HENRIK SAUGMANDSGAARD ØE
FŐTANÁCSNOK INDÍTVÁNYA
Az ismertetés napja: 2018. július 25.[1]

C-29/17. sz. ügy

Novartis Farma SpA
kontra
Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA),
Roche Italia SpA,
Consiglio Superiore di Sanità,
az alábbiak részvételével:
Ministero della Salute,
Regione Veneto,
Società Oftalmologica Italiana (SOI) – Associazione Medici Oculisti Italiani (AMOI),
Regione Emilia-Romagna

(a Consiglio di Stato [államtanács, Olaszország] által benyújtott előzetes döntéshozatal iránti kérelem)

„Előzetes döntéshozatal – Gyógyszerek – 2001/83/EK irányelv – Hatály – Kizártság – A 3. cikk 1. pontja – Az eltérés lehetősége – Az 5. cikk (1) bekezdése – Forgalombahozatali engedély – A 6. cikk (1) bekezdése – Gyártási engedély – A 40. cikk (1) és (2) bekezdése – 726/2004/EK rendelet – Központosított eljárásban kiadott forgalombahozatali engedély – A 3. cikk (1) bekezdése – Olyan gyógyszer nemzeti egészségbiztosítási rendszer általi finanszírozása, amelyet a forgalombahozatali engedélyben nem említett (off-label) kezelésre használnak fel”

I. Bevezetés

1. Előzetes döntéshozatal iránti kérelmével a Consiglio di Stato (államtanács, Olaszország) a 2001/83/EK irányelv[2] 3. cikke 1. pontjának, 5. cikke (1) bekezdésének és 6. cikke (1) bekezdésének, a 726/2004/EK rendelet[3] melléklettel együtt értelmezett 3. cikkének, 25. cikkének és 26. cikkének, valamint a 89/105/EGK irányelv[4] 1. cikke (3) bekezdésének értelmezését kéri a Bíróságtól.

1 Eredeti nyelv: francia.

2 A 2012. október 25-i 2012/26/EU európai parlamenti és tanácsi irányelvvel (HL 2012. L 299., 1. o.) módosított, az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek közösségi kódexéről szóló, 2001. november 6-i európai parlamenti és tanácsi irányelv (HL 2001. L 311., 67. o.; helyesbítés: HL 2006. L 235., 24. o.; HL 2014. L 239., 81. o.; magyar nyelvű különkiadás 13. fejezet, 27. kötet, 69. o.).

3 A 2012. október 25-i 1027/2012/EU európai parlamenti és tanácsi rendelettel (HL 2012. L 316., 38. o.) módosított, az emberi, illetve állatgyógyászati felhasználásra szánt gyógyszerek engedélyezésére és felügyeletére vonatkozó közösségi eljárások meghatározásáról és az Európai Gyógyszerügynökség létrehozásáról szóló, 2004. március 31-i európai parlamenti és tanácsi rendelet (HL 2004. L 136., 1. o.; magyar nyelvű különkiadás 13. fejezet, 34. kötet, 229. o.).

4 Az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek árának megállapítását, valamint a nemzeti egészségbiztosítási rendszerekbe történő felvételüket szabályozó intézkedések átláthatóságáról szóló, 1988. december 21-i tanácsi irányelv (HL 1989. L 40., 8. o.; magyar nyelvű különkiadás 5. fejezet, 1. kötet, 345. o.).

2. Ezt a kérelmet a Novartis Farma SpA társaság és az Agenzia italiana del farmaco (olasz gyógyszerügynökség; a továbbiakban: AIFA) között azon határozatok jogszerűségének tárgyában folyamatban lévő jogvitában terjesztették elő, amelyekkel utóbbi felvett a Servizio Sanitario Nazionale (állami egészségügyi szolgálat, Olaszország; a továbbiakban: SSN) által finanszírozandó gyógyszerek listájára egy gyógyszert, amelyet forgalombahozatali engedélyében (a továbbiakban: engedély) nem szereplő terápiás javallatokra alkalmaznak.

3. Ezt a gyógyszert, az Avastint bizonyos típusú rákok kezelésére engedélyezték. A retina egyik megbetegedésének, az időskori makuladegenerációnak (DMLA) a kezelésére is felhasználják, jóllehet e gyógyszer engedélye nem tartalmazza ezt a terápiás célt. Ez az úgynevezett „off-label" felhasználás feltételezi, hogy az Avastint kivonják az eredeti üvegéből, és olyan adagolással, kiszereléssel és alkalmazási módra csomagolják újra, amelyet engedélye már nem tartalmaz.

4. A Novartis Pharma ítélet[5] és az F. Hoffmann-La Roche és társai ítélet[6] alapjául szolgáló ügyek sorában a jelen ügy harmadik alkalommal hívja fel a Bíróság figyelmét olyan kérdésekre, amelyek az Avastin off-label felhasználására vonatkoznak. A kérdést előterjesztő bíróság által feltett kérdések alapvetően arra vonatkoznak, hogy ennek az off-label módon felhasznált gyógyszernek az SSN általi finanszírozása összeegyeztethető-e a gyógyszerek forgalomba hozatalára vonatkozó uniós gyógyszeripari szabályozás követelményeivel. A kérdést előterjesztő bíróság ezenkívül azt kérdezi a Bíróságtól, hogy a farmakovigilancia területén milyen a nemzeti és az uniós hatóságok közötti hatáskörmegosztás a 726/2004 rendeletben előírt központosított engedélyezési eljárás alá vont gyógyszerek tekintetében.

II. Jogi háttér

A. Az uniós jog

1. A 2001/83 irányelv

5. A 2001/83 irányelv 2. cikkének (1) bekezdése értelmében ezt az irányelvet „a tagállamokban történő forgalmazásra szánt és/vagy iparilag előállított, vagy ipari folyamat bevonásával járó módszerrel gyártott, emberi felhasználásra szánt gyógyszerekre kell alkalmazni".

6. Ezen irányelv 3. cikkének szövege a következő:

„Ez az irányelv nem alkalmazható:

1. azokra a gyógyszerekre, amelyeket egy adott beteg számára a gyógyszertárban, orvosi rendelvényre készítenek el (közönséges nevén magisztrális gyógyszer);

[…]"

7. Az említett irányelv 5. cikkének (1) bekezdése úgy rendelkezik, hogy „[a] tagállamok a hatályos jogszabályokkal összhangban, különös szükség esetén kizárhatják ezen irányelv hatálya alól azokat a gyógyszereket, amelyeket jóhiszeműen, előzetes engedély nélkül, egészségügyi tevékenység végzésére jogosult szakember előírásai alapján összeállítva szállítanak, és e személy közvetlen személyes felelősségére veszik igénybe betegei".

5 2013. április 11-i ítélet (C-535/11, EU:C:2013:226).

6 2018. január 23-i ítélet (C-179/16, EU:C:2018:25).

8. Ugyanezen irányelv 6. cikkének (1) bekezdése szerint:

„A tagállamokban gyógyszert csak akkor lehet forgalomba hozni, ha az adott tagállam illetékes hatóságai az ezen irányelvvel összhangban [engedélyt] adnak ki, vagy ha az engedélyt a […] [726/2004] rendelettel összhangban adták ki.

Amennyiben valamely gyógyszerre első ízben adnak ki [engedélyt] az első albekezdéssel összhangban, bármely további hatáserősségnek, gyógyszerformának, alkalmazási módnak, kiszerelésnek, valamint minden módosításnak és bővítésnek is meg kell adni az engedélyt az első albekezdéssel összhangban, vagy azt bele kell foglalni az első ízben kiadott [engedélybe]. Mindezeket a [engedélyeket] akként kell tekinteni, hogy azok ugyanazon átfogó forgalombahozatali engedélybe tartoznak […]”

9. A 2001/83 irányelv 8. cikkének (3) bekezdése felsorolja azokat az információkat és dokumentumokat, amelyeket az engedély iránti kérelemhez mellékelni kell. Különösen e rendelkezés j) pontja utal az alkalmazási előírásra. Ezen irányelv 11. cikkének megfelelően ez a dokumentum utal többek között a gyógyszer hatáserősségére, gyógyszerformájára, hatóanyagainak mennyiségi és minőségi összetételére, terápiás javallataira, adagolására, valamint beadásának módjára.

