Coletânea da Jurisprudência

CONCLUSÕES DO ADVOGADO-GERAL
HENRIK SAUGMANDSGAARD ØE
apresentadas em 25 de julho de 2018[1]

Processo C-29/17

Novartis Farma SpA
contra
Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA),
A Roche Italia SpA,
Consiglio Superiore di Sanità,
sendo intervenientes:
Ministero della Salute
Regione Veneto,
Oftalmologica Società Italiana (SOI) — Associazione Medici Oculisti Italiani (AMOI),
Regione Emilia-Romagna

[pedido de decisão prejudicial apresentado pelo Consiglio di Stato (Conselho de Estado, em formação jurisdicional, Itália)]

«Reenvio prejudicial — Medicamentos — Diretiva 2001/83/CE — Âmbito de aplicação — Exclusão — Artigo 3.º, n.º 1 — Faculdade de derrogação — Artigo 5.º, n.º 1 — Autorização de introdução no mercado — Artigo 6.º, n.º 1 — Autorização de fabrico — Artigo 40.º, n.ºs 1 e 2 — Regulamento (CE) n.º 726/2004 — Autorização de introdução no mercado concedida após o procedimento centralizado — Artigo 3.º, n.º1 — Comparticipação pelo regime nacional de seguro de cuidados de saúde de um medicamento utilizado para um tratamento não abrangido pela sua autorização de introdução no mercado (*off label*)»

I. Introdução

1. Com o seu pedido de decisão prejudicial, o Consiglio di Stato (Conselho de Estado, em formação jurisdicional, Itália) interroga o Tribunal de Justiça sobre a interpretação do artigo 3.º, n.º 1, do artigo 5.º, n.º 1, e do artigo 6.º, n.º 1, da Diretiva 2001/83/CE[2], e dos artigos 3.º, 25.º e 26.º, conjugados com o Anexo do Regulamento (CE) n.º 726/2004[3], bem como do artigo 1.º, n.º 3, da Diretiva 89/105/CEE[4].

1 Língua original: francês.

2 Diretiva do Parlamento Europeu e do Conselho de 6 de novembro de 2001, que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano (JO 2001, L 311, p. 67), conforme alterada pela Diretiva 2012/26/UE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 25 de outubro de 2012 (JO 2012, L 299, p. 1).

3 Regulamento do Parlamento Europeu e do Conselho de 31 de março de 2004, que estabelece procedimentos comunitários de autorização e de fiscalização de medicamentos para uso humano e veterinário e que institui uma Agência Europeia de Medicamentos (JO 2004, L 136, p. 1), conforme alterado pelo Regulamento (UE) n.º 1027/2012 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 25 de outubro de 2012 (JO 2012, L 316, p. 38).

4 Diretiva do Conselho de 21 de dezembro de 1988, relativa à transparência das medidas que regulamentam os preços dos medicamentos para uso humano e a sua inclusão no âmbito de aplicação dos sistemas nacionais de seguro de saúde (JO 1989, L 40, p. 8).

2. Este pedido foi apresentado no âmbito de um litígio que opõe a Novartis Farma SpA à Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (Agência Italiana dos Medicamentos), a respeito da legalidade das decisões pelas quais esta incluiu, na lista dos medicamentos comparticipados pelo Servizio Sanitario Nazionale (SSN) (Serviço Nacional de Saúde, Itália), um medicamento utilizado para indicações terapêuticas que não figuram na sua autorização de introdução no mercado (a seguir «AIM»).

3. Este medicamento, o *Avastin*, foi autorizado para o tratamento de certos tipos de cancro. É igualmente utilizado para o tratamento de uma doença generalizada da retina, a degeneração macular relacionada com a idade (a seguir «DMRI»), embora a AIM desse medicamento não mencione esta indicação terapêutica. Essa utilização, dita *off label*, pressupõe que o *Avastin* seja retirado do seu recipiente de origem e reacondicionado em dose, numa apresentação e por uma via de administração que também não estão abrangidos pela sua AIM.

4. Na sequência dos processos que deram origem aos Acórdãos Novartis Pharma [5] e F. Hoffmann-La Roche e o. [6], o presente processo leva, pela terceira vez, à atenção do Tribunal de Justiça questões que resultam da utilização *off label* do *Avastin*. As questões submetidas pelo órgão jurisdicional de reenvio respeitam, essencialmente, à compatibilidade da comparticipação pelo SSN desse medicamento utilizado *off label* com as exigências decorrentes da legislação farmacêutica da União Europeia sobre a introdução dos medicamentos no mercado. Esse órgão jurisdicional interroga-se, além disso, sobre a repartição de competências entre as autoridades nacionais e as da União em matéria de farmacovigilância dos medicamentos sujeitos ao procedimento centralizado de autorização previsto no Regulamento n.º 726/2004.

II. Quadro jurídico

A. Direito da União

1. Diretiva 2001/83

5. Nos termos do artigo 2.º, n.º 1, da Diretiva 2001/83, esta diretiva «aplica-se aos medicamentos para uso humano destinados a serem colocados no mercado dos Estados-Membros e preparados industrialmente ou em cujo fabrico intervenha um processo industrial».

6. O artigo 3.º desta diretiva tem a seguinte redação:

«A presente diretiva não se aplica:

1) Aos medicamentos preparados numa farmácia segundo receita médica destinada a um doente específico (denominados em geral “fórmula magistral”).

[…]»

7. O artigo 5.º, n.º 1, da referida diretiva dispõe que «um Estado-Membro pode excluir das disposições da presente diretiva os medicamentos fornecidos para satisfazer um pedido de boa-fé não solicitado (“pedido de uso compassivo”), elaborados de acordo com as especificações de um profissional de saúde autorizado e destinados a um doente determinado sob a sua responsabilidade pessoal direta».

5 Acórdão de 11 de abril de 2013 (C-535/11, EU:C:2013:226).

6 Acórdão de 23 de janeiro de 2018 (C-179/16, EU:C:2018:25).

8. O artigo 6.º, n.º 1, da mesma diretiva prevê:

«Não pode ser introduzido um medicamento no mercado de um Estado-Membro sem que para tal tenha sido emitida pela autoridade competente desse Estado-Membro uma [AIM], em conformidade com a presente diretiva, ou sem que tenha sido concedida uma autorização em conformidade com o Regulamento [n.º 726/2004] […].

Sempre que um medicamento tiver obtido uma [AIM] nos termos do primeiro parágrafo, quaisquer dosagens, formas farmacêuticas, vias de administração e apresentações adicionais, bem como quaisquer alterações e extensões, devem também receber uma autorização nos termos do primeiro parágrafo ou ser incluídas na [AIM] inicial. Considera-se que todas estas [AIM] fazem parte da mesma autorização de introdução no mercado global […]»

9. O artigo 8.º, n.º 3, da Diretiva 2001/83 especifica as informações e os documentos que devem acompanhar o pedido de AIM. Em especial, a alínea j) desse preceito designa o resumo das características do produto. Em conformidade com o artigo 11.º da mesma diretiva, o documento indica, nomeadamente, a dosagem e forma farmacêutica, a composição qualitativa e quantitativa de todos os componentes, as indicações terapêuticas, posologia e modo de administração do medicamento.

10. O artigo 40.º da referida diretiva tem a seguinte redação:

«1. Os Estados-Membros tomarão todas as medidas necessárias para que o fabrico dos medicamentos no seu território esteja dependente da titularidade de uma autorização […]

2. A autorização referida no n.º 1 é exigida tanto para o fabrico total ou parcial como para as operações de divisão, acondicionamento ou apresentação.

Todavia, a autorização não é exigida para as preparações, divisões, alterações de acondicionamento ou apresentação, quando tais operações forem executadas, unicamente tendo em vista a distribuição a retalho, por farmacêuticos numa farmácia ou por outras pessoas legalmente habilitadas nos Estados-Membros a efetuar as ditas operações.»

2. Diretiva 89/105

11. O artigo 1.º, n.º 3, da Diretiva 89/105 enuncia que «[a] presente diretiva não permitirá em caso algum a colocação no mercado de especialidades farmacêuticas para as quais não tenha sido concedida a autorização prevista no artigo [6.º, n.º 1] da Diretiva [2001/83]».

3. Regulamento n.º 726/2004

12. O Regulamento n.º 726/2004 estabelece um procedimento centralizado para a autorização dos medicamentos a nível da União.

13. Nos termos do artigo 3.º, n.º 1, deste regulamento, «[n]enhum medicamento constante do Anexo pode ser introduzido no mercado [da União] sem que a [União] tenha concedido uma [AIM] nos termos do [referido] regulamento». O n.º 1 do referido anexo inclui os medicamentos obtidos por certos processos biotecnológicos.

14. Nos termos do artigo 13.º, n.º 1, do mesmo regulamento, a AIM concedida no termo do procedimento centralizado é válida em toda a União e confere, em cada Estado-Membro, os mesmos direitos e obrigações que uma AIM concedida por esse Estado-Membro em conformidade com o artigo 6.º da Diretiva 2001/83.

15. O artigo 16.º, n.º 2, do Regulamento n.º 726/2004 dispõe que o titular de uma AIM concedida após o procedimento centralizado deve comunicar imediatamente à Agência Europeia de Medicamentos (EMA), à Comissão Europeia e aos Estados-Membros quaisquer novas informações que possam implicar a alteração das informações ou dos documentos referidos, nomeadamente, no artigo 8.º, n.º 3, da Diretiva 2001/83. As informações a prestar «incluem os resultados positivos e negativos dos ensaios clínicos ou de outros estudos relativos a todas as indicações e populações, independentemente da sua inclusão na [AIM], bem como dados de utilização do medicamento, quando essa utilização estiver fora dos termos da [AIM]».

16. Além disso, os artigos 21.º a 29.º do referido regulamento preveem um sistema de farmacovigilância para os medicamentos autorizados a nível da União.

17. Este sistema deve incluir, nos termos do artigo 24.º, n.º 1, do referido regulamento, a criação e gestão pela EMA, em colaboração com os Estados-Membros e com a Comissão, uma base de dados para recolha de informações que incidia nomeadamente «sobre as suspeitas de reações adversas no ser humano derivadas da utilização do medicamento nos termos da [AIM], bem como qualquer utilização não conforme com os termos da [AIM]».

