



Raccolta della giurisprudenza

SENTENZA DELLA CORTE (Quarta Sezione)

11 aprile 2013*

«Rinvio pregiudiziale — Regolamento (CE) n. 726/2004 — Medicinali per uso umano — Procedura di autorizzazione — Requisito dell'autorizzazione — Nozione di medicinali “derivati” da determinati procedimenti biotecnologici contenuta al punto 1 dell'allegato a tale regolamento — Operazione di riconfezionamento — Soluzione iniettabile distribuita in fiale monouso contenente un volume di soluzione terapeutica maggiore rispetto a quello effettivamente utilizzato ai fini del trattamento medico — Contenuto di tali fiale inserito in parte, sulla base di una prescrizione medica, in siringhe pronte all'uso corrispondenti alle dosi prescritte, senza modificare il medicinale»

Nella causa C-535/11,

avente ad oggetto la domanda di pronuncia pregiudiziale proposta alla Corte, ai sensi dell'articolo 267 TFUE, dal Landgericht Hamburg (Germania), con decisione del 12 ottobre 2011, pervenuta in cancelleria il 20 ottobre 2011, nel procedimento

Novartis Pharma GmbH

contro

Apozyt GmbH,

LA CORTE (Quarta Sezione),

composta dal sig. L. Bay Larsen, facente funzione di presidente della Quarta Sezione, dal sig. J.-C. Bonichot, dalle sig.re C. Toader (relatore), A. Prechal e dal sig. E. Jarašiūnas, giudici,

avvocato generale: sig.ra E. Sharpston

cancelliere: sig.ra A. Impellizzeri, amministratore

vista la fase scritta del procedimento e in seguito all'udienza del 26 settembre 2012,

considerate le osservazioni presentate:

- per la Novartis Pharma GmbH, da L. Kröner, C. Schoonderbeek e I. Millarg, Rechtsanwälte;
- per la Apozyt GmbH, da W. Prinz, Rechtsanwalt, e da C. Künzer;
- per il governo tedesco, da T. Henze e A. Wiedmann, in qualità di agenti;
- per il governo ceco, da M. Smolek e D. Hadroušek, in qualità di agenti;

* Lingua processuale: il tedesco.

— per l'Irlanda, da E. Creedon, in qualità di agente, assistita da S. Woulfe, BL;
— per il governo ellenico, da I. Bakopoulos e O. Souropani, in qualità di agenti;
— per il governo portoghese, da L. Inez Fernandes e A. Antunes, in qualità di agenti;
— per la Commissione europea, da M. Šimerdová e B.-R. Killmann, in qualità di agenti,
sentite le conclusioni dell'avvocato generale, presentate all'udienza del 31 gennaio 2013,
ha pronunciato la seguente

Sentenza

- 1 La domanda di pronuncia pregiudiziale verte sull'interpretazione dell'articolo 3, paragrafo 1, del regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 31 marzo 2004, che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario, e che istituisce l'agenzia europea per i medicinali (GU L 136, pag. 1).
- 2 Tale domanda è stata presentata nell'ambito di una controversia tra la Novartis Pharma GmbH (in prosieguo: la «Novartis») e la Apozyt GmbH (in prosieguo: la «Apozyt») in ordine alla possibilità per quest'ultima di produrre, distribuire e promuovere siringhe pronte all'uso, destinate al trattamento di malattie oftalmiche e contenenti dosi dei medicinali Lucentis e Avastin.

Contesto normativo

La normativa dell'Unione

- 3 I considerando 7 e 13 del regolamento n. 726/2004 così recitano:

«(7) L'esperienza acquisita dopo l'adozione della direttiva 87/22/CEE del Consiglio, del 22 dicembre 1986, per il ravvicinamento delle disposizioni nazionali concernenti l'immissione in commercio dei medicinali di alta tecnologia, in particolare di quelli derivanti dalla biotecnologia [(GU 1987, L 15, pag. 38)], ha dimostrato la necessità di istituire una procedura comunitaria centralizzata di autorizzazione obbligatoria dei medicinali ad alta tecnologia, in particolare quelli derivati dalle biotecnologie, per conservare l'alto livello di valutazione scientifica di tali medicinali nella Comunità e per preservare di conseguenza la fiducia dei pazienti e degli operatori sanitari in tale valutazione. (...)

(...)

13) Nell'interesse della salute pubblica, le decisioni di autorizzazione nell'ambito della procedura centralizzata dovrebbero essere prese in base ai criteri scientifici oggettivi della qualità, sicurezza ed efficacia del medicinale interessato, escludendo considerazioni economiche o d'altro tipo. (...)
- 4 Ai sensi dell'articolo 3, paragrafo 1, di tale regolamento, «[n]essun medicinale contemplato nell'allegato può essere immesso in commercio nella Comunità senza un'autorizzazione rilasciata dalla Comunità secondo il disposto del presente regolamento».