10. Az említett irányelv 40. cikkének szövege a következő:

„(1) A tagállamok meghozzák a szükséges intézkedéseket annak biztosítására, hogy a területükön a gyógyszerek gyártását engedélyhez kössék. […]

(2) Az (1) bekezdésben említett engedély mind a teljes vagy részleges gyártás esetében, mind pedig a készletek elosztásakor, csomagolásakor és kiszerelésekor kötelező.

Nem szükséges azonban az engedély, ha az elkészítést, elosztást, a csomagolás vagy kiszerelés változtatását gyógyszertárban egy gyógyszerész, illetve a tagállamokban erre törvényesen felhatalmazott személy végzi kizárólag kiskereskedelmi ellátás céljából.”

2. A 89/105 irányelv

11. A 89/105 irányelv 1. cikkének (3) bekezdése szerint „[e]zen irányelv rendelkezései nem adnak felhatalmazást az olyan bejegyzett gyógyszer forgalomba hozatalára, amelyre vonatkozóan a [2001/83] irányelv [6. cikkének (1) bekezdésében] meghatározott engedélyt nem adták meg”.

3. A 726/2004 rendelet

12. A 726/2004 rendelet uniós szinten egy központosított eljárást vezet be a gyógyszerek engedélyezésére.

13. E rendelet 3. cikkének (1) bekezdése értelmében „[a] mellékletben felsorolt gyógyszerek egyike sem hozható forgalomba [az Unión] belül [az Unió] által e rendeletnek megfelelően kiadott [engedély] nélkül”. E melléklet 1. pontja magában foglalja a bizonyos biotechnológiai eljárásokkal kifejlesztett gyógyszereket.

14. Ugyanezen rendelet 13. cikkének (1) bekezdése szerint a központosított eljárásnak megfelelően kiadott engedély az egész Unióban érvényes, és valamennyi tagállamban ugyanazokat a jogokat és kötelezettségeket biztosítja, mint az illető tagállam által a 2001/83 irányelv 6. cikkének alkalmazásával kiadott engedély.

15. A 726/2004 rendelet 16. cikkének (2) bekezdése úgy rendelkezik, hogy a központosított eljárás alapján kiadott engedély jogosultja haladéktalanul átad az Európai Gyógyszerügynökségnek (EMA), az Európai Bizottságnak és a tagállamoknak minden új információt, ami többek között a 2001/83 irányelv 8. cikkének (3) bekezdésében említett adatok és dokumentumok módosításával járhat. A tájékoztatás „kiterjed a klinikai és egyéb vizsgálatok mind pozitív, mind negatív eredményeire valamennyi javallat és populáció vonatkozásában, függetlenül attól, hogy [az engedély] tartalmazza-e ezeket, valamint kiterjed a gyógyszer nem az alkalmazási előírással összhangban történő alkalmazására vonatkozó adatokra”.

16. Ezenkívül e rendelet 21–29. cikke megállapít egy farmakovigilancia-rendszert az uniós szinten engedélyezett gyógyszerekre.

17. Az említett rendelet 24. cikkének (1) bekezdése értelmében ez a rendszer magában foglalja, hogy az EMA a tagállamokkal és a Bizottsággal együttműködésben létrehoz és fenntart egy adatbázist azon információk összegyűjtése céljából, amelyek többek között „a gyógyszer emberben észlelt feltételezett [mellékhatásaira vonatkoznak] [az engedély] feltételei szerinti vagy bármilyen más használat mellett”.

18. Ugyanezen rendelet 25. cikkének megfelelően „az [EMA] a tagállamokkal együttműködve egységes, webalapú űrlapokat fejleszt ki, amelyeket használva az egészségügyi szakemberek és a betegek bejelenthetik a feltételezett mellékhatásokat”.

19. A 726/2004 rendelet 26. cikke előírja, hogy az EMA a tagállamokkal és a Bizottsággal együttműködve létrehoz és fenntart egy európai internetes gyógyszerportált az Unióban engedélyezett gyógyszerekkel kapcsolatos információk terjesztése céljából.

B. Az olasz jog

20. A decreto-legge n. 536, 21 ottobre 1996, convertito senza modificazioni dalla legge n. 648, 23 dicembre 1996 (1996. október 21-i 536. sz. törvényerejű rendelet, amelyet módosítás nélkül az 1996. december 23-i 648. sz. törvény törvénnyé alakított; a továbbiakban: 648/96. sz. törvény), 1. cikkének (4) bekezdése ekként rendelkezik:

„Ha nincs érvényes helyettesítő terápia, azokat az innovatív gyógyszereket, amelyek forgalmazását belföldön még nem, de a többi tagállamban már engedélyezték, azokat a gyógyszereket, amelyeket még nem engedélyeztek, de klinikai vizsgálatok tárgyát képezik, valamint azokat a gyógyszereket, amelyeket az engedélyezett céltól eltérő terápiás javallatra kívánnak felhasználni, feltéve hogy ezek a gyógyszerek szerepelnek a Commission unica del farmaco [egyetlen gyógyszerbizottság] által az általa meghatározott eljárások és feltételek szerint összeállított és időszakosan naprakésszé tett listán [a továbbiakban: 648-as lista], azokat fel lehet írni, és 1997. január 1-jétől teljes egészében az [SSN] finanszírozza […]”

21. A decreto-legge n. 36, 20 marzo 2014, convertito con modificazioni dalla legge n. 79, 16 maggio 2014 (2014. március 20-i 36. sz. törvényerejű rendelet – amelyet a 2014. május 16-i 79. sz. törvény módosításokkal törvénnyé alakított; a továbbiakban: 79/2014. sz. törvény) – 3. cikkének (2) bekezdése kiegészítette a 648/96. sz. törvényt egy új (4a) bekezdéssel, amely szerint:

„Még abban az esetben is, ha az [AIFA] vizsgálata alapján létezik helyettesítő terápia a már engedélyezett gyógyszerek körében, azokat a gyógyszereket, amelyek az engedélyezett terápiás céltól eltérő javallatra is használhatók, felveszik a [648-as listára], és azokat az [SSN] finanszírozza, feltéve, hogy ez a javallat ismert és összhangban áll a nemzeti és nemzetközi orvostudományi kutatóközösség által gazdasági és megfelelőségi szempontok alapján végzett kutatásokkal. Ebben az esetben az AIFA a betegek biztonsága érdekében megfelelő felügyeleti intézkedéseket hoz, és haladéktalanul meghozza a szükséges döntéseket.”

III. Az alapeljárás, az előzetes döntéshozatalra előterjesztett kérdések és a Bíróság előtti eljárás

22. A Novartis csoport egyik társasága a Lucentis nevű biotechnológiai gyógyszer engedélyének jogosultja, amely gyógyszer hatóanyaga a ranibizumab. Ezt az engedélyt a 726/2004 rendelet szerinti központosított eljárásban adták ki. A Lucentis kiszerelése egy 0,23 ml oldatot tartalmazó üveg. Mindegyik üveg egyetlen 0,05 ml-es intravénás injekcióhoz használható fel. A Lucentist az SSN finanszírozza.

23. A Roche csoport egyik társasága egy másik biotechnológiai gyógyszer, az Avastin engedélyével rendelkezik, amely gyógyszer hatóanyaga a bevacizumab. Ez a gyógyszer szerkezetében és farmakológiailag bizonyos eltéréseket mutat a Lucentishez képest. Az Avastint szintén központosított eljárásban engedélyezték onkológiai terápiás javallatokra. Kiszerelése 4 ml infúzióhoz adandó koncentrátumot tartalmazó üveg.

24. Ezenkívül bizonyos orvosok az Avastint írják fel a DMLA kezelésére, holott engedélye nem tartalmazza ezt a terápiás javallatot. Az előzetes döntéshozatalra utaló határozatból kiderül, hogy az olasz jog megengedi valamely gyógyszer off-label felhasználását, amennyiben az orvos a szakmájára jellemző terápiás szabadságot gyakorolva betegének gyógyulásához ezt hasznosnak véli. Ennélfogva az Avastint újra kell csomagolni oly módon, hogy az oldatot kivonják az eredeti üvegből, és azt intravénás injekcióként történő felhasználás érdekében több egyszer használatos fecskendőbe töltik vissza 0,1 ml-es adagokban.