18. Nos termos do artigo 25.º do mesmo regulamento, «[e]m colaboração com os Estados-Membros, a [EMA] elabora formulários normalizados acessíveis em linha para a comunicação das suspeitas de reações adversas pelos profissionais de saúde e pelos doentes […]».

19. O artigo 26.º do Regulamento n.º 726/2004 prevê a criação e gestão pela EMA, em colaboração com os Estados-Membros e com a Comissão, de um portal Web europeu sobre medicamentos para o intercâmbio de informações sobre os medicamentos autorizados na União.

B. Direito italiano

20. O artigo 1.º, n.º 4, do decreto-legge n.º 536, 21 ottobre 1996, convertito senza modificazioni dalla legge n.º 648, 23 dicembre 1996 (Decreto-Lei n.º 536, de 21 de outubro de 1996, convertido, sem alterações, na Lei n.º 648, de 23 de dezembro de 1996, a seguir «Lei n.º 648/96»), dispõe:

«Quando não existir uma terapia de substituição válida, os medicamentos inovadores cuja comercialização é autorizada noutros Estados, mas não no território nacional, os medicamentos ainda não autorizados, mas sujeitos a ensaios clínicos, e os medicamentos destinados a serem utilizados para uma indicação terapêutica diferente da indicação autorizada, constantes de uma lista elaborada e atualizada periodicamente pela Commissione unica del farmaco [Comissão Única dos Medicamentos] [a seguir "lista 648"], em conformidade com os procedimentos e critérios adotados por esta última, podem ser prescritos e comparticipados totalmente pelo [SSN] a partir de 1 de janeiro de 1997 […]»

21. Nos termos do artigo 3.º, n.º 2, do decreto-legge n.º 36, 20 marzo 2014, convertito con modificazioni dalla legge n.º 79, 16 maggio 2014 (Decreto-Lei n.º 36, de 20 de março de 2014, convertido, com alterações, na Lei n.º 79, de 16 de maio de 2014, a seguir «Lei n.º 79/2014»), ao artigo 1.º da Lei n.º 648/96 foi aditado um número 4-A, que determina:

«Mesmo quando existir uma terapia de substituição no âmbito dos medicamentos autorizados após avaliação pela [AIFA], os medicamentos que podem ser utilizados para uma indicação terapêutica diferente da que foi autorizada são inscritos na [lista 648], e reembolsados pelo [SSN], desde que esta indicação seja conhecida e conforme com os da investigação realizada no âmbito da comunidade médico-científica nacional e internacional de acordo com parâmetros de economia e de adequação. Nesse caso, a AIFA ativa os instrumentos de acompanhamento adequados para garantir a segurança dos doentes e assegurar, em tempo útil, as adaptações necessárias.»

III. Litígio no processo principal, questões prejudiciais e tramitação do processo no Tribunal de Justiça

22. Uma empresa do grupo Novartis é titular de uma AIM para um medicamento biotecnológico, denominado *Lucentis*, cujo princípio ativo é o ranibizumabe. Esta AIM foi concedida no termo do procedimento centralizado previsto pelo Regulamento n.º 726/2004. Inclui o tratamento da DMRI. O *Lucentis* tem a forma de um frasco contendo 0,23 ml de solução medicamentosa. Cada frasco pode ser utilizado para uma única injeção intravítrea de 0,05 ml. O *Lucentis* é comparticipado pelo SSN.

23. Uma empresa do grupo Roche dispõe de uma AIM para um medicamento biotecnológico diferente, o *Avastin*, cujo princípio ativo é o bevacizumabe. Este medicamento apresenta algumas diferenças de tipo estrutural e farmacológico em relação ao *Lucentis*. O *Avastin* foi autorizado, também no âmbito do procedimento centralizado, para indicações terapêuticas em oncologia. Apresenta-se sob a forma de um frasco que contém 4 ml de substância medicamentosa a diluir para perfusão.

24. A isso acresce que alguns médicos prescrevem o *Avastin* para o tratamento da DMRI, embora a AIM não abranja esta indicação terapêutica. Resulta da decisão de reenvio que o direito italiano permite a utilização de um medicamento quando o médico, no exercício da liberdade terapêutica adequada à sua profissão, a considera útil para a saúde do seu paciente. O *Avastin* deve então ser reacondicionado, extraindo a substância medicamentosa do frasco de origem e repartindo-a em várias seringas descartáveis de 0,1 ml cada, com vista a uma injeção intravítrea.

25. Nos termos do artigo 1.º, n.º 4-A, da Lei n.º 648/96, e em conformidade com um parecer do Consiglio Superiore di Sanità (Conselho Superior da Saúde, Itália) de 15 de abril de 2014, a AIFA adotou a Decisão n.º 622, de 24 de junho de 2014 (a seguir «Decisão n.º 622/2014»), relativa à inscrição do medicamento «bevacizumabe-Avastin» na lista 648 (que enumera os medicamentos comparticipados pelo SSN[7]) para o tratamento da DMRI[8].

26. O órgão jurisdicional de reenvio precisa que a opção do legislador italiano de autorizar essa inscrição foi provavelmente ditada por razões puramente económicas. Segundo as indicações fornecidas pelo Conselho Superior da Saúde no parecer supramencionado, um frasco de *Lucentis* custa ao SSN 902 euros, contra 82 euros para a dose necessária para uma injeção de *Avastin* intravítrea. Nesse parecer, esta instituição considerou que a preparação do bevacizumabe para utilização intravítrea constitui uma «preparação galénica magistral estéril».

7 V. n.º 21 das presentes conclusões.

8 Embora o órgão jurisdicional de reenvio não tenha reiterado estas precisões factuais no caso em apreço, parece-me útil recordar que, como o Tribunal de Justiça referiu no Acórdão de 23 de janeiro de 2018, F. Hoffmann-La Roche e o. (C-179/16, EU:C:2018:25, n.ºs 27 a 29), a utilização do *Avastin off label* começou antes da introdução no mercado de medicamentos autorizados para o tratamento da DMRI. Em 2007, a AIFA incluiu o *Avastin* na lista 648 para o tratamento da DMRI, nos termos do artigo 1.º, n.º 4, da Lei n.º 648/96, uma vez que não existia nenhuma terapia alternativa autorizada para essa indicação terapêutica. Em 2008, na sequência da inclusão nessa lista do *Lucentis* e outros medicamentos autorizados para esse efeito, a AIFA excluiu o reembolso do *Avastin* para o tratamento da DMRI. A inserção do n.º 4-A do artigo 1.º da Lei n.º 648/96 permitiu à AIFA reinscrever o *Avastin* na lista 648 para o tratamento da DMRI apesar da presença no mercado de medicamentos cuja AIM abrange esta indicação terapêutica.

27. O artigo 2.º, n.º 1, da Decisão n.º 622/2014 dispõe:

«O fornecimento do medicamento bevacizumabe-Avastin deve ser efetuado nas condições seguintes, que visam proteger o paciente aquando da utilização desse medicamento para uma indicação que não figura no registo:

a) para garantir a esterilidade, o acondicionamento em doses de utilização única do medicamento bevacizumabe para utilização intravítrea deve ser efetuado exclusivamente por farmácias hospitalares que cumpram os requisitos previstos, no respeito dos princípios de uma boa preparação;

b) a administração do bevacizumabe para utilização intravítrea é reservada aos serviços oftalmológicos altamente especializados de hospitais públicos designados pelas regiões;

c) a administração do medicamento só pode ter lugar após o paciente ter assinado uma declaração de consentimento esclarecido sobre as razões científicas, acompanhadas das informações adequadas relativas à existência de terapias de substituição aprovadas, mas cujo custo para o SSN é mais elevado;

d) criação de um registo de acompanhamento ao qual o formulário de declaração das reações adversas é anexado.»

28. Nos termos do artigo 3.º desta decisão, «[a] prescrição do medicamento, a cargo do SSN, pelos serviços utilizadores deve ser efetuada para cada paciente com o preenchimento do formulário de prescrição informático […]».

29. O artigo 4.º da referida decisão prevê que «[a] AIFA [se] reserva o direito de proceder a qualquer nova apreciação e tomar as decisões mais adequadas para garantir a segurança dos doentes […] na sequência da análise dos dados recolhidos através do acompanhamento ou de qualquer outra prova científica disponível».

30. A Decisão n.º 622/2014 foi alterada pela Decisão n.º 79, de 30 de janeiro de 2015 (a seguir «Decisão n.º 79/2015» e, em conjunto com a Decisão n.º 622/2014, «decisões da AIFA»), no que respeita à determinação das pessoas que podem administrar o medicamento em causa. Estas incluem não só os serviços oftalmológicos altamente especializados de hospitais públicos designados pelas regiões, mas todos os centros hospitalares altamente especializados assim designados [9].

31. Por outro lado, o órgão jurisdicional de reenvio indica que as farmácias devem proceder à preparação do *Avastin* tendo em vista o seu uso ocular com base em prescrições médicas individuais. Estas prescrições não são, no entanto, personalizadas em função de necessidades individuais distintas, de modo que a preparação em causa é efetuada de maneira idêntica para cada paciente, em série e de forma sistemática [10].

9 Como resulta dos autos submetidos ao Tribunal de Justiça, a Decisão n.º 79/2015, por sua vez, foi alterada pela Decisão n.º 799, de 28 de abril de 2017 (a seguir «Decisão n.º 799/2017»), no que respeita à designação das pessoas que podem reacondicionar o *Avastin* em doses de utilização única. Esta operação pode ser feita não apenas pelas farmácias hospitalares, mas por todas as farmácias — incluindo as farmácias de oficina — que satisfaçam as condições requeridas. A AIFA adotou esta decisão na sequência de um Acórdão de 9 de janeiro de 2017, junto aos autos do presente processo, o Consiglio di Stato (Conselho de Estado, em formação jurisdicional) anulou o artigo 2.º, n.º 1, alínea a), da Decisão n.º 622/2014, na medida em que reservava esta faculdade apenas às farmácias hospitalares. A Roche Italia SpA deduziu oposição de terceiros contra esse acórdão.