5 L'articolo 3, paragrafo 2, del citato regolamento aggiunge quanto segue:

«Qualsiasi medicinale non contemplato nell'allegato può essere oggetto di autorizzazione all'immissione in commercio [(in prosieguo: l'"AIC")] rilasciata dalla Comunità secondo il disposto del presente regolamento, qualora:

- a) il medicinale contenga una nuova sostanza attiva che alla data dell'entrata in vigore del presente regolamento non era autorizzata nella Comunità; oppure
- b) il richiedente dimostri che tale medicinale costituisce un'innovazione significativa sul piano terapeutico, scientifico o tecnico o che il rilascio di un'autorizzazione secondo il presente regolamento è nell'interesse dei pazienti o della sanità animale a livello comunitario.

(...».

6 Il punto 1 dell'allegato del medesimo regolamento, relativo ai «Medicinali che devono essere autorizzati dalla Comunità», così recita:

«Medicinali derivati dai seguenti procedimenti biotecnologici:

- tecnologie da DNA ricombinante,
- espressione controllata di geni portatori di codici per proteine biologicamente attive nei procarioti e negli eucarioti, comprese cellule trasformate di mammiferi,
- metodi a base di ibridomi e di anticorpi monoclonali».

7 Riguardo al contenuto di una domanda di AIC, l'articolo 6, paragrafo 1, del regolamento n. 726/2004 rimanda, in particolare, alle informazioni di cui all'articolo 8, paragrafo 3, della direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano (GU L 311, pag. 67), come modificata dalla direttiva 2010/84/UE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 15 dicembre 2010 (GU L 348, pag. 74; in prosieguo: la «direttiva 2001/83»).

8 A tal riguardo, risulta dall'articolo 8, paragrafo 3, della direttiva 2001/83 che, tra le informazioni e i documenti di cui deve essere corredata una domanda di AIC, figurano in particolare il nome del medicinale, la composizione qualitativa e quantitativa di tutti i componenti del medicinale, la descrizione del modo di fabbricazione, la posologia, la forma farmaceutica, le modalità e la via di somministrazione, nonché la durata presunta di stabilità.

9 Ai sensi dell'articolo 16 del regolamento n. 726/2004, il titolare di un'AIC è tenuto, in particolare, ad informare immediatamente l'Agenzia europea per i medicinali (EMA), la Commissione europea e gli Stati membri circa ogni nuovo dato che possa implicare variazioni delle informazioni o dei documenti di cui all'articolo 8, paragrafo 3, della direttiva 2001/83. Tale titolare, se propone di apportare variazioni a tali informazioni e documenti, presenta all'EMA una domanda in tal senso.

10 L'articolo 19, paragrafo 1, del regolamento n. 726/2004 prevede che le autorità di sorveglianza sono altresì competenti a verificare, per conto dell'Unione, che il titolare dell'AIC di un medicinale per uso umano soddisfi i requisiti fissati, in particolare, al titolo IV della direttiva 2001/83, contenente gli articoli 40-53 di quest'ultima.

11 A tal riguardo, l'articolo 40 della direttiva 2001/83 così dispone:

«1. Gli Stati membri prendono tutte le opportune disposizioni affinché la fabbricazione dei medicinali sul loro territorio sia subordinata al possesso di un'autorizzazione. (...)

2. L'autorizzazione di cui al paragrafo 1 è richiesta sia per la fabbricazione totale o parziale sia per le operazioni di divisione, di confezionamento o di presentazione.

Tale autorizzazione non è richiesta per le preparazioni, le divisioni, i cambiamenti di confezione o di presentazione, eseguiti soltanto per la fornitura al dettaglio, da farmacisti in farmacia, o da altre persone legalmente autorizzate negli Stati membri ad eseguire dette operazioni.

(...)».

12 L'articolo 2, paragrafo 1, della direttiva 2001/83 dispone quanto segue:

«La presente direttiva si applica ai medicinali per uso umano destinati ad essere immessi in commercio negli Stati membri, preparati industrialmente o nella cui fabbricazione interviene un processo industriale».

13 Il successivo articolo 3 di tale direttiva così prevede:

«La presente direttiva non si applica a quanto segue:

- 1) ai medicinali preparati in farmacia in base ad una prescrizione medica destinata ad un determinato paziente (detti formula magistrale);
- 2) ai medicinali preparati in farmacia in base alle indicazioni di una farmacopea e destinat[i] ad essere fornit[i] direttamente ai pazienti che si servono in tale farmacia (detti formula officinale);

(...)».

14 A termini dell'articolo 5, paragrafo 1, della citata direttiva:

«Uno Stato membro può, conformemente alla legislazione in vigore e per rispondere ad esigenze speciali, escludere dall'ambito di applicazione della presente direttiva i medicinali forniti per rispondere ad un'ordinazione leale e non sollecitata, elaborati conformemente alle prescrizioni di un operatore sanitario autorizzato e destinati ad un determinato paziente sotto la sua personale e diretta responsabilità».