25. A 648/96. sz. törvény 1. cikkének (4a) bekezdése alapján és a Consiglio Superiore di Sanità (legfelsőbb egészségügyi tanács, Olaszország) 2014. április 15-i véleményének megfelelően az AIFA elfogadta a DMLA[7] kezeléséhez a „bevacizumab–Avastin” gyógyszer (az SSN által finanszírozott gyógyszereket felsoroló[8]) 648-as listára történő felvételéről szóló, 2014. június 24-i 622. sz. határozatot (a továbbiakban: 622/2014. sz. határozat).

26. A kérdést előterjesztő bíróság pontosítja, hogy az olasz jogalkotó azon döntését, hogy ezt a felvételt engedélyezi, valószínűleg tisztán gazdasági indokok vezérelték. A legfelsőbb egészségügyi tanács fent hivatkozott véleményében szereplő megállapítások szerint egy üveg Lucentis 902 euróba kerül az SSN-nek, szemben azzal a 82 euróval, amennyibe az Avastin egy intravénás injekcióhoz szükséges adagja kerül. E véleményben ez a tanács úgy vélte, hogy a bevacizumab intravénás használatra történő előkészítése „steril magisztrális gyógyszerkészítésnek” minősül.

27. A 622/2014. sz. határozat 2. cikkének (1) bekezdése szerint:

„A bevacizumab-Avastin értékesítése a következő feltételek mellett történik, amelyek célja a beteg védelme e gyógyszer törzskönyvben nem szereplő javallatra történő használata során:

a) a sterilitás biztosítása érdekében az intravénás használatra szánt bevacizumab gyógyszert kizárólag az előírt követelményeknek megfelelő kórházi gyógyszertárak csomagolhatják egyszer használatos adagokba a megfelelő elkészítést garantáló szabályok tiszteletben tartásával;

7 Bár a jelen ügyben a kérdést előterjesztő bíróság nem ismételte meg ezeket a ténybeli pontosításokat, úgy vélem érdemes emlékeztetni arra – amint azt a Bíróság a 2018. január 23-i F. Hoffmann-La Roche és társai ítéletben (C-179/16, EU:C:2018:25, 27–29. pont) kifejtette –, hogy az Avastin off-label felhasználása azt megelőzően kezdődött, hogy a DMLA kezelésére engedélyezett gyógyszereket forgalomba hozták. Az AIFA 2007-ben vette fel a 648-as listára az Avastint a DMLA kezelésére a 648/96. sz. törvény 1. cikkének (4) bekezdése alapján, mivel e terápiás célra nem létezett semmilyen engedélyezett alternatív terápia. Azt követően, hogy a Lucentist és más e célból engedélyezett gyógyszereket 2008-ban felvették erre a listára, az AIFA kizárta az Avastin DMLA kezelése érdekében történő finanszírozását. A 648/96. sz. törvény 1. cikke (4 bis) bekezdésének beiktatása tette lehetővé az AIFA számára, hogy a DMLA kezeléséhez ismét felvegye az Avastint a 648. sz. listára, annak ellenére, hogy a piacon forgalomban vannak olyan gyógyszerek, amelyek engedélye tartalmazza ezt a terápiás javallatot.

8 Lásd a jelen indítvány 21. pontját.

b) az intravénás használatra szolgáló bevacizumabot kizárólag a régió által kijelölt közkórházak kiemelt szemészeti ellátásokra szakosodott osztályain alkalmazhatják;

c) a gyógyszer alkalmazására csak azt követően kerülhet sor, hogy a beteg aláírt egy beleegyező nyilatkozatot, amely felvilágosítja őt a tudományos indokokról, és megfelelő információkkal szolgál arról, hogy létezik jóváhagyott helyettesítő terápia, az azonban költségesebb az SSN számára;

d) felügyeleti nyilvántartást kell vezetni, amelyhez csatolják a nem kívánt mellékhatásokról szóló nyilatkozatot."

28. E határozat 3. cikkének megfelelően „[a]z SSN által finanszírozott gyógyszert az azt alkalmazó szolgáltatóknak minden egyes beteg tekintetében elektronikus rendelvénynyomtatvány kitöltésével kell felírniuk […]".

29. Az említett határozat 4. cikke előírja, hogy „[a]z AIFA fenntartja magának a jogot, hogy a […] betegek biztonsága érdekében a felügyeleti nyilvántartásból nyert adatok vagy bármely más rendelkezésre álló tudományos bizonyíték elemzését követően más véleményt fogadjon el, és megfelelőbb határozatokat hozzon".

30. A 622/2014. sz. határozatot a 2015. január 30-i 79. sz. határozat (a továbbiakban: 79/2015. sz. határozat; a 622/2014. sz. határozattal együtt a továbbiakban: az AIFA határozatai) módosította azon személyek meghatározása tekintetében, akik a szóban forgó gyógyszert alkalmazhatják. Ezek közé már nemcsak a régió által kijelölt közkórházak kiemelt szemészeti ellátásaira szakosodott osztályai tartoznak, hanem valamennyi így kijelölt, kiemelten szakosodott kórházi központ is. [9]

31. A kérdést előterjesztő bíróság egyébként utal arra, hogy a gyógyszertárak egyéni orvosi rendelvények alapján készítik el az Avastint szemészeti használatra. Ezek a rendelvények ugyanakkor nem személyre szabottak a különböző egyéni szükségletek alapján, ennélfogva a szóban forgó elkészítés minden beteg számára azonos módon, sorozatban és ismétlődően történik. [10]

32. A Novartis Farma a Tribunale amministrativo regionale per il Lazio (laziói tartományi közigazgatási bíróság, Olaszország) előtt vitatta az AIFA határozatainak jogszerűségét. A Novartis Farma szerint ezek a határozatok versenytársának, a Roche Italia SpA-nak kedveznek azzal, hogy jelentősen csökkentik a Lucentis piaci részesedését a DMLA kezelésében.

33. Ezt a keresetet a 2016. január 13-i ítélet elutasította. A Novartis Farma fellebbezést nyújtott be ezen ítélettel szemben a Consiglio di Statóhoz (államtanács).

34. Fellebbezésében a Novartis Farma az AIFA határozatainak „közvetett" jogellenességére hivatkozik azon az alapon, hogy a 79/2014. sz. törvény 3. cikkének (2) bekezdése, amely beiktatta a 648/96. sz. törvénybe az 1. cikk e határozatok jogalapját jelentő (4a) bekezdését, sérti az uniós jogot, mivel megengedi, hogy még abban az esetben is felvegyenek az engedélyükben nem szereplő terápiás javallatokra alkalmazott gyógyszereket a 648-as listára, ha e javallatokra vannak engedélyezett gyógyszerek.

9 Amint az az ügy Bírósághoz benyújtott irataiból kiderül, a 79/2015. sz. határozatot a maga részéről a 2017. április 28-i 799. sz. határozat (a továbbiakban: 799/2017. sz. határozat) módosította az Avastin egyszer használatos adagokba történő újracsomagolására jogosult személyek kijelölése tekintetében. Ettől kezdve ezt a műveletet már nem kizárólag a kórházi gyógyszertárak végezhetik, hanem – a közforgalmú gyógyszertárakat is beleértve – bármely, az előírt követelményeknek megfelelő gyógyszertár. Az AIFA ezt a határozatot egy, a jelen ügy iratai között is szereplő 2017. január 9-i ítéletet követően fogadta el, amellyel a Consiglio di Stato (államtanács) megsemmisítette a 622/2014. sz. határozat 2. cikke (1) bekezdésének a) pontját, amennyiben az ezt a lehetőséget kizárólag a kórházi gyógyszertárak részére tartotta fenn. A Roche Italia SpA harmadik személyt megillető jogorvoslatot nyújtott be ezen ítélettel szemben.

10 Ezek a körülmények az előzetes döntéshozatalra előterjesztett második kérdés szövegéből következnek.

35. A Novartis Farma előadja, hogy ez a rendelkezés sérti a 2001/83 irányelv 6. cikkének (1) bekezdését, amelynek értelmében többek között a terápiás javallatokra, a hatáserősségre, az alkalmazási módra vagy a kiszerelésre vonatkozó bármely módosításnak új engedélyt kell adni, vagy a meglévő engedélyt kell módosítani. Ez a rendelkezés nem tesz lehetővé eltérést, mint a 2001/83 irányelv 3. cikkének 1. pontja vagy 5. cikkének (1) bekezdése, amelyek a jelen ügyben nem alkalmazandók. Ezen irányelv 6. cikke (1) bekezdésének megsértése egyben a 89/105 irányelv 1. cikke (3) bekezdésének a megsértését is eredményezi.