10 Essas circunstâncias resultam da redação da segunda questão prejudicial.

32. A Novartis Farma impugnou a legalidade das decisões da AIFA perante o Tribunale amministrativo regionale per il Lazio (Tribunal Administrativo Regional do Lácio, Itália). Segundo a Novartis Farma, essas decisões são suscetíveis de favorecer a sua concorrente, Roche Italia, reduzindo substancialmente a quota de mercado do *Lucentis* para o tratamento da DMRI.

33. Foi negado provimento a este recurso por sentença de 13 de janeiro de 2016. A Novartis Farma interpôs recurso dessa sentença para o Consiglio di Stato (Conselho de Estado, em formação jurisdicional).

34. No âmbito do seu recurso, a Novartis Farma invoca a ilegalidade «indireta» das decisões da AIFA, com o fundamento de que o artigo 3.º, n.º 2, da Lei n.º 79/2014, através do qual foi introduzido o artigo 1.º, n.º 4-A, da Lei n.º 648/96, que constitui a base jurídica destas decisões, viola o direito da União, na medida em que autoriza a inclusão na lista 648 de medicamentos utilizados para indicações terapêuticas não cobertas pela sua AIM, mesmo em presença de medicamentos autorizados para essas indicações.

35. A Novartis Farma alega que esta disposição viola o artigo 6.º, n.º 1, da Diretiva 2001/83, segundo o qual quaisquer alterações, designadamente, das indicações terapêuticas, da dosagem, da via de administração ou da apresentação de um medicamento deve ser objeto de uma nova AIM ou de uma alteração da AIM existente. Esta disposição apenas admite derrogação nos termos do artigo 3.º, n.º 1, ou do artigo 5.º, n.º 1, da Diretiva 2001/83 — que não se aplicam no caso em apreço. A violação do artigo 6.º, n.º 1, desta diretiva implica igualmente violação do artigo 1.º, n.º 3, da Diretiva 89/105.

36. A Novartis Farma alega, além disso, que o artigo 3.º, n.º 2, da Lei n.º 79/2014, na medida em que atribui à AIFA uma competência de acompanhamento no que se refere à utilização de medicamentos *off label*, invade a esfera de competências que o Regulamento n.º 726/2004 confere à EMA em matéria de autorização de introdução no mercado de medicamentos e da farmacovigilância.

37. Na sua defesa, a AIFA sustenta, em especial, que a preparação do *Avastin* tendo em vista o seu uso ocular não tem caráter industrial. Por conseguinte, o medicamento daí resultante não está abrangido pelo âmbito de aplicação da Diretiva 2001/83 e constitui uma «fórmula magistral» na aceção do seu artigo 3.º, ponto 1. Além disso, a República Italiana poderia invocar a faculdade de derrogar as disposições desta diretiva nos termos do seu artigo 5.º, n.º 1. De qualquer modo, a AIFA considera, em primeiro lugar, que o litígio no processo principal não diz respeito à introdução de um medicamento no mercado, mas unicamente à sua utilização *off label*. Em segundo lugar, o artigo 40.º, n.º 2, segundo parágrafo, da referida diretiva permite que as operações em causa sejam realizadas sem a autorização de fabrico. Além disso, a competência de acompanhamento reconhecida à AIFA não interfere de modo algum com as competências da EMA.

38. Nestas condições, o Consiglio di Stato (Conselho de Estado, em formação jurisdicional) decidiu suspender a instância e submeter ao Tribunal de Justiça as seguintes questões prejudiciais:

«1) As disposições da Diretiva [2001/83], designadamente os artigos 5.º e 6.º, em conjugação com o considerando 2 [desta] diretiva, opõem-se à aplicação de uma lei nacional […] que, para prosseguir objetivos de contenção de despesas, incentiva, através da inclusão na lista dos medicamentos reembolsáveis pelo [SSN], a utilização de um medicamento fora do âmbito da indicação terapêutica autorizada relativamente à generalidade dos doentes, independentemente de quaisquer considerações das exigências terapêuticas de cada doente e apesar da existência e disponibilidade no mercado de medicamentos autorizados para a indicação terapêutica específica?

2) O artigo 3.º, ponto 1, da Diretiva [2001/83], é aplicável aos casos em que a preparação do produto farmacêutico, embora feita numa farmácia segundo receita médica destinada a um doente específico, seja, todavia, efetuada em série, de modo igual e repetido, sem tomar em conta as exigências específicas de cada doente, sendo o produto dispensado à estrutura hospitalar e não ao

doente [tendo em conta que o medicamento é classificado na classe H-OSP (medicamentos a utilizar exclusivamente em meio hospitalar)] e utilizado numa estrutura também diferente daquela em que foi preparado?

3) As disposições do Regulamento [n.º 726/2004], designadamente os artigos 3.º, 25.º e 26.º, bem como o anexo, que conferem à [EMA] competência exclusiva para avaliar, do ponto de vista da qualidade, segurança e eficácia, os medicamentos que têm como indicação terapêutica o tratamento de patologias oncológicas, quer no âmbito do procedimento de concessão da [AIM] (procedimento centralizado obrigatório), quer para efeitos de monitorização e de coordenação das medidas de farmacovigilância posteriores à introdução do medicamento no mercado, opõem-se à aplicação de uma lei nacional que reserva à autoridade reguladora nacional (AIFA) a competência para adotar decisões no que se refere à segurança dos medicamentos, associada à sua utilização *off-label*, cuja autorização é da competência exclusiva da [Comissão], tomando em consideração as avaliações técnico-científicas efetuadas pela [EMA]?

4) As disposições da Diretiva [89/105], designadamente o artigo 1.º, n.º 3, opõem-se à aplicação de uma lei nacional que permite ao Estado-Membro, no âmbito das suas decisões em matéria de reembolso das despesas de saúde suportadas pelo beneficiário, prever a possibilidade de reembolso de um medicamento utilizado fora do âmbito das indicações terapêuticas constantes da [AIM] emitida pela [Comissão], ou por uma agência especializada europeia, na sequência de um procedimento de avaliação centralizado, sem que se verifiquem os requisitos previstos pelos artigos 3.º e 5.º da Diretiva [2001/83]?»

39. Apresentaram observações escritas a Novartis Farma, a Oftalmologica Roche Italia, a Società Italiana (SOI) — Associazione Medici Oculisti Italiani (AMOI) (SOI-AMOI), a Regione Emilia Romagna (região da Emília-Romanha, Itália), a Regione Veneto (Região do Veneto, Itália), a Irlanda, os Governos italiano, rego, polaco, finlandês e sueco e a Comissão.

40. Compareceram na audiência de 26 de abril de 2018 a Novartis Farma, a Roche Italia SOI-AMOI, as regiões da Emília-Romanha e do Veneto, os Governos italiano e polaco e a Comissão.

IV. Análise

A. Quanto à primeira e segunda questões

1. Considerações preliminares

41. Com a sua primeira questão, o Consiglio di Stato (Conselho de Estado em formação jurisdicional) pergunta, em substância, se a regulamentação farmacêutica da União se opõe a uma disposição legislativa nacional, como a do artigo 1.º, n.º 4-A, da Lei n.º 648/96, que permite o reembolso de medicamentos para indicações terapêuticas não contempladas na AIM com a única finalidade de limitar as despesas do regime nacional de seguro de cuidados de saúde, mesmo que existam medicamentos cuja AIM cobre essas indicações. Segundo esse órgão jurisdicional, essa possibilidade de reembolso tem por efeito incentivar as utilizações *off label* independentemente das exigências terapêuticas específicas de cada paciente.

42. O primeiro aspeto desta questão é relativo à conformidade dessa disposição com o artigo 6.º, n.º 1, da Diretiva 2001/83. Este faz depender a introdução no mercado de medicamentos nos Estados-Membros à obtenção prévia de uma AIM. Sempre que um medicamento tenha obtido uma primeira AIM, quaisquer aditamentos ou alterações relativos, nomeadamente, à dosagem, à via de administração, à apresentação e às indicações terapêuticas devem ser objeto de uma nova AIM ou ser

acrescentados à AIM inicial [11].

43. Em caso de incompatibilidade de uma disposição como o artigo 1.º, n.º 4-A, da Lei n.º 648/96 com as exigências decorrentes do artigo 6.º, n.º 1, da Diretiva 2001/83, o órgão jurisdicional de reenvio pretende saber, com a segunda parte da sua primeira questão, se o artigo 5.º, n.º 1, desta diretiva autoriza os Estados-Membros a derrogarem estes requisitos numa situação como a que está em causa no processo principal.

44. Este órgão jurisdicional considera que a não conformidade do artigo 1.º, n.º 4-A, da Lei n.º 648/96 com a Diretiva 2001/83 implica a ilegalidade das decisões pelas quais a AIFA, em aplicação desta disposição, inscreveu o *Avastin* na lista dos medicamentos reembolsáveis para o tratamento da DMRI, precisando as condições em que este medicamento pode ser reacondicionado e administrado aos pacientes.

45. A este respeito, importa sublinhar que, em conformidade com o artigo 168.º, n.º 7, TFUE, a organização e a gestão dos serviços de saúde, bem como a repartição dos recursos que lhes são afetados, são da competência dos Estados-Membros. Esta competência nacional é reafirmada no artigo 4.º, n.º 3, da Diretiva 2001/83 e no artigo 1.º, segundo parágrafo, do Regulamento n.º 726/2004, nos termos do qual as disposições destes instrumentos não afetam as competências nacionais em matéria de fixação dos preços dos medicamentos e da sua inclusão no âmbito de aplicação dos sistemas nacionais de saúde, com base em condições sanitárias, económicas e sociais.

46. Como resulta da jurisprudência, os Estados-Membros também são competentes para regulamentar, para além do reembolso dos medicamentos no interesse do equilíbrio financeiro dos seus regimes de seguro de doença [12], as condições em que os medicamentos devem ser prescritos pelos médicos [13]. É aos Estados-Membros que incumbe, sendo caso disso, enquadrar o exercício pelos médicos da sua liberdade terapêutica [14].