15 Il successivo articolo 6, paragrafo 1, della medesima direttiva così recita:

«Nessun medicinale può essere immesso in commercio in uno Stato membro senza un'[AIC] delle autorità competenti di detto Stato membro rilasciata a norma della presente direttiva oppure senza un'autorizzazione a norma del regolamento (...) n. 726/2004 (...).

Quando per un medicinale è stata rilasciata una autorizzazione iniziale all'immissione in commercio ai sensi del primo comma, ogni ulteriore dosaggio, forma farmaceutica, via di somministrazione e presentazione, nonché le variazioni ed estensioni sono parimenti autorizzati ai sensi del primo comma o sono inclusi nell'[AIC] iniziale. (...)».

Il diritto tedesco

- 16 L'articolo 4 della legge sulla commercializzazione dei medicinali (Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln) prevede quanto segue:

«1. I medicinali pronti all'uso sono medicinali preparati e commercializzati con una determinata confezione per la vendita al consumatore o altri medicinali destinati ai consumatori per la cui preparazione è utilizzato un processo industriale diverso o che, eccezion fatta per le farmacie, sono fabbricati in modo industriale. I medicinali pronti all'uso non sono prodotti intermedi destinati a essere trasformati da un fabbricante.

(...)

14. Si ritiene rientrino nella fabbricazione: la produzione, la preparazione, la fabbricazione, la trasformazione o la lavorazione, il travaso compreso l'imbottigliamento, il confezionamento, la marcatura e la vendita (...).

- 17 L'articolo 21 della legge sulla commercializzazione dei medicinali, riguardante l'obbligo dell'autorizzazione, prevede quanto segue:

«1) I medicinali pronti all'uso (...) possono essere commercializzati, nell'ambito di applicazione della presente legge, solo se autorizzati dalle autorità federali competenti o se la Commissione delle Comunità europee o il Consiglio dell'Unione europea ha rilasciato un'autorizzazione per la loro immissione in commercio conformemente al combinato disposto dell'articolo 3, paragrafo 1 o 2, del regolamento n. 726/2004 e del regolamento (CE) n. 1901/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 12 dicembre 2006, relativo ai medicinali per uso pediatrico e che modifica il regolamento (CEE) n. 1768/92, la direttiva 2001/20/CE, la direttiva 2001/83 e il regolamento (CE) n. 726/2004 (GU L 378, pag. 1) (...).

2) Un'autorizzazione non è necessaria per i medicinali

(...)

1 b. diversi dai medicinali indicati al punto 1 a e per quelli autorizzati al di fuori dell'ambito di applicazione della presente legge per le farmacie che dispongano di una prescrizione per un paziente.

(...)

c) collocati in un contenitore senza subire alterazioni (...).

Procedimento principale e questione pregiudiziale

- 18 La Novartis è titolare di un'AIC per il Lucentis. Tale AIC è stata rilasciata dalla Commissione con decisione del 22 gennaio 2007 [C(2007) 237], adottata in forza dell'articolo 3, paragrafo 1, del regolamento n. 726/2004.

- 19 Tra le indicazioni terapeutiche menzionate nell'AIC di tale medicinale figura espressamente il trattamento della forma essudativa (umida) della degenerazione maculare correlata all'età (in prosieguo: l'«AMD»). La forma umida dell'AMD si traduce nella crescita patologica di vasi sanguigni nella retina, accompagnata da emorragie ed essudazioni che comportano una degradazione dei tessuti della retina. Tale patologia causa una notevole diminuzione dell'acutezza visiva.