36. A Novartis Farma ezenkívül azt állítja, hogy a 79/2014. sz. törvény 3. cikkének (2) bekezdése, amennyiben felügyeleti hatáskört biztosít az AIFA-nak a gyógyszerek off-label felhasználását illetően, elvonja azt a hatáskört, amelyet a 726/2004 rendelet biztosít az EMA számára a gyógyszerek forgalmazásának engedélyezése és a farmakovigilancia területén.

37. Védekezésében az AIFA előadja különösen, hogy az Avastin szemészeti felhasználásra történő elkészítése nem ipari jellegű. Ennélfogva az abból származó gyógyszer nem tartozik a 2001/83 irányelv hatálya alá, és 3. cikke 1. pontjának értelmében vett „magisztrális gyógyszernek” minősül. Ezenkívül az Olasz Köztársaság az irányelv 5. cikkének (1) bekezdése alapján hivatkozhat az irányelv rendelkezéseitől való eltérésre. Mindazonáltal az AIFA először úgy véli, hogy az alapeljárásbeli jogvita nem valamely gyógyszer forgalomba hozatalára, hanem kizárólag annak off-label felhasználására vonatkozik. Másodszor, az említett irányelv 40. cikke (2) bekezdésének második albekezdése lehetővé teszi, hogy a szóban forgó műveleteket gyártási engedély nélkül végezzék. Az AIFA-nak biztosított felügyeleti hatáskör egyébként semmilyen módon nem avatkozik be az EMA hatásköreinek gyakorlásába.

38. E körülmények között a Consiglio di Stato (államtanács) úgy határozott, hogy az eljárást felfüggeszti, és előzetes döntéshozatal céljából a következő kérdéseket terjeszti a Bíróság elé:

„1) Ellentétes-e a [2001/83] irányelv rendelkezéseivel, és különösen [ezen] irányelv 5. és 6. cikkének a (2) preambulumbekezdéssel is összefüggésben értelmezett rendelkezéseivel azon nemzeti törvény […] alkalmazása, amely a költségek csökkentése érdekében az [SSN] által fizetendő gyógyszerek listájára történő felvétellel ösztönzi egy gyógyszernek a betegek vonatkozásában általánosságban engedélyezett terápiás célon túli használatát, függetlenül az egyes betegek terápiás szükségleteitől, és annak ellenére, hogy a piacon létezik és rendelkezésre áll a különös terápiás célra engedélyezett gyógyszer?

2) A [2001/83] irányelv 3. cikkének 1. pontja […] alkalmazható-e abban az esetben, ha a gyógyszerkészítményt – még ha azt az egyes betegek számára gyógyszertárban, orvosi rendelvényre készítik is el – egyébként sorozatban, egyező és ismétlődő módon, az egyes betegek különös szükségleteinek figyelembevétele nélkül gyártották a készítménynek a kórház és nem a beteg részére történő kiadásával (figyelemmel arra, hogy a terméket a H-OSP osztályba [kizárólag kórházi környezetben alkalmazható gyógyszerek] sorolták be), valamint a készítmény csomagolásának helye szerinti intézménytől akár eltérő intézményben történő felhasználással?

3) Ellentétes-e a [726/2004] rendelet rendelkezéseivel, és különösen 3., 25. és 26. cikkével, továbbá mellékletével, amelyek az [EMA-ra] ruházták az onkológiai kezelés terápiás céljára szolgáló gyógyszerek minőségének, biztonságának és hatékonyságának ellenőrzésére irányuló kizárólagos hatáskört egyrészt [az engedély] kiadására irányuló eljárás keretében (kötelező központosított eljárás), másrészt a gyógyszer piaci forgalomba hozatalát követő farmakovigilanciai intézkedések ellenőrzése és összehangolása céljából, azon nemzeti törvény alkalmazása, amely a nemzeti szabályozó hatóságra (AIFA) ruházza az olyan gyógyszerek off-label használattal összefüggő biztonságának megállapítására irányuló hatáskört, amelyek engedélyezése [a Bizottság] kizárólagos hatáskörébe tartozik az EMA által végzett műszaki-tudományos értékelésre figyelemmel?

4) Ellentétes-e a [89/105] irányelvben foglalt rendelkezésekkel, és különösen az 1. cikk (3) bekezdésével azon nemzeti törvény alkalmazása, amely a kezelt személy felmerülő egészségügyi költségeinek megtérítésével kapcsolatos határozatai keretében lehetővé teszi a tagállam számára olyan gyógyszerek árának visszatérítését, amelyek [a Bizottság] vagy a szakosított európai ügynökség által a központosított értékelési eljárás végén kiadott [engedélyben] megjelölt terápiás céltól eltérő célra kerülnek felhasználásra anélkül, hogy fennállnának a [2001/83] irányelv 3. és 5. cikkében foglalt feltételek?"

39. A Novartis Farma, a Roche Italia, a Società Oftalmologica Italiana (SOI) – Associazione Medici Oculisti Italiani (AMOI) (SOI-AMOI), a Regione Emilia-Romagna (Emilia-Romagna régió, Olaszország), a Regione Veneto (Veneto régió, Olaszország), Írország, az olasz, a görög, a lengyel, a finn és a svéd kormány, valamint a Bizottság terjesztettek elő írásbeli észrevételeket.

40. A 2018. április 26-i tárgyaláson a Novartis Farma, a Roche Italia, a SOI-AMOI, Emilia-Romagna és Veneto régió, az olasz és a lengyel kormány, valamint a Bizottság vettek részt.

IV. Elemzés

A. Az első és a második kérdésről

1. Előzetes megfontolások

41. Első kérdésével a Consiglio di Stato (államtanács) lényegében azt kérdezi, hogy ellentétes-e az uniós gyógyszeripari szabályozással egy, a 648/96. sz. törvény 1. cikkének (4a) bekezdéséhez hasonló nemzeti törvényi rendelkezés, amely pusztán azért teszi lehetővé egy off-label terápiás javallatra használt gyógyszer megtérítését, hogy csökkentse a nemzeti egészségbiztosítási rendszer költségeit, jóllehet léteznek olyan gyógyszerek, amelyek engedélye tartalmazza ezeket a javallatokat. E bíróság szerint e térítési lehetőség azzal a következménnyel jár, hogy ösztönzi az egyes betegek saját terápiás szükségleteitől független off-label felhasználást.

42. E kérdés első része az ilyen rendelkezésnek a 2001/83 irányelv 6. cikke (1) bekezdésével való összhangjára vonatkozik. E rendelkezés a gyógyszerek tagállamokban történő forgalomba hozatalát az engedély előzetes beszerzésétől teszi függővé. Ha egy gyógyszer megkapta az első engedélyt, többek között a hatáserősségre, az alkalmazási módra, a kiszerelésre és a terápiás célokra vonatkozó bármely bővítésnek vagy módosításnak új engedélyt kell adni, vagy azt bele kell foglalni az eredeti engedélybe. [11]

43. Ha a 648/96. sz. törvény 1. cikkének (4a) bekezdéséhez hasonló rendelkezés nem egyeztethető össze a 2001/83 irányelv 6. cikkének (1) bekezdéséből származó követelményekkel, a kérdést előterjesztő bíróság első kérdésének második részével azt kívánja megtudni, hogy ezen irányelv 5. cikkének (1) bekezdése feljogosítja-e a tagállamot arra, hogy az alapeljárásban szóban forgó helyzethez hasonló helyzetben e követelményektől eltérjen.

44. Ez a bíróság úgy véli, hogy az, hogy a 648/96. sz. törvény 1. cikkének (4a) bekezdése nem egyeztethető össze a 2001/83 irányelvvel, azon határozatok jogellenességét eredményezi, amelyekkel az AIFA e rendelkezést alkalmazva felvette az Avastint a DMLA kezeléséhez finanszírozható gyógyszerek listájára, pontosítva azokat a feltételeket, amelyek mellett ez a gyógyszer újracsomagolható és a betegeknek adható.

