovación significativa desde el punto de vista terapéutico, científico o técnico, o que la concesión de una autorización de conformidad con el presente Reglamento presenta para los pacientes o para la salud animal un interés en el ámbito comunitario.

[...]»

6 El apartado 1 del anexo al mismo Reglamento, relativo a los «Medicamentos que deben ser objeto de una autorización comunitaria», tiene el siguiente tenor:

«Medicamentos de uso humano desarrollados por medio de uno de los siguientes procesos biotecnológicos:

- técnica del ADN recombinante
- expresión controlada de codificación de genes para las proteínas biológicamente activas en procariontes y eucariontes, incluidas las células de mamífero transformadas,
- métodos del hibridoma y del anticuerpo monoclonal.»

7 En relación con el contenido de una solicitud de autorización de comercialización, el artículo 6, apartado 1, del Reglamento nº 726/2004 remite a la información a la que se refiere, en particular, el artículo 8, apartado 3, 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 L 311, p. 67), en su versión modificada por la Directiva 2010/84/UE, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 15 de diciembre de 2010 (DO L 348, p. 74) (en lo sucesivo, «Directiva 2001/83»).

8 A este respecto, se desprende del artículo 8, apartado 3, de la Directiva 2001/83 que, entre los datos y documentos que deben acompañar a una solicitud de autorización de comercialización, se incluyen concretamente la denominación del medicamento, la composición cualitativa y cuantitativa de todos los componentes del medicamento, la descripción del modo de fabricación, la posología, la forma farmacéutica, el modo y vía de administración y el período o plazo de validez previsto.

9 Con arreglo al artículo 16 del Reglamento nº 726/2004, el titular de la autorización de comercialización comunicará de forma inmediata a la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), a la Comisión Europea y a los Estados miembros cualquier información nueva que pueda implicar una modificación de los datos o documentos a que se refiere el apartado 3 del artículo 8 de la Directiva 2001/83. Cuando dicho titular se proponga modificar estos datos y documentos, presentará a la EMA una solicitud en tal sentido.

10 El artículo 19, apartado 1, del Reglamento nº 726/2004 establece que las autoridades de control estarán también encargadas de comprobar, por cuenta de la Unión, que el titular de la autorización de comercialización de un medicamento de uso humano cumple los requisitos establecidos en el título IV de la Directiva 2001/83, que engloba los artículos 40 a 53 de ésta.

11 Sobre este particular, el artículo 40 de la Directiva 2001/83 establece:

«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. [...]

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.

[...]»

12 El artículo 2, apartado 1, de la Directiva 2001/83 dispone:

«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.»

13 El artículo 3 de esta Directiva establece:

«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);

[...]»

14 El artículo 5, apartado 1, de dicha Directiva dispone:

«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.»

15 El artículo 6, apartado 1, de la Directiva 2001/83 tiene el siguiente tenor:

No podrá comercializarse ningún medicamento en un Estado miembro sin que la autoridad competente de dicho Estado miembro haya concedido una autorización de comercialización, de conformidad con la presente Directiva, o sin que se haya concedido una autorización de conformidad con lo dispuesto en el Reglamento [...] nº 726/2004 [...]

Cuando un medicamento haya obtenido una autorización de comercialización 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 autorización de comercialización inicial. [...]»

Derecho alemán

16 El artículo 4 de la Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Ley de comercialización de medicamentos) establece:

«1. Se considerarán productos terminados los medicamentos preparados y comercializados bajo un determinado acondicionamiento para la venta al consumidor u otros medicamentos destinados a los consumidores para cuya preparación se emplee un proceso industrial de otro modo, o que se fabriquen de manera industrial, salvo en el caso de las farmacias. Los productos terminados no son productos intermedios destinados a ser transformados por un fabricante.

[...]

14. Se considerará fabricación: la producción, la preparación, la fabricación, la transformación o el procesado, el trasvase, incluido el embotellamiento, el acondicionamiento, el etiquetado y la venta [...]»