- 20 Il Lucentis è distribuito sotto forma di fiale perforabili da 0,23 ml vendute al prezzo unitario di circa EUR 1 200 e fornite ciascuna di una siringa autorizzata per tale uso, un ago filtro e un ago da iniezione. Secondo le informazioni destinate agli operatori sanitari, occorre prelevare il prodotto in questione dal flacone mediante la siringa da 1 ml e l'ago filtro forniti con il prodotto. L'ago filtro posto sulla siringa deve poi essere sostituito con un ago da iniezione e il contenuto della siringa eccedente il volume di 0,05 ml di prodotto, corrispondente al dosaggio consigliato, deve essere eliminato. A quel punto l'iniezione nell'occhio può essere effettuata. Il contenuto di una fiala è previsto per la somministrazione di una dose unica, sebbene, in definitiva, del volume di liquido medicamentoso di 0,23 ml, venga utilizzato soltanto un volume di 0,05 ml.
- 21 La Roche Pharma AG, che non è parte del procedimento principale, è titolare di un'AIC per l'Avastin. Tale AIC è stata rilasciata dalla Commissione con decisione del 12 gennaio 2005 [C(2005) 97], adottata in forza dell'articolo 3, paragrafo 1, del regolamento n. 726/2004.
- 22 La menzionata AIC si estende, essenzialmente, alle indicazioni terapeutiche collegate al trattamento di cancro metastatico, in particolare del colon, del seno e del rene. In Germania, detto medicinale è impiegato, dietro presentazione di una prescrizione medica, nell'ambito del trattamento dell'AMD, dal momento che era già utilizzato a tal fine prima che fosse concessa un'AIC al Lucentis e che non esisteva, allora, un medicinale specifico per il trattamento dell'AMD. Come in altri Stati membri, l'Avastin continua a essere utilizzato in oftalmologia a causa del suo costo sostanzialmente inferiore a quello del Lucentis. Il giudice del rinvio afferma che, in Germania, tale utilizzo, rientrando nella sfera della libertà del medico in materia terapeutica, è lecito, purché vi sia il consenso del paziente. L'Avastin è distribuito in fiale da 4 ml o da 16 ml. Tuttavia, il concentrato contenuto in queste ultime deve essere utilizzato non già puro, bensì diluito con una soluzione salina e somministrato per infusione.
- 23 La Apozyt realizza, con il contenuto dei medicinali Lucentis e Avastin, siringhe contenenti unicamente la dose necessaria a un'iniezione come stabilita dalla prescrizione del medico. Il riempimento delle siringhe così preparate avviene in ambiente sterile, in un'unità di produzione dotata di un isolatore. Le siringhe pronte all'uso sono spedite e consegnate alla farmacia che le ha ordinate. Secondo la Apozyt, le farmacie effettuano i loro ordini soltanto sulla base delle prescrizioni mediche presentate a tal fine dai pazienti. L'operazione di travaso così effettuata consente di utilizzare il contenuto delle fiale di Lucentis e di Avastin per realizzare più iniezioni, di modo che il prezzo finale di un'iniezione è sostanzialmente inferiore a quello che sarebbe pagato per un'iniezione fatta unicamente a partire dai medicinali così come commercializzati.
- 24 La Novartis ha proposto ricorso dinanzi al giudice del rinvio, chiedendo che fosse ingiunto alla Apozyt di porre fine a tale tipo di attività commerciali, le quali, secondo la Novartis, costituiscono atti di concorrenza sleale. A sostegno del proprio ricorso, la Novartis deduce che l'attività consistente nel riempire siringhe pronte all'uso con dosi del medicinale non modificato necessita parimenti del rilascio di un'AIC, dato che, in particolare, le sostanze attive contenute nel Lucentis e nell'Avastin, ai sensi del punto 1, primo e terzo trattino, dell'allegato al regolamento n. 726/2004, sono derivate dalla tecnologia da DNA ricombinante e, inoltre, sono ottenute mediante metodi a base di ibridomi e di anticorpi monoclonali.
- 25 Inoltre, secondo la Novartis, il fatto che le fiale previste per un solo utilizzo contengano un dosaggio superiore a quello necessario sul piano terapeutico è legato alle procedure di produzione. Tale eccedenza di contenuto sarebbe, inoltre, volta ad assicurare la sicura applicazione del Lucentis. Orbene, esisterebbe, a suo avviso, un rischio di intrusione di batteri durante le operazioni di travaso del prodotto originale nonché un problema di conservazione del prodotto in siringhe pronte all'uso come quelle prodotte dalla convenuta nel procedimento principale.

- 26 La Apozyt ritiene che le operazioni da essa effettuate non necessino del rilascio di un'AIC, poiché il procedimento di fabbricazione del medicinale interessato è già terminato nel momento in cui essa lo riconfeziona per poi distribuirlo sotto forma di siringhe pronte all'uso contenenti dosi di prodotto inferiori rispetto a quelle contenute nei medicinali di base provvisti di un'AIC. Infatti, la realizzazione di siringhe pronte all'uso, come quelle oggetto del procedimento principale, non può essere considerata come «fabbricazione» di un medicinale «derivato» da uno dei procedimenti di cui all'allegato al regolamento n. 726/2004. Inoltre, secondo la Apozyt, la realizzazione di siringhe pronte all'uso in condizioni sterili, come quelle garantite nelle sue unità di riempimento, garantirebbe una maggiore sicurezza sanitaria, dal momento che i medici, che effettuano essi stessi il travaso che precede l'iniezione, non opererebbero in condizioni sterili. Le siringhe utilizzate sarebbero uguali a quelle fornite dal produttore originario, di modo che non potrebbe esserle addebitata alcuna modifica del processo di utilizzo dei medicinali in questione.
- 27 Il Landgericht Hamburg afferma che, a termini degli articoli 3 e 4 della legge tedesca contro la concorrenza sleale (Gesetz gegen den unlauteren Wettbewerb), colui che, con il proprio comportamento, viola un requisito di omologazione o di autorizzazione agisce slealmente. Inoltre, un siffatto comportamento potrebbe essere denunciato da qualsiasi concorrente, il quale potrebbe chiederne la cessazione. Infatti, se le attività di confezionamento di siringhe pronte all'uso effettuate dalla Apozyt rientravano nell'obbligo di autorizzazione previsto dall'articolo 3 del regolamento n. 726/2004, queste ultime sarebbero sleali ai sensi dei suddetti articoli 3 e 4 della citata legge. A tal riguardo, il Landgericht Hamburg afferma che l'Hanseatisches Oberlandesgericht Hamburg, in una precedente sentenza, ha considerato che il termine «derivati», utilizzato nel periodo introduttivo del punto 1 dell'allegato al regolamento n. 726/2004, comprende altresì il riempimento di siringhe, di modo che anche tale operazione richiederebbe il rilascio di un'AIC. Il giudice del rinvio propende per tale posizione, ma osserva che la questione presenta una certa importanza per il settore farmaceutico, dato che, in particolare, un siffatto riempimento, in condizioni sterili, in funzione della dose raccomandata, potrebbe consentire notevoli risparmi.
- 28 In tale contesto, il Landgericht Hamburg ha deciso di sospendere il giudizio e di sottoporre alla Corte la seguente questione pregiudiziale:

«Se il termine “derivati”, contenuto nel periodo introduttivo del punto 1 dell'allegato al regolamento [n. 726/2004,] si applichi anche a quei procedimenti mediante i quali quantitativi di un medicinale sviluppato e prodotto in base ai procedimenti indicati vengano confezionati in un altro contenitore, dietro prescrizione medica, qualora ciò non comporti una modifica della composizione del medicinale, e, in particolare, se comprenda la fabbricazione di siringhe pronte all'uso riempite di un medicinale autorizzato secondo il [suddetto] regolamento».

Sulla domanda di riapertura della fase orale

- 29 Con lettera del 25 febbraio 2013 la Apozyt ha chiesto alla Corte di disporre la riapertura della fase orale, ai sensi dell'articolo 83 del regolamento di procedura, in quanto le conclusioni dell'avvocato generale si baserebbero su considerazioni di fatto e di diritto erronee, in particolare per quanto riguarda, da un lato, la conclusione secondo cui le attività di tale società consisterebbero nell'immissione in commercio di un nuovo medicinale, nonché, dall'altro, le condizioni di applicazione dell'articolo 5, paragrafo 1, della direttiva 2001/83.
- 30 A tal riguardo, occorre ricordare, da un lato, che la Corte, d'ufficio o su proposta dell'avvocato generale, o anche su istanza di parte, può disporre la riapertura della fase orale, conformemente all'articolo 83 del regolamento di procedura, qualora ritenga di non essere sufficientemente edotta ovvero che la causa debba essere decisa sulla base di un argomento che non sia stato dibattuto tra le

parti (v. ordinanza del 4 febbraio 2000, *Emesa Sugar*, C-17/98, Racc. pag. I-665, punto 18; sentenze del 14 dicembre 2004, *Swedish Match*, C-210/03, Racc. pag. I-11893, punto 25, e del 14 settembre 2006, *Stichting Zuid-Hollandse Milieufederatie*, C-138/05, Racc. pag. I-8339, punto 23).

- 31 Dall'altro lato, in forza dell'articolo 252, secondo comma, TFUE, l'avvocato generale ha il compito di presentare pubblicamente, con assoluta imparzialità e in piena indipendenza, conclusioni motivate sulle cause che, conformemente allo Statuto della Corte di giustizia dell'Unione europea, richiedono il suo intervento. Nell'esercizio di tale funzione egli può certamente, se del caso, analizzare una domanda di pronuncia pregiudiziale ricollocandola in un contesto più ampio rispetto a quello strettamente definito dal giudice del rinvio o dalle parti del procedimento principale. Dato che la Corte non è vincolata né dalle conclusioni dell'avvocato generale né dalla motivazione in base alla quale egli vi perviene, non è indispensabile riaprire la fase orale, conformemente all'articolo 83 del regolamento di procedura, ogniqualvolta l'avvocato generale sollevi una questione di diritto che non sia stata oggetto di discussione tra le parti (sentenza del 22 maggio 2008, *Feinchemie Schwebda e Bayer CropScience*, C-361/06, Racc. pag. I-3865, punto 34).
- 32 Nella specie, poiché la Corte ritiene di essere sufficientemente edotta per statuire e poiché non appare necessario decidere la causa sulla base di argomenti che non siano stati oggetto di dibattito tra le parti, non vi è ragione di accogliere la domanda di riapertura della fase orale.