47. No entanto, o Tribunal de Justiça declarou reiteradamente que os Estados-Membros devem exercer essas competências no respeito do direito da União [15]. Daqui decorre, em meu entender, que o direito da União não se opõe à comparticipação, pelo regime de seguro de cuidados de saúde dos Estados-Membros, de um medicamento utilizado *off label*, desde que este seja, em especial, introduzido no mercado e produzido de acordo com a legislação farmacêutica da União. Sob pena de privar esta regulamentação de efeito útil, um Estado-Membro não pode validamente permitir, através da sua política de reembolso dos medicamentos, a introdução no mercado ou o fabrico de medicamentos que não dispõem das licenças requeridas nos termos da referida regulamentação.

11 Embora o artigo 6.º, n.º 1, da Diretiva 2001/83 não o refira expressamente, qualquer alteração relativa às indicações terapêuticas deve ser considerada uma «alteração» na aceção desta disposição, como confirmam o n.º 2, alínea a), do Anexo II do Regulamento (CE) n.º 1234/2008 da Comissão, de 24 de novembro de 2008, relativo à análise da alteração dos termos das [AIM] de medicamentos para uso humano e medicamentos veterinários (JO 2008, L 334, p. 7).

12 V., neste sentido, Acórdãos de 2 de abril de 2009, A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite e o. (C-352/07 a C-356/07, C-365/07 a C-367/07 e C-400/07, EU:C:2009:217, n.º 19); de 22 de abril de 2010, Association of the British Pharmaceutical Industry (C-62/09, EU:C:2010:219, n.º 36); e de 29 de março de 2012, Comissão/Polónia (C-185/10, EU:C:2012:181, n.º 47).

13 V., a este respeito, Acórdão de 23 de janeiro de 2018, F. Hoffmann-La Roche e o. (C-179/16, EU:C:2018:25, n.º 59). V., igualmente, Acórdão de 11 de junho de 2015, Laboratoires CTRS/Comissão (T-452/14, não publicado, EU:T:2015:373, n.º 79).

14 No n.º 56 do Acórdão de 23 de janeiro de 2018, F. Hoffmann-La Roche e o. (C-179/16, EU:C:2018:25), o Tribunal de Justiça declarou que um médico pode prescrever um medicamento para indicações não contempladas na sua AIM nos casos previstos pela faculdade de aplicar derrogações ao âmbito de aplicação da Diretiva 2001/83, prevista no seu artigo 5.º, n.º 1. Este ponto não pode ser entendido no sentido de limitar a liberdade terapêutica do médico para prescrever um medicamento deste tipo apenas nesses casos excecionais. Significa, em minha opinião, que, mesmo quando um medicamento é introduzido no mercado ou produzido sem respeitar as exigências decorrentes da Diretiva 2001/83, um Estado-Membro pode, em determinadas circunstâncias específicas, excluir este medicamento da aplicação desta diretiva para permitir ao médico o exercício da sua liberdade terapêutica no interesse dos seus pacientes (v. n.ºs 90 e seguintes das presentes conclusões).

15 V., nomeadamente, Acórdãos de 2 de abril de 2009, A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite e o. (C-352/07 a C-356/07, C-365/07 a C-367/07 e C-400/07, EU:C:2009:217, n.º 20), e do 29 de março de 2012, Comissão/Polónia (C-185/10, EU:C:2012:181, n.º 47).

48. Também o artigo 1.º, n.º 4-A, da Lei n.º 648/96, na medida em que reconhece à AIFA a possibilidade de prever a comparticipação pelo SSN de medicamentos para indicações não contempladas na AIM ainda que existam medicamentos de substituição autorizados, não é, enquanto tal, contrário ao direito da União — independentemente de essa comparticipação ser ou não entendida como um incentivo à prescrição destes medicamentos [16]. O reembolso deve, no entanto, limitar-se aos medicamentos fabricados e comercializados em conformidade com a legislação farmacêutica da União.

49. Face a estas considerações, importa, para dar uma resposta útil ao órgão jurisdicional de reenvio [17], fornecer a este último elementos que lhe permitam determinar se as decisões cuja legalidade é objeto do litígio no processo principal, com as quais a AIFA exerceu a faculdade prevista no artigo 1.º, n.º 4-A, da Lei n.º 648/96, incidem sobre tais medicamentos. Recordo, a este propósito, que as decisões da AIFA visam os medicamentos que resultam do reacondicionamento efetuado por farmácias no respeito das condições previstas pelas referidas decisões, dos frascos de *Avastin* em várias seringas que contêm apenas a dose necessária para uma injeção intravítrea, sendo estas seringas entregues às instalações hospitalares onde o seu conteúdo é posteriormente administrado aos pacientes.

50. Tal implica, em primeiro lugar, examinar se esses medicamentos estão abrangidos pelo âmbito de aplicação da Diretiva 2001/83 (parte 2). Esta problemática é também objeto da segunda questão submetida pelo órgão jurisdicional de reenvio. Admitindo que esta diretiva é efetivamente aplicável aos referidos medicamentos, importa, num segundo momento, precisar o conteúdo dos requisitos a que sujeita, no que diz respeito à colocação no mercado e ao fabrico de medicamentos numa situação como a que está em causa no processo principal (parte 3). Na eventualidade destes requisitos serem ignorados, importa, num terceiro momento, determinar se o Estado-Membro em causa está, no entanto, autorizado a derrogar, nos termos do artigo 5.º, n.º 1, da referida diretiva (parte 4).

51. O Acórdão Novartis Pharma [18] já balizou amplamente o raciocínio que permite responder a estas questões. O contexto factual do processo que deu origem a esse acórdão distingue-se, no entanto, do do processo principal, na medida em que este processo respeitava ao reacondicionamento do *Avastin* por uma empresa que fornecia posteriormente as doses individuais resultantes às farmácias que as tinham encomendado. Em especial, dado que o reacondicionamento não era efetuado por uma farmácia, a aplicabilidade do artigo 3.º, ponto 1, da Diretiva 2001/83 estava excluída desde logo, de modo que o Tribunal de Justiça não abordou esta questão. Com efeito, esta disposição refere-se apenas aos medicamentos preparados numa farmácia segundo receita médica destinada a um doente específico, comummente conhecidos como «fórmulas magistrais». A situação em causa no caso em apreço respeita, pelo contrário, o reacondicionamento do *Avastin* por farmacêuticos tendo em vista o seu fornecimento aos hospitais.

16 A região da Emília-Romanha, a região do Veneto, a SOI-AMOI e os Governos italiano e polaco contestam a afirmação, que resulta da formulação da primeira questão prejudicial, de que o artigo 1.º, n.º 4-A, da Lei n.º 648/96 incentivaria os médicos a prescreverem medicamentos para indicações não contempladas. Segundo estes, esta disposição limita-se a tornar efetiva a liberdade terapêutica dos médicos. A este respeito, faço notar que, de qualquer modo, o Tribunal de Justiça considerou no Acórdão de 22 de abril de 2010, Association of the British Pharmaceutical Industry (C-62/09, EU:C:2010:219, n.ºs 32 a 37), que, em conformidade com a legislação farmacêutica da União, é permitido às autoridades nacionais responsáveis pela saúde pública regular o consumo de medicamentos no interesse do equilíbrio financeiro dos seus regimes de seguro de cuidados de saúde, se necessário através de um sistema de incentivos financeiros à prescrição, desde que este sistema se baseie em critérios objetivos e não estabeleça nenhuma discriminação entre os medicamentos nacionais e os provenientes de outros Estados-Membros.

17 No âmbito do processo previsto no artigo 267.º TFUE, compete ao Tribunal de Justiça dar ao órgão jurisdicional nacional uma resposta útil que lhe permita decidir o litígio que lhe foi submetido, se necessário, reformulando as questões que lhe são submetidas [v., nomeadamente, Acórdão de 22 de fevereiro de 2018, SAKSA (C-185/17, EU:C:2018:108, n.º 28 e jurisprudência aí referida)].

18 Acórdão de 11 de abril de 2013 (C-535/11, EU:C:2013:226).

2. Sobre a inclusão do Avastin *tal como preparado para o tratamento da DMRI no âmbito de aplicação da Diretiva 2001/83*

52. Nos termos da sua segunda questão, o órgão jurisdicional de reenvio pretende saber se um medicamento como o que resulta das operações de divisão e de reacondicionamento do *Avastin*, efetuadas nos termos das decisões da AIFA, para utilização em oftalmologia está excluído do âmbito de aplicação da Diretiva 2001/83 por força do seu artigo 3.º, ponto 1.

53. Esse órgão jurisdicional pergunta, em especial, se o conceito de «fórmula magistral» na aceção desta disposição abrange tal medicamento quando as operações em causa, embora realizadas em farmácias com base em prescrições médicas individuais, são realizadas em série com a mesma dose para cada doente. Questiona igualmente o Tribunal de Justiça sobre a relevância, neste contexto, do facto de o medicamento ser administrado numa estrutura separada daquela em que se realizaram estas operações.

54. Além disso, embora a segunda questão prejudicial não mencione especificamente esta questão, a região do Veneto, a SOI-AMOI e o Governo helénico sustentam que a divisão e o reacondicionamento do *Avastin* para o tratamento da DMRI não têm caráter industrial. Em consequência, o produto daí resultante, ao mesmo tempo que está abrangido pela exclusão do âmbito de aplicação da Diretiva 2001/83 prevista no seu artigo 3.º, n.º 1, escapa a esse âmbito de aplicação conforme a sua definição pela positiva no seu artigo 2.º, n.º 1 [19].

55. Refiro, desde já, que, se fosse dada uma resposta afirmativa à segunda questão submetida pelo órgão jurisdicional de reenvio, este produto não estaria subtraído nem aos requisitos em matéria de introdução no mercado e de fabrico nem a todas as outras exigências decorrentes da referida diretiva — incluindo as relativas à farmacovigilância. As disposições do título II da Diretiva 2001/83, entre as quais figuram os artigos 2.º e 3.º, delimitam, com efeito, o âmbito de aplicação desta diretiva na sua totalidade.

56. Em meu entender, a resposta a dar a esta questão depende, em primeiro lugar, da questão de saber se o produto obtido após a colheita do *Avastin* do seu frasco de origem e posterior trasfega para diversas seringas descartáveis para utilização em oftalmologia deve ou não ser considerado, para efeitos da aplicação desta diretiva, um medicamento diferente do medicamento *Avastin*, desenvolvido pelo grupo Roche e coberto por uma AIM para indicações terapêuticas em oncologia [20].