17 El artículo 21 de la Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln, relativo a la obligación de autorización, dispone:

«1) Los productos terminados [...] sólo podrán ser comercializados, en el ámbito de aplicación de la presente Ley, si han sido autorizados por las autoridades federales competentes o si la Comisión de las Comunidades Europeas o el Consejo de la Unión Europea han expedido una autorización de comercialización con arreglo a lo dispuesto en el artículo 3, apartados 1 o 2, del Reglamento n° 726/2004, en relación con el Reglamento (CE) n° 1901/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 12 de diciembre de 2006, sobre medicamentos para uso pediátrico y por el que se modifican el Reglamento (CEE) n° 1768/92, la Directiva 2001/20/CE, la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) n° 726/2004 (DO L 378, p. 1) [...].

2) No será necesaria una autorización para los medicamentos

[...]

1 b. distintos de los mencionados en el apartado 1 y para los autorizados al margen del ámbito de aplicación de la presente Ley a petición de las farmacias que dispongan de una prescripción para un paciente.

[...]

c) envasados sin ser objeto de modificación [...]»

Litigio principal y cuestión prejudicial

18 Novartis es titular de una autorización de comercialización para Lucentis. La Comisión expidió esta autorización de comercialización mediante decisión de 22 de enero de 2007 [C(2007) 237], adoptada con arreglo al artículo 3, apartado 1, del Reglamento n° 726/2004.

19 Entre las indicaciones terapéuticas mencionadas en la autorización de comercialización de este medicamento figura explícitamente el tratamiento de la forma exudativa (húmeda) de la degeneración macular asociada a la edad (en lo sucesivo «DMAE»). La forma húmeda de la

DMAE se traduce en un crecimiento patológico de vasos sanguíneos en la retina, acompañado de hemorragias y exudaciones que suponen una degradación de los tejidos de la retina. Esta patología tiene como consecuencia una disminución importante de la agudeza visual.

20 Lucentis se distribuye en forma de viales perforables de 0,23 ml vendidos a un precio de 1.200 euros por unidad y suministrados cada uno con una jeringuilla autorizada para este uso, una cánula provista de un filtro y una cánula de inyección. Según la información destinada a los profesionales de la Medicina, el producto debe extraerse del vial mediante la jeringuilla de 1 ml de capacidad y la cánula provista de filtro suministrados con él. La cánula provista de filtro colocada en la jeringuilla debe seguidamente sustituirse por la cánula de inyección, y a continuación ha de desecharse el contenido de la jeringuilla que supere los 0,05 ml de producto, volumen correspondiente a la dosis recomendada. Está previsto que el contenido del vial se emplee para la administración de una única dosis, aunque, en definitiva, sólo se utilice un volumen de 0,05 ml del volumen del medicamento líquido, 0,23 ml.

21 Roche Pharma AG, que no es parte en el litigio principal, es titular de una autorización de comercialización para Avastin. La Comisión expidió esta autorización de comercialización mediante decisión de 12 de enero de 2005 [C(2005) 97)], adoptada en virtud del artículo 3, apartado 1, del Reglamento nº 726/2004.

22 Esta autorización de comercialización incluye, en esencia, las indicaciones terapéuticas vinculadas al tratamiento de cánceres con metástasis, concretamente de colon, de mama y de riñón. En Alemania, este medicamento se emplea, bajo prescripción médica, para el tratamiento de la DMAE, dado que ya se había usado a tal fin antes de la concesión de una autorización de comercialización para Lucentis y que en aquella época no existía ningún medicamento específico para el tratamiento de la DMAE. Como en otros Estados miembros, Avastin sigue usándose en oftalmología debido a que su coste es sustancialmente inferior al de Lucentis. El tribunal remitente indica que, en Alemania, este uso, que depende de la libertad del médico en materia terapéutica, es lícito siempre que el paciente dé su consentimiento. Avastin se distribuye en viales de 4 ml o de 16 ml. Sin embargo, el concentrado contenido en ellos no debe utilizarse puro, sino diluido en una solución salina administrada por perfusión.