11 Bár a 2001/83 irányelv 6. cikkének (1) bekezdése ezt kifejezetten nem említi, valamennyi terápiás javallatokra vonatkozó módosítást az e rendelkezés értelmében vett „módosításnak" kell tekinteni, amint azt az emberi, illetve állatgyógyászati felhasználásra szánt gyógyszerkészítmények forgalombahozatali engedélyére vonatkozó feltételek módosításainak vizsgálatáról szóló, 2008. november 24-i 1234/2008/EK bizottsági rendelet (HL 2008. L 334., 7. o.) II. melléklete 2. pontjának a) alpontja is tanúsítja.

45. E tekintetben hangsúlyozni kell, hogy az EUMSZ 168. cikke (7) bekezdésének megfelelően az egészségügyi szolgáltatások megszervezése és működtetése a hozzájuk rendelt erőforrások elosztásához hasonlóan a tagállamok hatáskörébe tartozik. Ezt a nemzeti hatáskört erősíti meg a 2001/83 irányelv 4. cikkének (3) bekezdése és a 726/2004 rendelet 1. cikkének második albekezdése, amelyek értelmében e jogi aktusok rendelkezései „nem érintik az egészségügyi, gazdasági és szociális feltételek alapján a gyógyszerek árának meghatározására, vagy azoknak a nemzeti betegbiztosítási rendszer hatáskörébe való beemelésére vonatkozó tagállami hatásköröket”.

46. Amint az az ítélkezési gyakorlatból következik, a tagállamok a gyógyszerek finanszírozásának egészségbiztosítási rendszereik pénzügyi egyensúlya érdekében történő szabályozásán kívül [12] továbbra is hatáskörrel rendelkeznek azon feltételek meghatározására, amelyek mellett az orvosok felírhatják a gyógyszereket. [13] Kizárólag a tagállamok hatáskörébe tartozik tehát adott esetben az orvosokat megillető terápiás szabadság gyakorlása feltételeinek megállapítása. [14]

47. Mindazonáltal a Bíróság következetesen úgy ítélte meg, hogy e hatáskörök gyakorlása során a tagállamok kötelesek tiszteletben tartani az uniós jogot. [15] Ebből véleményem szerint az következik, hogy az uniós joggal nem ellentétes, ha tagállamok egészségbiztosítási rendszere egy off-label használt gyógyszert finanszíroz, feltéve azonban, hogy ezt a gyógyszert az uniós gyógyszeripari szabályozás tiszteletben tartásával hozták forgalomba és gyártották. E szabályozás hatékony érvényesüléstől való megfosztását kivéve, egy tagállam gyógyszer-finanszírozási politikája útján érvényesen nem vállalhat kezességet az említett szabályozás alapján megkövetelt engedélyekkel nem rendelkező gyógyszerek forgalomba hozataláért és gyártásáért.

48. Hasonlóképpen, a 648/96. sz. törvény 1. cikkének (4a) bekezdése, amennyiben biztosítja az AIFA számára a lehetőséget, hogy akár engedélyezett helyettesítő gyógyszerek jelenlétében is előírja az off-label használt gyógyszerek SSN általi finanszírozását, önmagában nem ellentétes az uniós joggal, függetlenül attól, hogy az ilyen finanszírozást az e gyógyszerek felírására való ösztönzésnek lehet-e tekintetni, vagy sem. [16] A finanszírozást ugyanakkor azokra a gyógyszerekre kell korlátozni, amelyeket az uniós gyógyszeripari szabályozással összhangban gyártanak és forgalmaznak.

12 Lásd ebben az értelemben: 2009. április 2-i A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite és társai ítélet (C-352/07–C-356/07, C-365/07–C-367/07 és C-400/07, EU:C:2009:217, 19. pont); 2010. április 22-i Association of the British Pharmaceutical Industry ítélet (C-62/09, EU:C:2010:219, 36. pont); 2012. március 29-i Bizottság kontra Lengyelország ítélet (C-185/10, EU:C:2012:181, 47. pont).

13 Lásd e tekintetben: 2018. január 23-i F. Hoffmann-La Roche és társai ítélet (C-179/16, EU:C:2018:25, 59. pont). Lásd még: 2015. június 11-i Laboratoires CTRS kontra Bizottság ítélet (T-452/14, nem tették közzé, EU:T:2015:373, 79. pont).

14 A 2018. január 23-i F. Hoffmann-La Roche és társai ítélet (C-179/16, EU:C:2018:25) 56. pontjában a Bíróság úgy ítélte meg, hogy egy orvos felírhat valamely gyógyszert off-label felhasználásra a 2001/83 irányelv rendelkezéseitől való, az irányelv 5. cikkének (1) bekezdésében megállapított eltérési lehetőség keretében. Ezt a pontot véleményem szerint nem lehet úgy értelmezni, hogy e kivételes esetekre korlátozza az orvosokat az ilyen gyógyszerek felírásával kapcsolatban megillető terápiás szabadságot. Véleményem szerint az kizárólag azt jelenti, hogy még abban az esetben is, ha egy gyógyszert a 2001/83 irányelvben megállapított követelmények tiszteletben tartása nélkül hoznak forgalomba vagy gyártanak, a tagállam bizonyos különös körülmények fennállása esetén kivonhatja e gyógyszert ezen irányelv alkalmazása alól annak érdekében, hogy lehetővé tegye az orvos számára, hogy betegei érdekében terápiás szabadságát gyakorolja (lásd a jelen indítvány 90. és azt követő pontját).

15 Lásd többek között: 2009. április 2-i A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite és társai ítélet (C-352/07–C-356/07, C-365/07–C-367/07 és C-400/07, EU:C:2009:217, 20. pont); 2012. március 29-i Bizottság kontra Lengyelország ítélet (C-185/10, EU:C:2012:181, 47. pont).

16 Emilia-Romagna régió, Veneto régió, a SOI-AMOI, valamint az olasz és a lengyel kormány vitatják az előzetes döntéshozatalra előterjesztett első kérdés megfogalmazásából következő kiindulópontot, amely szerint a 648/96. sz. törvény 1. cikkének (4a) bekezdése arra ösztönözné az orvosokat, hogy off-label felhasználásra írjanak fel gyógyszereket. Utóbbiak szerint e rendelkezés az orvosok terápiás szabadságának hatékonnyá tételére szorítkozik. E tekintetben megjegyzem, hogy a Bíróság a 2010. április 22-i Association of the British Pharmaceutical Industry ítéletben (C-62/09, EU:C:2010:219, 32–37. pont) úgy vélte, hogy az uniós gyógyszeripari szabályozás tiszteletben tartása mellett a közegészségügyért felelős nemzeti hatóságok egészségbiztosítási rendszereik pénzügyi egyensúlya érdekében szabályozhatják a gyógyszerek fogyasztását adott esetben a gyógyszerek felírását pénzügyileg ösztönző rendszerrel, amennyiben ez a rendszer objektív kritériumokon alapul, és nem eredményez semmilyen hátrányos megkülönböztetést a belföldi gyógyszerek és a többi tagállamból származó gyógyszerek között.

49. E megfontolásokra tekintettel, annak érdekében, hogy a kérdést előterjesztő bíróságnak hasznos választ lehessen adni,[17] és számára minden olyan szempontot meg lehessen adni, amely lehetővé teszi annak meghatározását, hogy azok a határozatok, amelyek jogszerűsége az alapeljárás tárgyát képezi, és amelyekkel az AIFA a 648/96. sz. törvény 1. cikkének (4a) bekezdésben biztosított lehetőséget gyakorolta, ilyen gyógyszerekre vonatkoznak-e. Ezzel kapcsolatban emlékeztetek arra, hogy az AIFA határozatai olyan gyógyszerekre vonatkoznak, amelyek abból származnak, hogy a gyógyszertárak az e határozatokban megállapított feltételek tiszteletben tartásával újracsomagolják az Avastint tartalmazó üvegek tartalmát több, az egyetlen intravénás injekcióhoz szükséges adagot tartalmazó fecskendőbe annak érdekében, hogy ellássák e fecskendőkkel azokat a kórházi részlegeket, ahol tartalmukat beadják a betegeknek.