57. Recordo, a este propósito, que a preparação do *Avastin* para o tratamento da DMRI implica modificações de dosagem, acondicionamento e via de administração desse medicamento. Nem a decisão de reenvio nem os autos apresentados no Tribunal de Justiça referem, em contrapartida, que essa preparação afetaria a substância medicamentosa propriamente dita. Pelo contrário, as decisões da AIFA limitam-se a permitir o reacondicionamento do *Avastin* em doses únicas, em condições que visam garantir a sua esterilidade [21].

19 O Tribunal de Justiça precisou no Acórdão de 16 de julho de 2015, Abcur (C-544/13 e C-545/13, EU:C:2015:481, n.º 39), e reiterou no Acórdão de 26 de outubro de 2016, Hecht-Pharma (C-276/15, EU:C:2016:801, n.º 29), que um medicamento deve, para ser abrangido pelo âmbito de aplicação desta diretiva, por um lado, satisfazer as condições estabelecidas no artigo 2.º, n.º 1, e, por outro, não ser abrangido por uma das derrogações previstas no seu artigo 3.º

20 É pacífico que o medicamento *Avastin* é um medicamento biotecnológico referido no n.º 1 do Anexo do Regulamento n.º 726/2004. Este medicamento foi colocado no mercado após ter sido concedida uma AIM nos termos do artigo 3.º, n.º 1, do mesmo regulamento. Também não é contestado que o *Avastin* está abrangido pelo âmbito de aplicação da Diretiva 2001/83 como medicamento preparado industrialmente, destinado a ser colocado no mercado dos Estados-Membros e não abrangido por uma das exceções previstas no artigo 3.º desta diretiva.

21 V. n.º 27 das presentes conclusões.

58. Nestas condições, dos ensinamentos tirados do Acórdão Novartis [22], resulta já que o medicamento assim reacondicionado não pode ser considerado um produto distinto do medicamento *Avastin* para efeitos da aplicação da Diretiva 2001/83 [23].

59. Nesse acórdão, o Tribunal de Justiça examinou se as atividades de uma sociedade que procede ao fracionamento e reacondicionamento dos frascos de *Avastin* em seringas que contêm apenas a dose indicada na prescrição de um médico para uma injeção intravítrea e a entrega dessas seringas às farmácias que as encomendaram exigem a obtenção por esta empresa de uma AIM. Segundo o Tribunal de Justiça, desde que essas operações não alterem o produto medicamentoso e sejam efetuadas unicamente com base em receitas empresamédicas individuais, estas atividades não são equiparáveis a uma nova introdução no mercado de um medicamento referido no n.º 1 do Anexo do Regulamento n.º 726/2004, não sendo exigida uma AIM. O Tribunal de Justiça confiou ao órgão jurisdicional nacional a tarefa de verificar o preenchimento destas condições [24], entendendo-se que este órgão jurisdicional se baseou, na sua decisão de reenvio, no pressuposto segundo o qual o fracionamento e reacondicionamento de *Avastin* não alteravam a sua composição [25].

60. Esta abordagem tinha, parece-me, subjacente a ideia de acordo com a qual, desde que a própria substância medicamentosa não seja alterada, as modificações no doseamento, no acondicionamento e na via de administração do *Avastin* com vista à sua utilização *off label* não resultam na criação de um medicamento distinto para efeitos da aplicação da legislação farmacêutica da União [26].

61. Na minha opinião, quando o reacondicionamento em várias doses individuais de um medicamento abrangido pelo âmbito de aplicação da Diretiva 2001/83 não implica qualquer alteração da substância medicamentosa, o medicamento assim reacondicionado continua abrangido por essa diretiva. Por conseguinte, o medicamento continua, nomeadamente, a estar sujeito ao sistema de farmacovigilância instituído pela referida diretiva [27].

62. Com efeito, como resulta do teor dos artigos 2.º e 3.º da Diretiva 2001/83, a sua aplicabilidade não é determinada em função de cada operação relativa a um medicamento, mas sim de cada medicamento considerado enquanto tal. Como alega, em substância, a Irlanda, a partir do momento em que um medicamento esteja abrangido pelo âmbito de aplicação da referida diretiva, todas as operações que sofre — entre as quais a sua produção inicial, a sua introdução no mercado e, se for caso disso, as operações de divisão e reacondicionamento posteriores — são reguladas por esta diretiva.

22 Acórdão de 11 de abril de 2013 (C-535/11, EU:C:2013:226, n.os 40 a 42).

23 As decisões da AIFA parecem refletir também este ponto de vista na medida em que inscreveram o medicamento «bevacizumab-Avastin» na lista 648.

24 Este órgão jurisdicional, a saber, o Landgericht Hamburg (Tribunal Regional de Hamburgo, Alemanha) considerou que as operações em causa alteravam o produto, uma vez que não eram conformes aos termos da AIM do *Avastin* [Acórdão de 14 de janeiro de 2014 (416 HKO 78/11), n.º 117]. Este acórdão foi infirmado em sede de recurso quanto a este aspeto pelo Oberlandesgericht Hamburg (Tribunal Regional Superior de Hamburgo, Alemanha) [Acórdão de 18 de dezembro de 2015 (3 U 43/14), n.º 210]. O tribunal de recurso considerou que o requisito relativo à não alteração do produto medicamentoso, enunciado no Acórdão de 11 de abril de 2013, Novartis Pharma (C-535/11, EU:C:2013:226, n.os 40 a 42), exige apenas que a composição do medicamento não seja alterada.

25 Acórdão de 11 de abril de 2013, Novartis Pharma (C-535/11, EU:C:2013:226, n.os 28 e 41).

26 Nesta mesma linha, no Acórdão de 23 de janeiro de 2018, F. Hoffmann-La Roche e o. (C-179/16, EU:C:2018:25, n.os 55 e 58), o Tribunal de Justiça considerou a situação em causa como respeitante ao reacondicionamento do *Avastin*, a fim de permitir a sua injeção intravítrea. Não qualificou o produto resultante desse reacondicionamento como um novo medicamento, distinto daquele que já dispunha de uma AIM.

27 Nos termos do artigo 16.º, n.º 2, e do artigo 24.º, n.º 1, do Regulamento n.º 726/2004, bem como do artigo 23.º, n.º 2, segundo parágrafo, e do artigo 101.º, n.º 1, da Diretiva 2001/83, as obrigações de farmacovigilância que recaem sobre os titulares de AIM, a EMA e as autoridades sanitárias nacionais abrangem também as utilizações fora de AIM dos medicamentos abrangidos pelo âmbito de aplicação destes instrumentos.

63. Nesta ótica, o considerando 35 da Diretiva 2001/83 enuncia que esta visa assegurar o controlo de toda a cadeia de distribuição dos medicamentos, desde o seu fabrico até ao fornecimento ao público (entendendo-se que as obrigações de farmacovigilância são aplicáveis após essa entrega ao público). Este objetivo seria posto em causa se a intervenção de uma farmácia destinada a adaptar a dosagem e acondicionamento de um medicamento a fim de permitir a administração aos doentes — tanto no âmbito de uma utilização *off label* como de um tratamento coberto pela AIM desse medicamento [28] — tivesse por efeito quebrar a cadeia de controlo.

64. É o que acontece mesmo quando as operações de divisão e de reacondicionamento do medicamento em causa, consideradas isoladamente, não apresentam caráter industrial e são efetuadas por farmácias com base em receitas individuais.

65. Esta circunstância é, em contrapartida, suscetível de afetar o conteúdo dos requisitos a que a Diretiva 2001/83 sujeita essas operações e a distribuição do medicamento reacondicionado aos hospitais. Por conseguinte, será pertinente para efeitos de determinar se as farmácias devem dispor, por um lado, de uma autorização de fabrico nos termos do artigo 40.º, n.º 1, desta diretiva para reacondicionar um frasco de *Avastin* em diversas seringas descartáveis e, por outro, de uma AIM ao abrigo do artigo 6.º, n.º 1, da referida diretiva, a fim de fornecer essas seringas aos hospitais [29].

66. A este respeito, esclareço desde já que o artigo 40.º, n.º 2, segundo parágrafo, da Diretiva 2001/83 prevê que a autorização de fabrico não é exigida para as preparações, divisões, alterações de acondicionamento ou apresentação de um medicamento quando tais operações forem executadas unicamente tendo em vista a distribuição a retalho, por farmacêuticos num laboratório ou por outras pessoas legalmente autorizadas nos Estados-Membros. Esta derrogação específica ficaria privada de efeito útil se o facto de uma farmácia dividir e reacondicionar um medicamento mediante prescrições individuais tivesse por consequência excluir um medicamento do âmbito de aplicação desta diretiva — e, portanto, de subtrair de imediato essas operações à regra segundo a qual, em princípio, é exigida uma autorização de fabrico.

67. Para ser exaustivo, acrescento que, em contrapartida, na eventualidade das farmácias efetuarem operações num medicamento existente e dotado de uma AIM, que alteram a substância medicamentosa [30], o produto assim obtido deve ser considerado um novo medicamento para efeitos da aplicação da legislação farmacêutica da União. Haverá então que verificar se este produto está ou não abrangido pelo âmbito de aplicação da Diretiva 2001/83 e, em especial, se está excluído por força do seu artigo 3.º, n.º 1.

68. No Acórdão Abcur [31], o Tribunal de Justiça declarou que a aplicação desta disposição pressupõe apenas a verificação dos requisitos expressamente previstos. Também referiu que o requisito segundo o qual a farmácia deve ter preparado o medicamento em causa «com base numa receita médica destinada a um doente específico» implica que esta prescrição seja redigida antes dessa preparação. Essa preparação deve ser realizada especificamente para um doente previamente identificado.

28 A este respeito, a região da Emília-Romanha observou, na audiência, que uma grande parte dos medicamentos cuja administração é reservada aos hospitais, incluindo o *Avastin* quando utilizado em oncologia, devem ser preparados numa farmácia para adaptar a dosagem a cada doente.

29 V. n.os 70 e segs. das presentes conclusões.

30 Esta hipótese inclui o exemplo no qual uma farmácia desembala um medicamento abrangido pelo âmbito de aplicação da Diretiva 2001/83 com o objetivo de daí extrair os princípios ativos e de criar a partir deste um medicamento diferente quanto à sua composição.