Sulla questione pregiudiziale

- 33 Con la questione pregiudiziale il giudice del rinvio chiede, in sostanza, se attività come quelle di cui al procedimento principale siano subordinate al possesso di un'AIC, in applicazione dell'articolo 3, paragrafo 1, del regolamento n. 726/2004, e, in caso di risposta negativa, se ad esse continui ad applicarsi la direttiva 2001/83.
- 34 La Novartis nonché i governi ceco ed ellenico ritengono che attività come quelle oggetto del procedimento principale si configurino come attività di confezionamento e non siano coperte dall'AIC rilasciata per i medicinali originali, risultando dunque illecite. A parere della Novartis, dunque, ai fini del riconfezionamento dei medicinali in questione in una siringa pronta all'uso la Apozyt avrebbe dovuto presentare un'apposita domanda di AIC all'EMA.
- 35 La Apozyt nonché il governo tedesco, l'Irlanda e il governo portoghese sostengono la tesi opposta, ritenendo che attività del genere non richiedano il rilascio di AIC in aggiunta a quelle già rilasciate.
- 36 Secondo la Commissione, la questione sollevata potrebbe essere irrilevante ai fini della soluzione della controversia principale, poiché, a suo avviso, il termine «hergestellt» utilizzato nel periodo introduttivo della versione in lingua tedesca del punto 1 dell'allegato al regolamento n. 726/2004 non può essere inteso nel senso che esso consenta di stabilire se l'obbligo di disporre di un'AIC si applichi anche a procedimenti mediante i quali quantitativi di un medicinale sviluppato e prodotto in base ai procedimenti autorizzati vengano poi confezionati in un altro contenitore, dietro prescrizione medica. Essa afferma, inoltre, che, al fine di risolvere la controversia principale, il giudice del rinvio deve, in realtà, valutare se operazioni di riempimento di siringhe pronte all'uso con un medicinale già autorizzato contenuto in fiale perforabili, come quelle oggetto del procedimento principale, debbano essere considerate operazioni di divisione, di riconfezionamento o di presentazione, ai sensi dell'articolo 40, paragrafo 2, della direttiva 2001/83. In caso di risposta affermativa, la Apozyt non avrebbe bisogno di disporre di un'AIC per effettuare siffatte operazioni. Per contro, se siffatte operazioni non potessero essere considerate come rientranti nell'ambito del citato articolo 40, risulterebbe chiaramente evidente la necessità di un'AIC.

- 37 A tal riguardo, occorre osservare che l'articolo 3, paragrafo 1, del regolamento n. 726/2004 sancisce l'obbligo di presentare una domanda di AIC nell'ambito della procedura centralizzata in seno alla quale l'EMA ha una competenza obbligatoria riguardo al suo rilascio. Tale obbligo riguarda i medicinali ad alta tecnologia di cui all'allegato a tale regolamento, segnatamente i medicinali «derivati» da uno dei tre procedimenti biotecnologici elencati al punto 1 dello stesso.
- 38 Dal combinato disposto degli articoli 3 del regolamento n. 726/2004 nonché 2 e 6 della direttiva 2001/83 risulta che i medicinali per uso umano preparati industrialmente e destinati a essere immessi in commercio negli Stati membri, diversi da quelli di cui all'allegato a tale regolamento, in linea di principio devono disporre di un'AIC rilasciata dalle autorità di tali Stati membri in forza di tale direttiva. Facoltativamente, in particolare in presenza delle condizioni di cui all'articolo 3, paragrafo 2, del citato regolamento, i medicinali non rientranti in tale allegato possono tuttavia essere oggetto di un'AIC nell'ambito della procedura centralizzata, evitando così l'obbligo di presentare domande multiple di AIC nell'ambito della procedura di autorizzazione istituita dalla direttiva 2001/83.
- 39 Ne deriva che, con l'adozione dell'articolo 3 del regolamento n. 726/2004, il legislatore dell'Unione ha introdotto un criterio che consente di stabilire se un determinato medicinale, per poter essere immesso in commercio nell'Unione, debba essere autorizzato nell'ambito della procedura di autorizzazione centralizzata istituita da tale regolamento ovvero nell'ambito delle procedure nazionali adottate ai fini dell'attuazione della direttiva 2001/83.
- 40 Nel procedimento principale, è pacifico che i medicinali Lucentis e Avastin sono stati immessi in commercio nell'Unione e dispongono, a tal riguardo, di un'AIC rilasciata dalla Comunità, conformemente all'articolo 3, paragrafo 1, del regolamento n. 726/2004, trattandosi di medicinali «derivati» da uno dei procedimenti biotecnologici menzionati al punto 1 dell'allegato a tale regolamento.
- 41 Preparando siringhe pronte all'uso, al fine di soddisfare ordinazioni effettuate da talune farmacie cui sono state presentate prescrizioni mediche in tal senso da alcuni pazienti, una società come la Apozyt non utilizza alcuno dei procedimenti biotecnologici elencati al suddetto punto 1 del citato allegato e, peraltro, essa non rifornisce affatto in anticipo tali farmacie, direttamente o indirettamente mediante grossisti. Inoltre, risulta dalla decisione di rinvio e, segnatamente, dal tenore letterale della questione sollevata, da un lato, che il Landgericht Hamburg parte dall'assunto secondo cui la composizione del medicinale non viene modificata. Dall'altro, la somministrazione al paziente del contenuto delle siringhe pronte all'uso è effettuata dal medico che ha prescritto il medicinale il quale ha, quindi, deciso egli stesso di trattare il proprio paziente con tali siringhe.
- 42 In tale contesto e laddove il giudice del rinvio rilevi effettivamente che le operazioni in questione non determinano una modifica del prodotto medicinale e che le stesse sono effettuate unicamente sulla base di ricette individuali che prescrivono tali operazioni, non si può ritenere che l'attività così esercitata possa essere assimilata a una nuova immissione in commercio di un medicinale di cui al punto 1 dell'allegato al regolamento n. 726/2004, di modo che, a tal riguardo, la società interessata non è assoggettata all'obbligo di possedere un'AIC rilasciata dalla Comunità, ai sensi dell'articolo 3, paragrafo 1, di tale regolamento.
- 43 Infatti, è pur vero che la Corte ha dichiarato, nella sentenza del 19 settembre 2002, Aventis (C-433/00, Racc. pag. I-7761), che, quando un medicinale è stato oggetto di due distinte AIC centralizzate relative, rispettivamente, ad una confezione da cinque fiale e ad una confezione da dieci fiale, la normativa dell'Unione osta a che tale medicinale venga commercializzato con una confezione costituita da due scatole da cinque fiale, unite e rietichettate, comunemente chiamato «confezionamento multiplo». Tuttavia, le circostanze della presente controversia si differenziano da quelle oggetto della causa che ha dato luogo alla suddetta sentenza, la quale riguardava attività di riconfezionamento ai fini di un commercio parallelo, e occorre in particolare rilevare, al pari del governo portoghese, che l'attività esercitata da una società come la Apozyt si colloca a valle dell'immissione in commercio dei