50. Az ilyen meghatározás először annak vizsgálatát foglalja magában, hogy ezek a gyógyszerek a 2001/83 irányelv hatálya alá tartoznak-e (2. pont). Ez a problémakör képezi a kérdést előterjesztő bíróság által feltett második kérdés tárgyát is. Feltételezve, hogy az irányelvet alkalmazni kell az említett gyógyszerekre, pontosítani kellene másodszor az irányelv által a gyógyszerek alapeljárásban szereplő helyzethez hasonló helyzetben történő forgalomba hozatala és gyártása tekintetében megállapított követelmények tartalmát (3. pont). Abban az esetben, ha a jelen ügyben e követelmények sérülnének, harmadszor azt kellene megvizsgálni, hogy a szóban forgó tagállam mindazonáltal engedélyezte-e az ezektől való eltérést az említett irányelv 5. cikkének (1) bekezdése alapján (4. pont).

51. A Novartis Pharma ítélet[18] már jelentős mértékben kijelölte azt az érvelést, amely alapján e kérdések megválaszolhatók. Ugyanakkor az ezen ítélet alapjául szolgáló ügy tényállása különbözik az alapeljárás tényállásától, mivel ez az ügy az Avastin egy olyan társaság általi újracsomagolására vonatkozott, amely ezt követően az abból származó egyedi adagokkal látta el az azokat megrendelő gyógyszertárakat. Különösen arra tekintettel, hogy ezt az újracsomagolást nem egy gyógyszertár végezte, a 2001/83 irányelv 3. cikke 1. pontjának alkalmazhatósága már kezdettől fogva ki volt zárva, következésképpen a Bíróság nem vizsgálta e vonatkozást. E rendelkezés ugyanis kizárólag a gyógyszertárak által egy adott betegségre vonatkozó orvosi rendelvény alapján készített gyógyszerekre vonatkozik, amelyeket a köznyelv „magisztrális gyógyszereknek” nevez. A jelen ügyben szóban forgó helyzet ezzel szemben az Avastin gyógyszertárak által végzett, annak kórházi alkalmazása érdekében történő újracsomagolására vonatkozik.

2. A DMLA kezelése érdekében elkészített Avastinnak a 2001/83 irányelv hatálya alá vonásáról

52. Második kérdése értelmében a kérdést előterjesztő bíróság azt kívánja megtudni, hogy egy olyan gyógyszer, mint amely az Avastin szemészeti felhasználásra tekintettel az AIFA határozatainak megfelelően végzett elosztásából és újracsomagolásából származik, a 2001/83 irányelv 3. cikkének 1. pontja alapján ki van-e zárva ezen irányelv hatálya alól.

53. Ez a bíróság különösen azt kérdezi, hogy az e rendelkezés értelmében vett „magisztrális gyógyszer” fogalma magában foglalja-e az ilyen gyógyszert, amennyiben a szóban forgó műveleteket – jóllehet azokat gyógyszertárakban egyedi orvosi rendelvények alapján végzik – sorozatban, minden egyes beteg tekintetében azonos adagolás szerint hajtják végre. A kérdést előterjesztő bíróság azt is kérdezi a Bíróságtól, hogy ebben az összefüggésben milyen hatással jár az a tény, hogy a gyógyszert az e műveletek végrehajtásának helyétől különböző szervezetnél alkalmazzák.

17 Az EUMSZ 267. cikk szerinti eljárás keretében a Bíróság feladata, hogy a nemzeti bíróságnak az előtte folyamatban lévő ügy eldöntéséhez hasznos választ adjon, szükség szerint átfogalmazva az elé terjesztett kérdéseket (lásd többek között: 2018. február 22-i SAKSA-ítélet [C-185/17, EU:C:2018:108, 28. pont, valamint az ott hivatkozott ítélkezési gyakorlat]).

18 2013. április 11-i ítélet (C-535/11, EU:C:2013:226).

54. Egyébként, bár az előzetes döntéshozatalra előterjesztett második kérdés nem hivatkozik kifejezetten e problémakörre, a Veneto régió, a SOI-AMOI és a görög kormány előadják, hogy az Avastin DMLA kezelésére tekintettel végzett elosztása és újracsomagolása nem rendelkezik ipari jelleggel. Következésképpen az ebből származó termék, bár mindenesetre a 2001/83 irányelv 3. cikkének 1. pontjában megállapított kizárás hatálya alá tartozik, nem tartozik a 2. cikkének (1) bekezdésében egyértelműen meghatározott hatály alá sem. [19]

55. Hangsúlyozom először is, hogy ha a kérdést előterjesztő bíróság által feltett második kérdésre igenlő választ kellene adni, az nemcsak a forgalomba hozatalra és a gyártásra vonatkozó követelmények alól vonná ki e terméket, hanem – a farmakovigilanciára vonatkozó követelményeket is beleértve – az említett irányelvben megállapított összes többi követelmény alól is. A 2001/83 irányelv II. címének rendelkezései ugyanis, amelyek között a 2. cikk és a 3. cikk is szerepel, általánosságban korlátozzák ezen irányelv hatályát.

56. Véleményem szerint az e kérdésre adandó válasz elsősorban attól függ, hogy az Avastin eredeti üvegéből történő kivonásából és szemészeti felhasználására tekintettel több egyszer használatos fecskendőbe történő áttöltéséből nyert terméket ezen irányelv alkalmazása szempontjából a Roche csoport által kifejlesztett, Avastintól különböző és az onkológiai terápiás javallatok tekintetében kiadott engedély alá tartozónak kell-e tekinteni, vagy sem. [20]

57. Ezzel kapcsolatban emlékeztetek arra, hogy az Avastin DMLA kezeléséhez történő elkészítése e gyógyszer adagolására, csomagolására és alkalmazási módjára vonatkozó változtatásokat foglal magában. Sem az előzetes döntéshozatalra utaló határozat, sem az ügy Bírósághoz benyújtott iratai nem utalnak ezzel szemben arra, hogy ez az elkészítés magát a hatóanyagot érintené. Ellenkezőleg, az AIFA határozatai annak lehetővé tételére korlátozódnak, hogy a sterilitás biztosítására irányuló feltételek mellett az Avastint egyedi adagokba újracsomagolják. [21]

58. Ilyen feltételek mellett már a Novartis Pharma ítéletből [22] levont tanulságokból az következik, hogy az ilyen módon újracsomagolt gyógyszert a 2001/83 irányelv alkalmazása szempontjából nem lehet az Avastin gyógyszertől különböző terméknek tekinteni. [23]

59. A Bíróság ebben az ítéletben azt vizsgálta meg, hogy egy társaság arra irányuló tevékenysége, hogy az Avastint tartalmazó üvegek tartalmát a kizárólag az orvosi rendelvénnyel intravénás injekcióhoz felírt adagot tartalmazó fecskendőkbe elosztja, újracsomagolja, valamint e fecskendőkkel ellátja az azokat megrendelő gyógyszertárakat, szükségessé teszi-e, hogy e társaság engedélyt szerezzen be. A Bíróság szerint, amennyiben e műveletek nem változtatják meg a gyógyhatású terméket, és azokat kizárólag egyéni orvosi rendelvények alapján végzik, nem lehet megállapítani, hogy e tevékenységek olyan gyógyszer új forgalomba hozatalának minősülnek, amely a 726/2004 rendelet mellékletének

19 A Bíróság a 2015. július 16-i Abcur ítéletben (C-544/13 és C-545/13, EU:C:2015:481, 39. pont) pontosította, és a 2016. október 26-i Hecht-Pharma ítéletben (C-276/15, EU:C:2016:801, 29. pont) megismételte, hogy ahhoz, hogy az érintett termék ezen irányelv hatálya alá tartozzon, egyrészt meg kell felelnie a 2. cikkének (1) bekezdésében rögzített feltételeknek, másrészt pedig nem szabad a 3. cikkében előírt eltérések valamelyike alá tartoznia.

20 Nem vitatott, hogy az Avastin gyógyszer a 726/2004 rendelet mellékletének 1. pontja szerinti biotechnológiai gyógyszernek minősül. Ezt a gyógyszert azt követően hozták forgalomba, hogy arra e rendelet 3. cikke (1) bekezdésének megfelelően engedélyt kaptak. Az sem vitatott, hogy az Avastin iparilag előállított, a tagállamokban történő forgalomba hozatalra szánt és az irányelv 3. cikkében megállapított kivételek hatálya alá nem tartozó gyógyszerként a 2001/83 irányelv hatálya alá tartozik.