31 Acórdão de 16 de julho de 2015 (C-544/13 e C-545/13, EU:C:2015:481, n.os 55 e 71).

69. O Tribunal de Justiça, por outro lado, não exigiu que as receitas médicas fossem personalizadas para cada doente em função de necessidades terapêuticas distintas. Assim, a circunstância de ser prescrita a mesma dose a todos os doentes, em conformidade com um protocolo médico normalizado, não obsta à aplicação do artigo 3.º, ponto 1, da Diretiva 2001/83 [32]. Não importa que o medicamento em causa seja ou não administrado numa estrutura separada da farmácia que preparou este medicamento, não sendo tal requisito enunciado nessa disposição.

3. Quanto aos requisitos em matéria de introdução no mercado e de fabrico

a) Quanto à necessidade de uma AIM

70. Resulta da decisão de reenvio que as farmácias que reacondicionam os frascos de *Avastin* em seringas individuais e as entregam aos hospitais não dispõem de uma AIM para esse efeito. O tratamento da DMRI, bem como a dosagem, a via de administração e a apresentação exigidos para essa indicação terapêutica, não são, portanto, abrangidos pela AIM do *Avastin* detida por uma empresa do grupo Roche, nem por novas AIM obtidas por essas farmácias.

71. Como observei anteriormente, o Tribunal de Justiça já declarou, no Acórdão Novartis Pharma [33], que uma empresa pode fracionar e reacondicionar os frascos de *Avastin* e fornecer às farmácias as seringas descartáveis resultantes desta operação sem obter previamente uma AIM, desde que o fracionamento e reacondicionamento, em primeiro lugar, não conduzam a uma alteração do produto medicamentoso e, em segundo lugar, sejam efetuados com base em receitas individuais.

72. O primeiro dos requisitos enunciados nesse acórdão, já analisado *supra*, parece estar preenchido no caso em apreço [34]. O segundo, por seu turno, verifica-se na medida em que o medicamento em causa é preparado apenas mediante apresentação de receitas médicas individuais, não sendo, além disso, necessário que cada uma destas prescrições preveja uma dosagem personalizada. Com efeito, o Tribunal de Justiça não considerou que a circunstância de a empresa em causa no processo que deu origem ao referido acórdão produzir em série doses normalizadas de *Avastin* para uso oftálmico impedisse o preenchimento deste requisito.

73. A abordagem do Tribunal de Justiça assentou sobretudo na consideração de que a divisão e o reacondicionamento do medicamento com base em receitas médicas intervêm a jusante da introdução no mercado e correspondem aos atos que, sem a intervenção da empresa em causa, «poderiam ser ou poderiam ter sido efetuados de outra forma, sob sua responsabilidade, pelos médicos prescritores, ou mesmo pelas próprias farmácias nos seus estabelecimentos ou ainda em estabelecimentos hospitalares» [35]. Por outras palavras, essas operações obedecem a uma lógica de não introdução no mercado para um círculo indefinido de pessoas, mas sim de emissão a doentes individuais previamente identificados pelo médico assistente. No caso em apreço, o fracionamento e reacondicionamento de *Avastin* devem, precisamente, por força das decisões da AIFA, ser efetuados por farmácias hospitalares [36].

32 Tal como resulta do n.º 42 do Acórdão de 16 de julho de 2015, Abcur (C-544/13 e C-545/13, EU:C:2015:481), foi alegado no tribunal nacional que um dos medicamentos em causa era produzido de forma normalizada. O Tribunal de Justiça considerou que esta circunstância não impedia, por si, a aplicação do artigo 3.º, ponto 1, da Diretiva 2001/83.

33 Acórdão de 11 de abril de 2013 (C-535/11, EU:C:2013:226, n.os 41 a 43).

34 V. n.os 57 a 60 das presentes conclusões.

35 Acórdão de 11 de abril de 2013, Novartis Pharma (C-535/11, EU:C:2013:226, n.º 43).

36 Essas operações podem doravante, em virtude da Decisão n.º 799/2017, ter lugar em farmácias de oficina que respondam aos requisitos exigidos (v. nota 9 das presentes conclusões).

74. Por conseguinte, a atividade das farmácias habilitadas para o efeito pelas decisões da AIFA, que consiste em dividir e reacondicionar os frascos de *Avastin* com base em prescrições médicas individuais, sem que a substância medicamentosa seja alterada, e em entregar as doses individuais resultantes dessas operações aos hospitais que as administrarão aos doentes, não carece da obtenção de uma AIM.

75. Deste modo, como o Tribunal de Justiça sublinhou no Acórdão Novartis Pharma [37], o *Avastin*, tal como preparado para o tratamento da DMRI, continua a estar regulado pelas disposições da Diretiva 2001/83, em especial no que respeita ao seu fabrico. Nesta ótica, importa examinar se a divisão e o reacondicionamento do *Avastin* exigem uma autorização de fabrico nos termos do artigo 40.º, n.º 1, desta diretiva. Embora o órgão jurisdicional de reenvio não tenha referido esta disposição no enunciado das suas questões, tal apreciação é necessária para lhe dar uma resposta útil. A Roche Italia, as regiões da Emilia Romana e do Veneto, a SOI-AMOI, o Governo polaco e a Comissão submeteram, aliás, ao Tribunal de Justiça observações escritas a este respeito.

b) Quanto à necessidade de uma autorização de fabrico

76. O artigo 40.º, n.º 1, da Diretiva 2001/83 obriga os Estados-Membros a subordinar o fabrico dos medicamentos abrangidos pelo âmbito de aplicação daquela diretiva à emissão de uma autorização ao abrigo dos seus direitos nacionais. Em conformidade com o artigo 40.º, n.º 2, primeiro parágrafo, da referida diretiva, essa licença é exigida tanto para o fabrico total ou parcial como para as operações de divisão, acondicionamento ou apresentação de um medicamento (que podem ocorrer, como no caso em apreço, após a introdução no mercado deste medicamento).

77. Os artigos 41.º a 53.º da Diretiva 2001/83 estabelecem os requisitos que esses regimes nacionais de autorização devem cumprir. Em especial, o fabricante em causa deve introduzir um pedido no âmbito do qual fornece várias informações [38]. A autoridade competente do Estado-Membro não concederá a autorização de fabrico sem previamente se ter assegurado da exatidão dessas informações [39]. A autorização de fabrico implica, por conseguinte, mais do que o mero cumprimento das exigências impostas pela regulamentação nacional em matéria de fabrico de medicamentos, a concessão de um ato individual específico que habilite o titular a fabricar medicamentos.

78. No caso em apreço, as decisões da AIFA preveem que só as «farmácias hospitalares que satisfaçam as condições requeridas, no respeito dos princípios de uma boa preparação» podem proceder à divisão e ao reacondicionamento do *Avastin* para uso oftálmico [40]. Nem essas decisões nem outros elementos dos autos submetidos ao Tribunal de Justiça indicam que estas farmácias devem dispor de uma autorização de fabrico. Na audiência, o Governo italiano declarou que, segundo as informações de que dispõe, estas operações não estão abrangidas por autorizações de fabrico na aceção do artigo 40.º, n.º 1, da Diretiva 2001/83.

79. Admitindo que o órgão jurisdicional de reenvio confirma que as farmácias habilitadas a proceder à divisão e ao reacondicionamento do *Avastin* por força das decisões da AIFA não possuem essas autorizações, estas operações poderão, contudo, ser abrangidas pela derrogação prevista no artigo 40.º, n.º 2, segundo parágrafo, desta diretiva [41].

37 Acórdão de 11 de abril de 2013 (C-535/11, EU:C:2013:226, n.º 44).

38 V. artigo 41.º, segundo parágrafo, da Diretiva 2001/83.

39 V. artigo 42.º, n.º 1, da Diretiva 2001/83.

40 V. n.ºs 27 e 30 das presentes conclusões. Desde a entrada em vigor da Decisão n.º 799/2017, as farmácias de oficina podem igualmente efetuar essas operações.

41 V. Acórdãos de 11 de abril de 2013, Novartis Pharma (C-535/11, EU:C:2013:226, n.º 52), e de 23 de janeiro de 2018, F. Hoffmann-La Roche e o. (C-179/16, EU:C:2018:25, n.º 58).

80. O benefício desta derrogação pressupõe, em primeiro lugar, que as operações em causa sejam executadas «por farmacêuticos numa farmácia ou por outras pessoas legalmente autorizadas nos Estados-Membros». Este requisito deve ser considerado preenchido na medida em que estas operações sejam efetuadas no respeito do quadro estabelecido pelas decisões da AIFA.

81. É ainda necessário verificar, em segundo lugar, se a divisão e o reacondicionamento do *Avastin* são efetuados «unicamente à distribuição a retalho».

82. O conceito de «distribuição a retalho» não está definido na Diretiva 2001/83. Designa, de acordo com o seu sentido corrente, o fornecimento ao público de produtos à unidade ou em pequenas quantidades. No Acórdão Caronna [42], o Tribunal de Justiça apreendeu este conceito por oposição ao de «distribuição por grosso». Este último conceito é definido no artigo 1.º, n.º 17, da Diretiva 2001/83, que o distingue, precisamente, do fornecimento de medicamentos ao público [43].

83. Como resulta do Acórdão Novartis Pharma [44], o cumprimento deste requisito não exige que os medicamentos que tenham sido sujeitos a operações de divisão e de reacondicionamento sejam entregues diretamente aos pacientes a que se destinam [45]. Com efeito, no processo que deu origem a esse acórdão, as seringas individuais obtidas a partir de um frasco de *Avastin* eram fornecidas às farmácias que as encomendaram. O Tribunal de Justiça não considerou que esta circunstância impedisse o cumprimento desse requisito, implicando apenas que as operações em causa se integrem efetivamente numa lógica de distribuição a retalho pelas farmácias. A esse propósito, atribuiu uma importância especial à questão de saber se essas operações eram efetuadas apenas com base em prescrições médicas individuais [46].