23 Apozyt elabora, empleando el contenido de los medicamentos Lucentis y Avastin, jeringuillas que contienen únicamente la dosis necesaria para una inyección tal y como ha sido dispuesta en la receta del médico prescriptor. El rellenado de las jeringuillas preparadas de este modo se lleva a cabo en un medio estéril, en una unidad de producción dotada de una planta de aislamiento. Las jeringuillas precargadas se envían y entregan a la farmacia que las ha solicitado. Según Apozyt, las farmacias únicamente cursan sus pedidos en relación con recetas médicas presentadas a tal fin por los pacientes. La operación de trasvase llevada a cabo de este modo permite emplear el contenido de los viales de Lucentis y Avastin para realizar varias inyecciones, de modo que el coste final de una inyección es sustancialmente inferior al que se abonaría por una inyección realizada únicamente a partir de los medicamentos tal como se comercializan.

24 Novartis entabló ante el tribunal remitente un recurso al objeto de que se ordene a Apozyt que cese este tipo de actividades mercantiles, que, según Novartis, constituyen actos de competencia desleal. En apoyo de su recurso, Novartis alega que la actividad consistente en rellenar jeringuillas listas para su uso con dosis del medicamento no modificado requiere también la expedición de una autorización de comercialización, teniendo en cuenta, en particular, que las sustancias activas contenidas en Lucentis y Avastin han sido desarrollados mediante técnica del ADN recombinante y, además, se obtuvieron por métodos del hibridoma y del anticuerpo monoclonal, en el sentido del apartado 1, guiones primero y tercero, del anexo al Reglamento nº 726/2004.

25 Por otro lado, según Novartis, el que los viales monodosis contengan una dosis superior a la necesaria en el plano terapéutico resulta del proceso productivo. Afirma que este excedente, además, ayuda a garantizar la seguridad del uso de Lucentis. Ahora bien, a su juicio existe un riesgo de infiltración de bacterias en las operaciones de trasvase del producto original y un problema de conservación del producto en las jeringuillas listas para su uso como las producidas por la demandada en el litigio principal.

26 Apozyt considera que las operaciones que lleva a cabo no precisan de la expedición de una autorización de comercialización, puesto que el proceso de fabricación del medicamento de que se trata ya ha finalizado en el momento en que lo acondiciona de nuevo y después lo distribuye en forma de jeringuillas listas para su uso que contienen dosis del producto inferiores a las contenidas en los medicamentos de base cubiertos por una autorización de comercialización. Afirma que, de este modo, la elaboración de jeringuillas listas para su uso, como las controvertidas en el litigio principal, no puede considerarse la «fabricación» de un medicamento «desarrollado» mediante uno de los procesos enunciados en el anexo al Reglamento nº 726/2004. Además, según Apozyt, la elaboración de jeringuillas listas para su uso en un entorno estéril, como el garantizado en sus unidades de rellenado, es garantía de una mayor seguridad sanitaria, dado que los médicos que proceden a realizar ellos mismos el trasvase previo a la inyección no lo hacen en un medio estéril. Considera que las jeringuillas empleadas son las mismas que proporciona el fabricante de origen, de modo que no puede reprochársele ninguna modificación del proceso de empleo de los medicamentos controvertidos.

27 El Landgericht Hamburg explica que, según los artículos 3 y 4 de la Gesetz gegen den unlauteren Wettbewerb (Ley contra la competencia desleal), toda persona que, mediante su comportamiento, incumpla un requisito de acuerdo o de autorización actúa de manera desleal. Además, tal comportamiento puede ser impugnado por cualquier competidor, que puede exigir su prohibición. De este modo, si las actividades de acondicionamiento de jeringuillas listas para su uso llevadas a cabo por Apozyt estuvieran incluidas en la obligación de autorización prevista en el artículo 3 del Reglamento nº 726/2004, serían desleales en el sentido de los artículos 3 y 4 de dicha Ley. A este respecto, el Landgericht Hamburg menciona que el Hanseatisches Oberlandesgericht Hamburg consideró, en una sentencia anterior, que el término «desarrollados», empleado en la frase inicial del apartado 1 del anexo al Reglamento nº 726/2004, incluye también el rellenado de jeringuillas, de modo que esta operación requiere la expedición de una autorización de comercialización. El tribunal remitente se muestra proclive a compartir esta postura, pero señala que esta cuestión presenta cierta importancia para el sector farmacéutico, dado, en particular, que tal rellenado, realizado en un medio estéril y en función de la dosis recomendada, podría permitir realizar ahorros sustanciales.