21 Lásd a jelen indítvány 27. pontját.

22 2013. április 11-i ítélet (C-535/11, EU:C:2013:226, 40–42. pont).

23 Úgy tűnik, hogy az AIFA határozatai szintén ezt az álláspontot tükrözik, mivel a „bevacizumab-Avastin” gyógyszert felvették a 648-as listára.

1. pontjában szerepel, és így e tekintetben az engedélyt sem lehet megkövetelni. A Bíróság a nemzeti bíróság feladatává tette e feltételek teljesülésének ellenőrzését,[24] tekintettel arra, hogy ez a bíróság előzetes döntéshozatalra utaló határozatában abból az előfeltevésből indult ki, amely szerint az Avastin elosztása és újracsomagolása nem változtatja meg összetételét.[25]

60. Úgy tűnik számomra, hogy ezt a megközelítést az az elképzelés támasztja alá, amely szerint – feltéve, hogy magát a hatóanyagot nem változtatják meg – az off-label felhasználására tekintettel az Avastin adagolásán, csomagolásán és alkalmazási módján végrehajtott változtatások nem eredményezik egy, az uniós gyógyszeripari szabályozás alkalmazása szempontjából különböző gyógyszer létrehozatalát.[26]

61. Véleményem szerint, amennyiben a 2001/83 irányelv hatálya alá tartozó valamely gyógyszer több adagba történő elosztása nem eredményezi a gyógyszer hatóanyagának megváltoztatását, az ily módon újracsomagolt gyógyszer továbbra is ezen irányelv hatálya alá tartozik. Következésképpen e gyógyszer továbbra is többek között az ezen irányelv által létrehozott farmakovigilancia rendszerhez tartozik.[27]

62. Amint ugyanis azt a 2001/83 irányelv 2. és 3. cikkének szövege tanúsítja, az irányelv alkalmazhatóságát nem a gyógyszereken végzett egyes műveletek, hanem az önmagukban vett egyes gyógyszerek alapján lehet meghatározni. Amint azt Írország lényegében előadta, amennyiben valamely gyógyszer az említett irányelv hatálya alá tartozik, valamennyi rajta végzett műveletet – köztük eredeti gyártását, forgalomba hozatalát, valamint az adott esetben később elvégzett elosztásra és újracsomagolásra irányuló műveleteket is – ezen irányelv szabályozza.

63. Ezzel összhangban a 2001/83 irányelv (35) preambulumbekezdése szerint az irányelv célja annak biztosítása, hogy az ellenőrzés a gyógyszerek teljes értékesítési láncára kiterjedjen, a gyártástól a lakossági ellátásig (úgy, hogy a farmakovigilancia követelményei e lakossági ellátást követően merülnek fel). E cél elérését súlyosan veszélyezteti, ha egy gyógyszertár – akár az off-label felhasználás, akár az e gyógyszer engedélyében szereplő kezelés keretében végzett[28] – arra irányuló tevékenysége, hogy egy gyógyszer adagolását és csomagolását a betegeknél való felhasználás érdekében megváltoztassa, azzal a következménnyel jár, hogy megszakítja ezt az ellenőrzési láncot.

64. Ez még abban az esetben is így van, ha a szóban forgó gyógyszer elosztására és újracsomagolására irányuló műveletek önmagukban véve nem ipari jellegűek, és azokat egyedi rendelvények alapján gyógyszertárak végzik.

24 Ez a bíróság, vagyis a Landgericht Hamburg (hamburgi regionális bíróság, Németország) úgy ítélte meg, hogy a szóban forgó műveletek megváltoztatják a terméket, ennélfogva azok nem felelnek meg az Avastin engedélyének (2014. január 14-i ítélet [416 HKO 78/11], 117. pont). Az ítélet fellebbezéssel megtámadott eme pontját az Oberlandesgericht Hamburg (hamburgi regionális felsőbíróság, Németország) hatályon kívül helyezte (2015. december 18-i ítélet [3 U 43/14], 210. pont). A másodfokú bíróság úgy vélte, hogy a gyógyhatású termék megváltoztatásának hiányára vonatkozó, a 2013. április 11-i Novartis Pharma ítélettel (C-535/11, EU:C:2013:226, 40–42. pont) megállapított feltétel kizárólag azt követeli meg, hogy a gyógyszer összetétele változatlan maradjon.

25 2013. április 11-i Novartis Pharma ítélet (C-535/11, EU:C:2013:226, 28. és 41. pont).

26 Ugyanezen a vonalon a 2018. január 23-i F. Hoffmann-La Roche és társai ítéletben (C-179/16, EU:C:2018:25, 55. és 58. pont) a Bíróság úgy tekintett a szóban forgó helyzetre, hogy az az Avastin intravénás injekcióként történő alkalmazását lehetővé tévő újracsomagolására vonatkozik. Az újracsomagolásból származó terméket nem minősítette új, az engedéllyel már rendelkező gyógyszertől különböző gyógyszernek.

27 A 726/2004 rendelet 16. cikkének (2) bekezdése, 24. cikkének (1) bekezdése, valamint a 2001/83 irányelv 23. cikke (2) bekezdésének második albekezdése és 101. cikkének (1) bekezdése alapján a farmakovigilancia kötelezettségek, melyek az engedély jogosultjait, az EMA-t és a nemzeti egészségügyi hatóságokat is terhelik, az e jogi aktusok hatálya alá tartozó gyógyszerek off-label használatára is vonatkoznak.

28 E tekintetben Emilia-Romagna régió a tárgyaláson megjegyezte, hogy az onkológiai célra felhasznált Avastint is beleértve, azon gyógyszerek jelentős részét, amelyeket kizárólag kórházak alkalmazhatnak, gyógyszertárakban kell elkészíteni az adagolás egyes betegekhez igazítása érdekében.

65. E körülmény ezzel szemben érintheti azon követelmények tartalmát, amelyeknek a 2001/83 irányelv e műveleteket alárendeli, valamint a kórházak ily módon újracsomagolt gyógyszerrel történő ellátását. Releváns tehát annak meghatározásához, hogy a gyógyszertáraknak rendelkezniük kell-e egyrészt az irányelv 40. cikkének (1) bekezdése szerinti gyártási engedéllyel az Avastint tartalmazó üvegek tartalmának több egyszer használatos fecskendőbe történő újracsomagolásához, másrészt pedig az említett irányelv 6. cikkének (1) bekezdése szerinti engedéllyel a kórházak e fecskendőkkel történő ellátásához. [29]

66. E tekintetben rögtön pontosítom, hogy a 2001/83 irányelv 40. cikke (2) bekezdésének második albekezdése előírja, hogy nem szükséges gyártási engedély, ha az elkészítést, elosztást, a csomagolás vagy kiszerelés változtatását gyógyszertárban egy gyógyszerész, illetve a tagállamokban erre törvényesen felhatalmazott személy végzi kizárólag kiskereskedelmi ellátás céljából. E különös eltérést hatékony érvényesülésétől fosztaná meg, ha az a tény, hogy egy gyógyszertár valamely gyógyszert egyedi rendelvény alapján eloszt és újracsomagol, azzal a következménnyel járna, hogy kivonja e gyógyszert ezen irányelv hatálya alól, és ennélfogva e műveleteket összességét is azon szabály alól, amely értelmében főszabály szerint gyártási engedélyre van szükség.

67. A teljesség kedvéért hozzáteszem, hogy ezzel szemben abban az esetben, ha a gyógyszertárak olyan műveleteket végeznének valamely meglévő és engedéllyel rendelkező gyógyszeren, amely megváltoztatná annak hatóanyagát, [30] az így nyert terméket az uniós gyógyszeripari szabályozás alkalmazása szempontjából új gyógyszernek kellene tekinteni. Azt kellene tehát megvizsgálni, hogy ez a termék a 2001/83 irányelv hatálya alá tartozik-e, vagy sem, különösen pedig azt, hogy nincs-e kizárva az alól az irányelv 3. cikkének 1. pontja alapján.