84. No caso em apreço, resulta da decisão de reenvio que o *Avastin* é dividido e reacondicionado mediante apresentação de tais prescrições. As doses individuais assim preparadas são fornecidas aos hospitais onde serão administradas aos doentes em causa. O *Avastin* faz parte, de resto, da classe de medicamentos que só podem ser ministrados em âmbito hospitalar, de modo que não poderia ser diretamente entregue aos doentes. Nestas condições, a divisão e o reacondicionamento do *Avastin* não exigem, em meu entender, uma autorização de fabrico.

85. No entanto, a Roche Italia assinalou ao Tribunal de Justiça que as farmácias de oficina reacondicionariam o *Avastin* em grande escala, sem receber previamente as prescrições nominativas como exigem o direito italiano e o direito da União. Além disso, as farmácias disponibilizariam o medicamento assim reacondicionado a oftalmologistas para administração nos seus consultórios privados, ao passo que a legislação nacional exige que essa administração só tenha lugar em meio hospitalar.

42 Acórdão de 28 de junho de 2012 (C-7/11, EU:C:2012:396, n.ºs 35 e 36).

43 O artigo 1.º, ponto 17, da Diretiva 2001/83 define a «distribuição por grosso de medicamentos» como «qualquer atividade que consista no abastecimento, posse, fornecimento ou exportação de medicamentos, *excluindo o fornecimento de medicamentos ao público*; tais atividades são efetuadas com fabricantes ou com os seus depositários, importadores, outros grossistas ou com os farmacêuticos ou pessoas autorizadas ou habilitadas para fornecer medicamentos ao público no Estado-Membro em causa» (o sublinhado é meu).

44 Acórdãos de 11 de abril de 2013 (C-535/11, EU:C:2013:226, n.º 53).

45 Por outro lado, quando o legislador pretendeu subordinar a aplicação de uma disposição da Diretiva 2001/83 à condição de o medicamento em causa ser diretamente entregue aos pacientes, tal como fez no que se refere à exclusão das fórmulas oficinais prevista no artigo 3.º, ponto 2, da referida diretiva, enunciou expressamente esta condição [V., a esse respeito, Acórdão de 16 de julho de 2015, Abcur (C-544/13 e C-545/13, EU:C:2015:481, n.ºs 69 e 70)].

46 No entanto, daqui não decorre que o benefício da derrogação prevista no artigo 40.º, n.º 2, segundo parágrafo, da Diretiva 2001/83 é sempre reservado às operações efetuadas com base em prescrições médicas. Esta disposição pode, efetivamente, ser igualmente aplicável a operações relativas aos medicamentos sem receita.

86. No meu entender, admitindo que assim é, o facto de certas farmácias prepararem e entregarem o medicamento em violação das exigências do direito italiano e do direito da União não é relevante para a resposta às questões submetidas pelo órgão jurisdicional de reenvio. Tais práticas extravasam, com efeito, o quadro estabelecido pelas decisões da AIFA e o artigo 1.º, n.º 4-A, da Lei n.º 648/96, que constitui a sua base jurídica. Não podem, por conseguinte, afetar a sua validade. Como sublinharam a SOI-AMOI, o Governo italiano e a Comissão na audiência, cabe às autoridades italianas sancionar eventuais práticas ilegais [47].

87. Tendo em conta as considerações anteriores, as várias operações de divisão e reacondicionamento de *Avastin*, na medida em que sejam efetuadas com base em receitas individuais por farmácias autorizadas ao abrigo das decisões da AIFA, não exigem qualquer autorização de fabrico ao abrigo do artigo 40.º, n.º 1, da Diretiva 2001/83. A entrega aos centros hospitalares dos produtos assim obtidos com vista à sua administração aos doentes não deve, por seu turno, ser objeto de uma AIM nos termos do artigo 6.º, n.º 1, da referida diretiva, lido em conjugação com o artigo 3.º, n.º 1, do Regulamento n.º 726/2004.

88. Na medida em que atividades como as visadas pelas decisões da AIFA cumprem os requisitos constantes das disposições da Diretiva 2001/83 relativas à introdução no mercado e ao fabrico dos medicamentos, a legalidade destas decisões não depende da questão — que é o objeto do segundo aspeto da primeira questão prejudicial — a saber, se a República Italiana está autorizada a derrogar às disposições desta diretiva, por força do seu artigo 5.º, n.º 1.

89. No entanto, debruçar-me-ei agora sobre esta questão por uma preocupação de exaustividade, na medida em que a sua resposta se afigura necessária à resolução do litígio no processo principal caso o Tribunal de Justiça decida que tais atividades violam esses requisitos.

4. Quanto à aplicabilidade do artigo 5.º, n.º 1, da Diretiva 2001/83

90. O segundo aspeto da primeira questão prejudicial diz respeito à aplicabilidade, numa situação como a que está em causa no processo principal, da possibilidade conferida aos Estados-Membros pelo artigo 5.º, n.º 1, da Diretiva 2001/83, de isentar, nos termos das respetivas legislações nacionais, alguns medicamentos da aplicação das disposições desta diretiva [48].

91. O exercício desta faculdade pressupõe a verificação de dois requisitos. Em primeiro lugar, o Estado-Membro em causa deve visar a satisfação de «necessidades especiais»; em segundo lugar, os medicamentos devem ser fornecidos para «satisfazer uma encomenda leal e não solicitada, elaborados de acordo com as especificações de um profissional de saúde autorizado e destinados aos seus doentes particulares sob a sua responsabilidade pessoal direta».

92. No Acórdão Comissão/Polónia [49], o Tribunal de Justiça examinou em que medida o artigo 5.º, n.º 1, da Diretiva 2001/83 permitia que um medicamento fosse comercializado num Estado-Membro sem estar abrangido por uma AIM ao abrigo do artigo 6.º, n.º 1, desta diretiva.

47 Na audiência, a Roche Italia referiu, aliás, uma sentença de 7 de março de 2018, na qual o Tribunale amministrativo regionale per la Lombardia (Tribunal Administrativo da Região da Lombardia, Itália) confirmou a legalidade de sanções administrativas impostas a uma farmácia pela preparação ilegal de *Avastin* para uso oftálmico.

48 Tal como referiu o advogado-geral N. Jääskinen nas suas Conclusões no processo Comissão/Polónia (C-185/10, EU:C:2011:622, n.º 27), o artigo 5.º, n.º 1, da Diretiva 2001/83 confere aos Estados-Membros uma certa flexibilidade que lhes permite «efetivamente ter em conta circunstâncias individuais ou da emergência de determinadas situações que exijam medidas imediatas».

49 Acórdão de 29 de março de 2012 (C-185/10, EU:C:2012:181).

93. Depois de ter precisado que o artigo 5.º, n.º 1, da Diretiva 2001/83 deve ser interpretado de forma estrita, tendo em conta o seu caráter derrogatório, considerou, em primeiro lugar, que o conceito de «necessidades especiais» referido nessa disposição apenas se refere a situações individuais que se justificam por considerações médicas e pressupõe que o medicamento seja necessário para responder às necessidades dos doentes. Em segundo lugar, a exigência de que o medicamento em causa seja entregue para satisfazer uma «encomenda leal e não solicitada» significa que o medicamento deve ter sido prescrito pelo médico no termo de um exame efetivo dos seus doentes e baseando-se em considerações puramente terapêuticas [50].

94. O Tribunal de Justiça concluiu daí que a faculdade prevista nessa disposição só pode dizer respeito a situações em que o médico considera que o estado de saúde dos seus doentes particulares requer a administração de um medicamento para o qual não existe equivalente autorizado — ou seja, um medicamento com as mesmas substâncias ativas, a mesma dosagem e a mesma forma — no mercado nacional ou que se encontra indisponível nesse mercado [51].

95. Além disso, o Tribunal de Justiça precisou que considerações de ordem financeira não podem, por si só, conduzir a reconhecer a existência de tais necessidades especiais. Rejeitou expressamente a possibilidade de um Estado-Membro invocar o artigo 5.º, n.º 1, da Diretiva 2001/83, cuja aplicação deve ser excecional, com o objetivo de promover o equilíbrio financeiro do sistema de segurança social ou de permitir a doentes com meios financeiros limitados aceder aos cuidados necessários [52].

96. No Acórdão Novartis Pharma [53], o Tribunal de Justiça aplicou estes princípios a fim de especificar em que condições o artigo 5.º, n.º 1, da Diretiva 2001/83 permite dispensar as operações de fracionamento e de reacondicionamento do *Avastin* para utilização em oftalmologia da exigência de obtenção de uma autorização de fabrico nos termos do artigo 40.º, n.º 1, desta diretiva.

97. Daí concluiu que, uma vez que os princípios ativos do *Avastin* e do *Lucentis* são diferentes, «face a uma determinada patologia e baseando-se unicamente em considerações terapêuticas próprias aos seus pacientes, incluindo em relação às modalidades de administração do medicamento, um médico pode considerar que um tratamento não coberto pela AIM, segundo a forma galénica e a posologia que considera adequada e com o *Avastin*, que dispõe de uma AIM comunitária, é preferível a um tratamento com o *Lucentis*» [54].

98. À luz desta jurisprudência, um Estado-Membro apenas pode invocar a derrogação prevista no artigo 5.º, n.º 1, da Diretiva 2001/83, para subtrair o *Avastin* tal como preparado para o tratamento da DMRI às exigências da referida diretiva — quer respeitem à introdução no mercado ou ao fabrico de medicamentos — na hipótese de um doente não poder ser tratado com um medicamento autorizado para esta indicação terapêutica [55]. Seria esse o caso se os medicamentos cuja AIM cobre o tratamento da DMRI, como o *Lucentis*, fossem ineficazes ou contraindicados para um determinado doente, ou estivessem indisponíveis no mercado de um Estado-Membro.

50 Acórdão de 29 de março de 2012, Comissão/Polónia (C-185/10, EU:C:2012:181, n.ºs 31, 34 e 35).

51 Acórdão de 29 de março de 2012, Comissão/Polónia (C-185/10, EU:C:2012:181, n.ºs 36 e 37). V., igualmente, Acórdãos de 16 de julho de 2015, Abcur, EU:C:2018:25, n.ºs 56 e 57), e de 23 de janeiro de 2018, F. Hoffmann-La Roche e o. (C-179/16, EU:C:2018:25, n.º 57).