medicinali oggetto del procedimento principale. In particolare, le operazioni di prelievo delle sostanze medicinali liquide contenute nelle fiale originali e di travaso di tali prelievi, senza modificare tali sostanze, in siringhe pronte all'uso corrispondono in realtà agli atti che, senza l'intervento di tale società, potrebbero essere o avrebbero potuto essere comunque effettuati, sotto la loro responsabilità, dai medici che hanno prescritto i medicinali, ovvero dalle stesse farmacie nei loro laboratori o, ancora, negli istituti ospedalieri.

- 44 Cionondimeno, occorre osservare che, sebbene la prestazione fornita da una società come la Apozyt a farmacie clienti non costituisca, di per sé, un'immissione in commercio che richiede il rilascio di un'AIC, ciò non significa, tuttavia, che tale attività sia lecita poiché rimane in ogni caso disciplinata dalle disposizioni della direttiva 2001/83, in particolare quelle che impongono il requisito dell'autorizzazione per la fabbricazione di medicinali.
- 45 Il governo tedesco afferma di essersi avvalso della deroga di cui all'articolo 5, paragrafo 1, della direttiva 2001/83, in quanto ha sottratto all'ambito di applicazione di tale direttiva, per rispondere a esigenze speciali, i medicinali forniti per rispondere ad un'ordinazione leale e non sollecitata, elaborati conformemente alle prescrizioni di un medico autorizzato e destinati ai suoi malati sotto la sua personale e diretta responsabilità. Orbene, secondo tale governo, un'attività quale quella oggetto del procedimento principale rientra nell'ambito di applicazione di tale deroga, di modo che essa non necessita di un'autorizzazione particolare né, a fortiori, di un'AIC.
- 46 Occorre ricordare, a tal riguardo, che l'articolo 5, paragrafo 1, della citata direttiva costituisce una disposizione derogatoria specifica, di interpretazione restrittiva, applicabile in casi eccezionali ove occorra rispondere ad esigenze speciali di natura medica, nella specie in circostanze in cui un medico, al termine di un esame effettivo dei propri pazienti e basandosi su considerazioni puramente terapeutiche, prescriva un medicinale sprovvisto di AIC valida nell'Unione e di cui non esiste l'equivalente autorizzato sul mercato nazionale o che non è attualmente disponibile su detto mercato (v., in tal senso, sentenza del 29 marzo 2012, Commissione/Polonia, C-185/10, punti 35, 36 e 48). La Corte ha sottolineato in particolare, al punto 37 di tale sentenza, che il suddetto articolo 5, paragrafo 1, non può essere invocato quando taluni medicinali, aventi le stesse sostanze attive, lo stesso dosaggio e la stessa forma di quelli che il medico curante ritiene di dover prescrivere per i suoi pazienti sono già autorizzati e disponibili sul mercato nazionale.
- 47 Nelle circostanze del procedimento principale, dunque, tale disposizione non può essere invocata per quanto riguarda l'utilizzo di un medicinale come il Lucentis, poiché non si tratta della prescrizione di un medicinale diverso da quello che aveva già ottenuto un'AIC, né di un utilizzo con iniezioni aventi volumi diversi da quelli previsti nell'AIC, né ancora di un utilizzo per un'indicazione terapeutica che non richiede un'AIC.
- 48 Per contro, non si può escludere che l'articolo 5, paragrafo 1, della direttiva 2001/83 possa essere invocato dalla Repubblica federale di Germania con riferimento alla messa a disposizione di un medicinale autorizzato, quale l'Avastin, per indicazioni terapeutiche che non richiedano un'AIC, qualora una siffatta elaborazione sia fatta conformemente alle prescrizioni di un medico autorizzato e sia destinata ai suoi malati sotto la sua personale e diretta responsabilità. Infatti, a tal riguardo, poiché i principi attivi dell'Avastin e del Lucentis sono diversi, un medico, di fronte a una determinata patologia e basandosi unicamente su considerazioni terapeutiche adeguate ai propri pazienti, nonché con riferimento alle modalità di somministrazione del medicinale, può ritenere che un trattamento che non richiede un'AIC, secondo la forma galenica e la posologia che ritiene adeguata e con l'Avastin che dispone di un'AIC comunitaria, sia preferibile a un trattamento con il Lucentis.