28 En estas circunstancias, el Landgericht Hamburg decidió suspender el procedimiento y plantear al Tribunal de Justicia la siguiente cuestión prejudicial:

«El término “desarrollados” de la frase inicial del apartado 1 del anexo al [Reglamento nº 726/2004] ¿comprende también los procesos en los cuales, previa prescripción y encargo por un médico, se trasvasa a otros recipientes cantidades parciales de un medicamento desarrollado y dispuesto para su uso conforme a los mencionados procedimientos, si con ello no se altera la composición del medicamento y, en particular, la producción de jeringuillas precargadas con un medicamento autorizado conforme al Reglamento?»

Sobre la solicitud de reapertura de la fase oral

29 Mediante escrito de 25 de febrero de 2013, Apozyt solicitó al Tribunal de Justicia que ordenara la reapertura de la fase oral, con arreglo al artículo 83 de su Reglamento de Procedimiento, debido a que las conclusiones de la Abogado General estaban basadas en consideraciones de hecho y de Derecho incorrectas, en particular en lo que respecta, por un

lado, a la conclusión de que las actividades de esta empresa consistían en una comercialización de un nuevo medicamento, y, por otro, a los requisitos de aplicación del artículo 5, apartado 1, de la Directiva 2001/83.

30 Sobre este particular, procede recordar, por un lado, que el Tribunal de Justicia puede ordenar de oficio, o a propuesta del Abogado General, o también a instancia de las partes, la reapertura de la fase oral, conforme al artículo 83 del Reglamento de Procedimiento, si considera que no está suficientemente informado o que el asunto debe dirimirse basándose en una alegación que no ha sido debatida entre las partes (véanse el auto de 4 de febrero de 2000, *Emesa Sugar*, C-17/98, Rec. p. I-665, apartado 18; las sentencias de 14 de diciembre de 2004, *Swedish Match*, C-210/03, Rec. p. I-11893, apartado 25, y de 14 de septiembre de 2006, *Stichting Zuid-Hollandse Milieufederatie*, C-138/05, Rec. p. I-8339, apartado 23).

31 Por otro lado, en virtud del artículo 252 TFUE, párrafo segundo, la función del Abogado General consiste en presentar públicamente, con toda imparcialidad e independencia, conclusiones motivadas sobre los asuntos que, de conformidad con el Estatuto del Tribunal de Justicia de la Unión Europea, requieran su intervención. En el ejercicio de dicha función puede, en su caso, analizar una petición de decisión prejudicial colocándola en un contexto más amplio que el estrictamente definido por el órgano jurisdiccional remitente o por las partes en el litigio principal. Habida cuenta de que el Tribunal de Justicia no está vinculado por las conclusiones del Abogado General ni por la motivación que éste desarrolla para llegar a las mismas, no es indispensable reabrir la fase oral de conformidad con el artículo 83 del Reglamento de Procedimiento cada vez que el Abogado General suscita una cuestión de Derecho que no ha sido objeto de debate entre las partes (sentencia de 22 de mayo de 2008, *Feinchemie Schwebda y Bayer CropScience*, C-361/06, Rec. p. I-3865, apartado 34).

32 En el caso de autos, el Tribunal de Justicia se considera suficientemente informado para pronunciarse y, dado que no es necesario dirimir el asunto basándose en alegaciones que no han sido debatidas entre las partes, no procede acceder a la petición de reapertura de la fase oral.

Sobre la cuestión prejudicial

33 Mediante su cuestión, el tribunal remitente desea saber, en esencia, si las actividades como las controvertidas en el litigio principal requieren la obtención de una autorización de comercialización con arreglo al artículo 3, apartado 1, del Reglamento n° 726/2004, y en caso contrario, si siguen estando reguladas por la Directiva 2001/83.

34 Novartis y los Gobiernos checo y helénico consideran que las actividades como las controvertidas en el litigio principal son reacondicionamiento y no están cubiertas por la autorización de comercialización expedida para los medicamentos originales, de manera que son ilegales. De este modo, Novartis considera que, para reacondicionar los medicamentos controvertidos en una jeringuilla precargada, *Apozyt* debería presentar una solicitud de autorización de comercialización en este sentido a la EMEA.