52 Acórdão de 29 de março de 2012, Comissão/Polónia (C-185/10, EU:C:2012:181, n.ºs 38 e 46 a 48).

53 Acórdão de 11 de abril de 2013 (C-535/11, EU:C:2013:226, n.º 46).

54 Acórdão de 11 de abril de 2013, Novartis Pharma (C-535/11, EU:C:2013:226, n.º 48).

55 O Conseil d'État (Conselho de Estado, em formação jurisdicional, França) seguiu esta abordagem no seu Acórdão n.º 392459 de 24 de fevereiro de 2017 (FR:CECHR:2017:392459.20170224, n.ºs 12 a 17), ao qual a Roche Italia fez referência nas suas observações.

99. Em contrapartida, contrariamente ao que alegam, em substância, a região da Emília-Romanha e o Governo italiano, esta hipótese não inclui a situação em que o médico escolhe o medicamento utilizado *off label* por motivos relacionados apenas com a limitação dos custos que oneram o regime de seguro de saúde. Ainda que este medicamento seja igualmente eficaz e seguro como os medicamentos cuja AIM abrange o tratamento da DMRI, tal situação não justifica o recurso à derrogação prevista no artigo 5.º, n.º 1, da Diretiva 2001/83.

100. O facto de, em conformidade com o artigo 1.º, n.º 4-A, da Lei n.º 648/96, a AIFA ter inscrito o *Avastin* na lista 648 para o tratamento da DMRI garantindo previamente a eficácia terapêutica e a segurança desse medicamento, não basta, portanto, para cumprir os requisitos enunciados no artigo 5.º, n.º 1, da Diretiva 2001/83.

101. É ao órgão jurisdicional nacional que compete, se for caso disso, examinar se, nos termos do direito interno, o *Avastin* pode ser usado *off label* em situações em que, por razões puramente terapêuticas, o médico considere que um determinado doente não pode ser tratado com um medicamento autorizado para o tratamento da DMRI e disponível no mercado nacional [56].

B. Quanto à terceira questão

102. Com a sua terceira questão, o órgão jurisdicional de reenvio pretende saber se a competência que o artigo 1.º, n.º 4-A, da Lei n.º 648/96 confere à AIFA para «ativa[r] os instrumentos de acompanhamento adequados para garantir a segurança dos doentes e assegurar, em tempo útil, as adaptações necessárias» quando um medicamento utilizado *off label* é inscrito na lista 648, colide com a competência exclusiva da EMA para avaliar a eficácia, a segurança e a qualidade dos medicamentos com vista à emissão de uma AIM para medicamentos sujeitos ao procedimento centralizado de autorização ao abrigo do artigo 3.º do Regulamento n.º 726/2004. Pergunta, igualmente, se essa competência da AIFA é incompatível com as competências da EMA em matéria de farmacovigilância, tal como estabelecidas, nomeadamente, nos artigos 25.º e 26.º deste regulamento.

103. Não há quaisquer dúvidas, em meu entender, que estas questões merecem uma resposta negativa.

104. Com efeito, a competência exclusiva que o Regulamento n.º 726/2004 reconhece à EMA diz apenas respeito às avaliações realizadas para efeitos de emissão, pela Comissão, da AIM de um medicamento [57]. Ora, a competência de acompanhamento que a AIFA possui não está relacionada com essas avaliações.

56 Como resulta da decisão de reenvio, as decisões da AIFA não parecem limitar o reembolso do *Avastin* nestas situações [v., em especial, artigo 2.º, n.º 1, alínea c), da Decisão n.º 622/2014] e a adoção do artigo 1.º, n.º 4-A, da Lei n.º 648/96 corresponde provavelmente a imperativos financeiros (v. n.os 26 e 27 das presentes conclusões). Assim sendo, a Novartis Farma, a Roche Italia, a SOI-AMOI e o Governo italiano observaram que, na legislação italiana, os médicos não podem receitar um medicamento para indicações não contempladas na sua AIM quando o doente não possa ser tratado com um medicamento utilizado em conformidade com a sua AIM. Estes últimos invocam, nomeadamente, o artigo 3.º do decreto-legge n.º 23, 17 febbraio 1998, convertito senza modificazioni dalla legge n.º 94, 8 aprile 1998 (Decreto-Lei n.º 23, de 17 de fevereiro de 1998, convertido, com alterações, na Lei n.º 94, de 8 de abril de 1998, denominada «Lei Di Bella»). O órgão jurisdicional de reenvio, por seu turno, indica que os médicos podem receitar um medicamento para indicações não contempladas na sua AIM quando o considerarem adequado para a saúde dos seus pacientes, sem especificar se esta situação pressupõe a impossibilidade de terapia alternativa autorizada e adequada ao tratamento do doente em questão (ver n.º 24 das presentes conclusões).Na hipótese de este órgão jurisdicional confirmar que a legislação relativa à prescrição *off label* exige tal condição, cabe-lhe apreciar se resulta de uma leitura conjugada desta legislação e das decisões da AIFA, que, por força do direito italiano, o *Avastin* só pode ser utilizado e, *a fortiori*, comparticipado para dar resposta às necessidades terapêuticas de doentes específicos.

57 V., em especial, os artigos 5.º a 9.º do Regulamento n.º 726/2004.

105. Esta competência da AIFA não limita sequer o exercício pela EMA, a jusante da emissão da AIM, das suas competências em matéria de farmacovigilância. Como resulta, nomeadamente, dos artigos 25.º e 26.º desse regulamento, o sistema de farmacovigilância é efetuado pela EMA em coordenação com as autoridades nacionais. O artigo 1.º, n.º 4-A, da Lei n.º 648/96 não interfere com as competências da EMA ao conferir à AIFA uma competência de acompanhamento, complementar da exercida pela EMA quanto à utilização *off label* de medicamentos.

C. Quanto à quarta questão

106. Com a sua quarta questão, o órgão jurisdicional de reenvio questiona, em substância, o Tribunal de Justiça quanto à compatibilidade das decisões da AIFA com o artigo 1.º, n.º 3, da Diretiva 89/105, nos termos do qual nenhum elemento desta diretiva permite a introdução no mercado de medicamentos aos quais não tenha sido concedida a AIM prevista no artigo 6.º, n.º 1, da Diretiva 2001/83.

107. Não há que responder a esta questão na medida em que os desenvolvimentos anteriores permitem concluir que as farmácias habilitadas para o efeito pelas decisões da AIFA podem entregar aos hospitais o *Avastin* dividido e reacondicionado com base em receitas individuais sem dispor de uma AIM.

108. Em todo o caso, o artigo 1.º, n.º 3, da Diretiva 89/105 visa, na minha opinião, apenas clarificar que a presente diretiva é aplicável sem prejuízo da legislação da União relativa à colocação no mercado de medicamentos. Esta disposição não pode ser interpretada no sentido de que se opõe, enquanto tal, a uma regulamentação nacional que prevê a comparticipação de um medicamento pelo regime de seguro de saúde, ainda que as exigências decorrentes desta regulamentação não tenham sido respeitadas.

V. Conclusão

109. Tendo em conta o conjunto das considerações anteriores, proponho ao Tribunal de Justiça que responda às questões formuladas pelo Consiglio di Stato (Conselho de Estado, em formação jurisdicional, Itália) da seguinte forma:

1) O artigo 3.º, n.º 1, da Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 6 de novembro de 2001, que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano, conforme alterada pela Diretiva 2012/26/UE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 25 de outubro de 2012, não é aplicável a um medicamento ao qual foi concedida uma autorização de introdução no mercado (AIM) e que sofreu, a jusante da introdução no mercado, operações de divisão e de reacondicionamento efetuadas por farmácias sem que a substância medicamentosa que o compõe tenha sido alterada.

2) O artigo 6.º, n.º 1, da Diretiva 2001/83, lido em conjugação com o artigo 3.º, n.º 1, do Regulamento (CE) n.º 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 31 de março de 2004, que estabelece procedimentos comunitários de autorização e de fiscalização de medicamentos para uso humano e veterinário e que institui uma Agência Europeia de Medicamentos, conforme alterado pelo Regulamento (UE) n.º 1027/2012 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 25 de outubro de 2012, não se opõe à aplicação de uma legislação nacional que, com o único objetivo de reduzir o orçamento do regime de seguro de cuidados de saúde, permite a comparticipação por esse regime de um medicamento utilizado para uma indicação terapêutica não abrangida pela AIM, não obstante a disponibilidade no mercado de medicamentos cuja AIM inclui essa indicação terapêutica, desde que o medicamento tenha sido introduzido no mercado e produzido em conformidade com as disposições do regulamento e da diretiva.

A este respeito, as atividades pelas quais as farmácias legalmente autorizadas para esse efeito dividem e reacondicionam um medicamento em várias doses individuais, com base em prescrições médicas individuais e sem que a substância medicamentosa seja alterada, e entregam essas doses individuais aos hospitais em que serão administradas aos doentes em causa, não exigem a obtenção de uma AIM ao abrigo do artigo 6.º, n.º 1, da Diretiva 2001/83, lido em conjugação com o artigo 3.º, n.º 1, do Regulamento n.º 724/2006.

Em conformidade com o artigo 40.º, n.º 2, segundo parágrafo, da Diretiva 2001/83, estas atividades também não exigem a obtenção de uma autorização de fabrico nos termos do artigo 40.º, n.º 1, desta diretiva.

3) O artigo 5.º, n.º 1, da Diretiva 2001/83 permite a um Estado-Membro excluir um medicamento à aplicação das disposições desta diretiva nos casos em que o médico considere, após um exame efetivo dos seus doentes e com base em considerações puramente terapêuticas, que o tratamento com o medicamento é necessário para responder às necessidades terapêuticas específicas destes doentes que não podem ser satisfeitas por nenhum medicamento dotado das necessárias autorizações nos termos da referida diretiva e disponível no mercado nacional. O artigo 5.º, n.º 1, da Diretiva 2001/83 opõe-se, por isso, a que um Estado-Membro se prevaleça da faculdade prevista nesta disposição por razões de natureza puramente financeira.

4) Nenhuma das disposições do Regulamento n.º 726/2004 se opõe a uma legislação nacional que confere a uma autoridade nacional a competência para adotar decisões em matéria de segurança dos medicamentos relativamente à sua utilização para indicações não abrangidas pela respetiva AIM.