- 49 Su quest'ultimo aspetto, occorre tuttavia ricordare che un medico che prescrive medicinali è tenuto, da un punto di vista deontologico, a non prescrivere un determinato medicinale se quest'ultimo non è idoneo al trattamento terapeutico del suo paziente, anche per quanto riguarda le sue modalità di somministrazione (v. sentenza del 22 aprile 2010, *Association of the British Pharmaceutical Industry*, C-62/09, Racc. pag. I-3603, punto 40).
- 50 Ciò premesso, considerazioni di tal genere non risolvono la questione se l'attività di una società quale la Apozyt, per lo meno per quanto riguarda il Lucentis, necessiti di un'autorizzazione specifica alla luce della normativa dell'Unione.
- 51 Per quanto riguarda i requisiti previsti per un'attività come quella esercitata dalla Apozyt, il giudice del rinvio richiama l'articolo 40 della direttiva 2001/83. A tal riguardo, occorre effettivamente affermare che, in ogni caso, ai sensi dell'articolo 40, paragrafo 2, primo comma, di tale direttiva, l'attività di cui trattasi, riguardando il riconfezionamento di medicinali provvisti di un'AIC, è subordinata al possesso di un'autorizzazione, ai sensi di tale disposizione.
- 52 Tuttavia, come affermano l'Irlanda e la Commissione, conformemente al secondo comma dell'articolo 40, paragrafo 2, della citata direttiva, tale autorizzazione non è necessaria, segnatamente, per le divisioni e i cambiamenti di confezione, soltanto qualora tali operazioni siano eseguite per la fornitura al dettaglio, da farmacisti in farmacia, o da altre persone legalmente autorizzate negli Stati membri ad eseguire dette operazioni.
- 53 Spetta quindi al giudice del rinvio verificare, in particolare, da un lato, se la Apozyt sia «legalmente autorizzata», in Germania, a effettuare operazioni del genere e, dall'altro, se tali attività rientrino effettivamente in una logica di fornitura di medicinali al dettaglio da parte delle farmacie. Su quest'ultimo aspetto, esso dovrà in particolare verificare che le operazioni di cui trattasi siano effettuate soltanto sulla base di prescrizioni individuali aventi ad oggetto siffatte operazioni.
- 54 Alla luce dell'insieme delle considerazioni sin qui svolte, si deve rispondere alla questione sollevata dichiarando che attività come quelle oggetto del procedimento principale, a condizione che esse non determinino una modifica del prodotto medicinale di cui trattasi e siano effettuate unicamente sulla base di ricette individuali che prescrivano operazioni di tal genere, circostanza questa che spetta al giudice del rinvio verificare, sono esentate dall'obbligo di ottenere un'AIC ai sensi dell'articolo 3, paragrafo 1, del regolamento n. 726/2004, restando tuttavia soggette, in ogni caso, alle disposizioni della direttiva 2001/83.

Sulle spese

- 55 Nei confronti delle parti nel procedimento principale la presente causa costituisce un incidente sollevato dinanzi al giudice nazionale, cui spetta quindi statuire sulle spese. Le spese sostenute da altri soggetti per presentare osservazioni alla Corte non possono dar luogo a rifusione.

Per questi motivi, la Corte (Quarta Sezione) dichiara:

Attività come quelle oggetto del procedimento principale, a condizione che esse non determinino una modifica del prodotto medicinale di cui trattasi e siano effettuate unicamente sulla base di ricette individuali che prescrivano operazioni di tal genere, circostanza questa che spetta al giudice del rinvio verificare, sono esentate dall'obbligo di ottenere un'autorizzazione all'immissione in commercio ai sensi dell'articolo 3, paragrafo 1, del regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 31 marzo 2004, che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la sorveglianza dei medicinali per uso umano e veterinario, e che istituisce l'agenzia europea per i medicinali, restando tuttavia soggette, in ogni caso, alle disposizioni della direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, del

6 novembre 2001, recante un codice comunitario relativo ai medicinali per uso umano, come modificata dalla direttiva 2010/84/UE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 15 dicembre 2010.

Firme