35 *Apozyt*, el Gobierno alemán, Irlanda y el Gobierno portugués defienden la tesis inversa, al considerar que tales actividades no precisan de la expedición de autorizaciones de comercialización además de las ya otorgadas.

36 La Comisión considera que la cuestión planteada puede carecer de pertinencia para la solución del litigio principal, ya que, según dicha institución, el término «hergestellt», empleado en la frase inicial de la versión alemana del apartado 1 del anexo al Reglamento n° 726/2004 no puede entenderse en el sentido de que permite determinar si la obligación de disponer de una autorización de comercialización se aplica también a procesos mediante los cuales cantidades de un medicamento elaborado siguiendo los procesos autorizados se acondicionan posteriormente

en otro recipiente, bajo prescripción médica. Por otro lado, alega que, para resolver el litigio principal, el tribunal remitente debe apreciar, en realidad, si las operaciones de rellenado de jeringuillas listas para su uso con un medicamento ya autorizado contenido en viales perforables, como las controvertidas en el litigio principal, deben considerarse operaciones de división, de cambio de acondicionamiento o de presentación, en el sentido del artículo 40, apartado 2, de la Directiva 2001/83. A su juicio, en caso afirmativo Apozyt no necesitaría una autorización de comercialización para llevar a cabo tales operaciones. En cambio, si no pudieran considerarse incluidas en dicho artículo 40, ello sería un serio indicio de que es necesario disponer de una autorización de comercialización para realizarlas.

37 Sobre este particular, procede señalar que el artículo 3, apartado 1, del Reglamento n° 726/2004 establece la obligación de presentar una solicitud de autorización de comercialización en el marco del procedimiento centralizado, en el que la EMEA tiene una competencia reglada en lo que se refiere a su expedición. Esta obligación se refiere a los medicamentos de alta tecnología que figuran en el anexo a dicho Reglamento, en particular los medicamentos «desarrollados» mediante alguno de los tres procedimientos biotecnológicos enumerados en el apartado 1 de éste.

38 Se desprende de la lectura del artículo 3 del Reglamento n° 726/2004, en relación con los artículos 2 y 6 de la Directiva 2001/83, que los medicamentos para uso humano producidos industrialmente y destinados a su comercialización en los Estados miembros, distintos de los que figuran en el anexo a dicho Reglamento, deben en principio disponer de una autorización de comercialización expedida por las autoridades de los Estados miembros en virtud de dicha Directiva. De manera facultativa, en el caso de autos en las condiciones establecidas en el artículo 3, apartado 2, de dicho Reglamento, los medicamentos que no figuran en dicho anexo pueden sin embargo ser objeto de una autorización de comercialización en el marco del procedimiento centralizado, evitando con ello la obligación de presentar múltiples solicitudes de autorización de comercialización en el marco del procedimiento de autorización establecido por la Directiva 2001/83.

39 De ello se deduce que, al adoptar el artículo 3 del Reglamento n° 726/2004, el legislador de la Unión estableció un criterio que permite determinar si un medicamento determinado debe, para su comercialización en la Unión, ser autorizado en el marco del procedimiento centralizado de comercialización establecido en dicho Reglamento o en el de los procedimientos nacionales adoptados para ejecutar la Directiva 2001/83.

40 En el litigio principal, consta que los medicamentos Lucentis y Avastin se comercializaron en la Unión y disponen a este respecto de una autorización de comercialización expedida por la Comunidad, con arreglo al artículo 3, apartado 1, del Reglamento n° 726/2004, como medicamentos «desarrollados» mediante uno de los procedimientos biotecnológicos mencionados en el apartado 1 del anexo a dicho Reglamento.

41 Al preparar jeringuillas listas para su uso para atender los pedidos cursados por las farmacias en las que los pacientes presentan prescripciones médicas en este sentido, una empresa como Apozyt no utiliza ninguno de los procedimientos biotecnológicos enumerados en dicho apartado 1, y, por otro lado, no aprovisiona en modo alguno sin que medie un pedido previo a estas farmacias, ni directamente ni tampoco de modo indirecto a través de mayoristas. Además, se desprende de la resolución de remisión, y, concretamente, del tenor de la cuestión planteada, por una parte, que el Landgericht Hamburg parte del supuesto de que la composición del medicamento no se ha modificado. Por otra, la administración al paciente del contenido de las jeringuillas precargadas de este modo la realiza el médico prescriptor, que ha decidido tratar a su paciente mediante estas jeringuillas.

42 En estas circunstancias, y siempre que el tribunal remitente constate efectivamente que las operaciones en cuestión no suponen una modificación del medicamento y que sólo se efectúan sobre la base de prescripciones individuales que dispongan estas operaciones, no se puede considerar que la actividad así ejercida sea asimilable a una nueva comercialización de un medicamento, recogida en el apartado 1 del anexo al Reglamento nº 726/2004, de modo que, a este respecto, la empresa de que se trata no está sometida a la obligación de disponer de una autorización de comercialización expedida por la Comunidad, en virtud del artículo 3, apartado 1, de dicho Reglamento.

43 En efecto, en la sentencia de 19 de septiembre de 2002, *Aventis* (C-433/00, Rec. p. I-7761), el Tribunal de Justicia declaró que, cuando un medicamento había sido objeto de dos autorizaciones centralizadas diferentes para la caja de cinco unidades y la caja de diez unidades, respectivamente, la normativa de la Unión se oponía a que dicho medicamento fuera comercializado en un embalaje constituido por dos cajas de cinco unidades, unidas y reetiquetadas, conocido comúnmente como «agregación». Sin embargo, las circunstancias del presente asunto se diferencian de las controvertidas en el asunto que dio lugar a dicha sentencia, que versaba sobre actividades de reacondicionamiento para su comercio paralelo, y, en particular, procede poner de manifiesto, como ha hecho el Gobierno portugués, que la actividad ejercida por una empresa como *Apozyt* se halla al margen de la comercialización de los medicamentos controvertidos en el litigio. Concretamente, 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 dicha empresa, 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.

44 No obstante, es preciso señalar que, aunque la prestación llevada a cabo por una empresa como *Apozyt* a las farmacias clientes no constituye, en sí misma, una comercialización que necesite la expedición de una autorización de comercialización, ello no significa que esta actividad sea lícita en todo caso, porque sigue estando regida por las disposiciones de la Directiva 2001/83, en particular las que exigen una autorización para la fabricación de medicamentos.

45 El Gobierno alemán alega que hizo uso de la excepción prevista en el artículo 5, apartado 1, de la Directiva 2001/83, en la medida en que excluyó del ámbito de aplicación de la Directiva, a fin de atender necesidades especiales, 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. Pues bien, según dicho Gobierno, una actividad como la controvertida en el litigio principal está incluida en dicha excepción, de modo que no necesita obtener una autorización particular, ni, *a fortiori*, una autorización de comercialización.

46 Sobre este particular, debe recordarse que el artículo 5, apartado 1, de esta Directiva es una disposición que establece una excepción particular, de interpretación estricta, aplicable en supuestos excepcionales en los que deben atenderse necesidades especiales de carácter médico, en el caso de autos en circunstancias en las que un médico, tras un examen efectivo de sus pacientes y basándose en consideraciones puramente terapéuticas, prescribe un medicamento que no dispone de una autorización de comercialización válida en la Unión y que carece de equivalente autorizado o que no se halla disponible en ese mercado (véase, en este sentido, la sentencia de 29 de marzo de 2012, *Comisión/Polonia*, C-185/10, Rec. p. I-0000, apartados 35, 36 y 48). El Tribunal de Justicia subrayó en particular, en el apartado 37 de dicha sentencia, que el mencionado artículo 5, apartado 1, no puede invocarse cuando ya han sido autorizados y están disponibles en el mercado nacional medicamentos con las mismas sustancias activas, la

misma dosificación y la misma forma que los que el médico que trata a los pacientes considera que debe prescribir.

47 De este modo, en las circunstancias del litigio principal, esta disposición no puede invocarse en relación con el uso de un medicamento como Lucentis, porque no se trata de la prescripción de un medicamento distinto del que ya dispone de una autorización de comercialización, ni de un uso de volúmenes de líquido inyectable distintos de los previstos en la autorización de comercialización, ni de un uso para una indicación terapéutica distinta de no incluida en la autorización de comercialización.

48 En cambio, no cabe excluir que el artículo 5, apartado 1, de la Directiva 2001/83 pueda ser invocado por la República Federal de Alemania en relación con la puesta a disposición de un medicamento autorizado, como Avastin, para indicaciones terapéuticas no incluidas en la autorización de comercialización, cuando tal elaboración se realiza de acuerdo con la prescripción de un facultativo reconocido y que la destina a un paciente individual, bajo su responsabilidad personal directa. En efecto, sobre este particular, ya que los principios activos de Avastin y Lucentis son distintos, un médico puede, frente a una patología determinada y basándose únicamente en consideraciones terapéuticas propias de sus pacientes, incluso por lo que respecta a las modalidades de administración del medicamento, considerar que un tratamiento no incluido en la autorización de comercialización, según la forma galénica y la posología que considere apropiadas y mediante Avastin, que dispone de una autorización de comercialización comunitaria, es preferible a un tratamiento mediante Lucentis.

49 Sin embargo, en relación con este último aspecto, es preciso recordar que un médico prescriptor está obligado desde el punto de vista deontológico a abstenerse de prescribir un medicamento determinado si éste no es apropiado para el tratamiento terapéutico de su paciente, incluso por lo que respecta a su forma de administración (véase la sentencia de 22 de abril de 2010, Association of the British Pharmaceutical Industry, C-62/09, Rec. p. I-3603, apartado 40).

50 Dicho esto, tales consideraciones no zanján la cuestión de si la actividad de una empresa como Apozyt, al menos en lo relativo a Lucentis, necesita una autorización específica habida cuenta de la normativa de la Unión.

51 En relación con los requisitos impuestos a una actividad como la ejercida por Apozyt, el tribunal remitente menciona el artículo 40 de la Directiva 2001/83. A este respecto, procede efectivamente indicar que, en todo caso, con arreglo al artículo 40, apartado 2, párrafo primero, de la mencionada Directiva, dicha actividad, en la medida en que afecta al reacondicionamiento de medicamentos que disponen de una autorización de comercialización, está sujeta a la posesión de una autorización, en el sentido de dicha disposición.

52 Sin embargo, como alegan Irlanda y la Comisión, en virtud del párrafo segundo del artículo 40, apartado 2, de la Directiva, tal autorización no es precisa, en particular, para las divisiones y cambios de acondicionamiento, 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.

53 Por consiguiente, corresponde al tribunal remitente comprobar, en particular, si, por un lado, Apozyt está «legalmente autorizada» en Alemania para efectuar tales operaciones, y, por otro, si estas actividades están incluidas efectivamente en una estructura de despacho al por menor de los medicamentos por parte de las farmacias. Sobre este último aspecto, dicho órgano deberá concretamente comprobar que las operaciones en cuestión se llevan a cabo únicamente sobre la base de prescripciones individuales que dispongan estas operaciones.

54 Habida cuenta del conjunto de consideraciones precedentes, procede responder a la cuestión planteada que las actividades como las controvertidas en el litigio principal, siempre que no conduzcan a una modificación del medicamento de que se trate y se efectúen únicamente sobre la base de prescripciones individuales que dispongan estas operaciones, lo que corresponde comprobar al tribunal remitente, no precisan de la obtención de una autorización de comercialización con arreglo al artículo 3, apartado 1, del Reglamento n° 726/2004, pero, en todo caso, siguen estando reguladas por lo dispuesto en la Directiva 2001/83.

Costas

55 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 (Sala Cuarta) declara:

Las actividades como las controvertidas en el litigio principal, siempre que no conduzcan a una modificación del medicamento de que se trate y se efectúen únicamente sobre la base de prescripciones individuales que dispongan estas operaciones, lo que corresponde comprobar al tribunal remitente, no precisan de la obtención de una autorización de comercialización con arreglo al artículo 3, apartado 1, del Reglamento (CE) n° 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, pero, en todo caso, siguen estando reguladas por lo dispuesto en 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 2010/84/UE, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 15 de diciembre de 2010.