68. Az Abcur ítéletben [31] a Bíróság úgy ítélte meg, hogy e rendelkezés alkalmazása kizárólag az abban kifejezetten előírt feltételek teljesülését követeli meg. Azt is pontosította, hogy az a feltétel, amely szerint egy gyógyszertárnak az „adott beteg számára kiállított orvosi rendelvényre” kell elkészítenie a szóban forgó gyógyszert, magában foglalja azt is, hogy a rendelvényt az elkészítést megelőzően állítsák ki. Az elkészítésnek tehát kifejezetten egy előzőleg azonosított beteg számára kell történnie.

69. A Bíróság egyébként nem követelte meg, hogy az orvosi rendelvényeket különböző terápiás szükségletek alapján minden egyes beteg tekintetében egyéniesítsék. Ennélfogva az a körülmény, amely szerint valamennyi betegnek azonos adagolást írnak fel az egységesített orvosi protokollnak megfelelően, nem akadályozza meg a 2001/83 irányelv 3. cikke 1. pontjának alkalmazását. [32] Nem fontos továbbá, hogy a szóban forgó gyógyszert az e gyógyszert elkészítő gyógyszertártól különböző intézményben alkalmazzák, mivel ilyen feltételt e rendelkezés nem állapít meg.

29 Lásd a jelen indítvány 70. és azt követő pontjait.

30 Ez az eset magában foglalja azt is, amikor egy gyógyszertár kicsomagol egy 2001/83 irányelv hatálya alá tartozó gyógyszert annak érdekében, hogy kivonja abból fő hatóanyagait, és ezek felhasználásával összetételére tekintettel egy új gyógyszert hozzon létre.

31 2015. július 16-i ítélet (C-544/13 és C-545/13, EU:C:2015:481, 55. és 71. pont).

32 Amint az a 2015. július 16-i Abcur ítélet (C-544/13 és C-545/13, EU:C:2015:481) 42. pontjából következik, a nemzeti bíróság előtt kijelentették, hogy az egyik szóban forgó gyógyszer szokványos termék volt. A Bíróság nem gondolta úgy, hogy önmagában ez a körülmény akadályozná a 2001/83 irányelv 3. cikke 1. pontjának alkalmazását.

3. A forgalomba hozatalra és a gyártásra vonatkozó követelményekről

a) Az engedély szükségességéről

70. Az előzetes döntéshozatalra utaló határozatból kiderül, hogy azok a gyógyszertárak, amelyek az Avastint tartalmazó üvegek tartalmát egyedi fecskendőkbe csomagolják újra, és ellátják a kórházakat azokkal, e tekintetben nem rendelkeznek engedéllyel. A DMLA kezelését, valamint az e terápiás javallathoz szükséges adagolást, alkalmazási módot és kiszerelést tehát sem az Avastinnak a Roche csoport egyik társaságának tulajdonában lévő engedélye, sem pedig a gyógyszertárak által szerzett új engedélyek nem tartalmazzák.

71. Amint azt korábban már kifejtettem, a Bíróság a Novartis Pharma ítéletben [33] már megállapította, hogy egy társaság az Avastint tartalmazó üvegek tartalmát eloszthatja és újracsomagolhatja, valamint elláthatja a gyógyszertárakat az ebből származó egyszer használatos fecskendőkkel, amennyiben az elosztás és az újracsomagolás először nem vezet a gyógyhatású termék megváltoztatásához, másodszor pedig azokat egyéni rendelvények alapján végzik.

72. Úgy tűnik, hogy az ezen ítéletben megállapított feltételek közül a jelen ügyben teljesül az itt fent már vizsgált első feltétel. [34] Ami a második feltételt illeti, az is teljesül, amennyiben a szóban forgó gyógyszert kizárólag egyéni orvosi rendelvények bemutatása alapján készítik el, anélkül hogy emellett meg kellene követelni, hogy e rendelvények mindegyikére személyre szabott adagolást írjanak fel. A Bíróság ugyanis azt a körülményt, amely szerint az említett ítélet alapjául szolgáló ügyben szóban forgó társaság sorozatban, egységes adagokban állította elő a szemészeti felhasználásra szánt Avastint, nem tekintette úgy, hogy akadályozza e feltétel teljesülését.

73. A Bíróság által alkalmazott megközelítés inkább azon a megfontoláson alapult, amely szerint a gyógyszer egyéni orvosi rendelvények alapján történő elosztására és újracsomagolására annak forgalomba hozatalát követően került sor, és ezek olyan cselekményeknek felelnek meg, amelyeket a szóban forgó társaság beavatkozása nélkül „a rendelvényt felíró orvosok vagy akár maguk a gyógyszertárak a laboratóriumukban vagy kórházi létesítményekben saját felelősségre végezhetnek vagy végezhettek volna” [35]. Másként kifejezve e műveletek nem abba a logikába illeszkednek, hogy nem meghatározott személyek összességének figyelmét felhívják a forgalomba hozatalra, hanem a kezelőorvos által előzetesen azonosított egyedi betegek ellátásának logikájába. A jelen ügyben az Avastin elosztását és újracsomagolását az AIFA határozatai alapján kizárólag kórházi gyógyszertárak végezhetik. [36]

74. Következésképpen az AIFA határozataiban e műveletek végzésére feljogosított gyógyszertárak tevékenysége, amely abból áll, hogy egyéni orvosi rendelvények alapján hatóanyagának megváltoztatása nélkül elosztják és újracsomagolják az Avastint tartalmazó üvegek tartalmát, majd ezt követően az e műveletekből származó egyedi adagokkal ellátják azokat a kórházakat, ahol azokat beadják a betegeknek, nem teszi szükségessé engedély beszerzését.

75. Következésképpen, amint azt a Bíróság a Novartis Pharma ítéletben hangsúlyozta, [37] a DMLA kezelésére elkészített Avastint továbbra is a 2001/83 irányelv rendelkezései és különösen a gyártására vonatkozó rendelkezések szabályozzák. Ebből a szempontból fontos megvizsgálni, hogy az Avastin elosztásához és újracsomagolásához szükség van-e az ezen irányelv 40. cikkének (1) bekezdése szerinti

33 2013. április 11-i ítélet (C-535/11, EU:C:2013:226, 41–43).

34 Lásd a jelen indítvány 57–60. pontját.

35 2013. április 11-i Novartis Pharma ítélet (C-535/11, EU:C:2013:226, 43. pont).

36 E műveletek mindazonáltal a 799/2017. sz. határozat értelmében már az előírt követelményeknek megfelelő közforgalmú gyógyszertárakban is végezhetők (lásd a jelen indítvány 9. lábjegyzetét).

37 2013. április 11-i ítélet (C-535/11, EU:C:2013:226, 44. pont).

gyártási engedélyre. Jóllehet a kérdést előterjesztő bíróság e rendelkezésre nem hivatkozott kérdéseinek előterjesztése során, e vizsgálat szükségesnek tűnik ahhoz, hogy hasznos választ lehessen számára adni. A Roche Italia, Emilia-Romagna és Veneto régió, a SOI-AMOI, a lengyel kormány, valamint a Bizottság egyébként írásbeli észrevételeket terjesztettek a Bíróság elé e tekintetben.

b) A gyártási engedély szükségességéről

76. A 2001/83 irányelv 40. cikkének (1) bekezdése arra kötelezi a tagállamokat, hogy az irányelv hatálya alá tartozó gyógyszerek gyártását nemzeti joguknak megfelelően gyártási engedély kiadásához kössék. Az említett irányelv 40. cikke (2) bekezdésének első albekezdésével összhangban az ilyen engedély mind a teljes vagy részleges gyártás esetében, mind pedig a készletek elosztásakor, csomagolásakor és kiszerelésekor (amelyekre – amint a jelen ügyben is – e gyógyszer forgalomba hozatalát követően is sor kerülhet) kötelező.

77. A 2001/83 irányelv 41–53. cikke pontosítja azokat a feltételeket, amelyeket a nemzeti engedélyezési rendszereknek teljesíteniük kell. Így különösen az érintett gyártónak be kell nyújtania egy kérelmét alátámasztó dokumentumot, amelyben különböző információkat közöl.[38] A szóban forgó tagállam illetékes hatósága csak azután állítja ki a gyártási engedélyt, hogy meggyőződött ezen adatok helyességéről.[39] A gyártási engedély tehát a nemzeti gyógyszergyártási szabályozás által előírt követelmények tiszteletben tartása mellett egy olyan egyedi dokumentum beszerzését is feltételezi, amely címzettjét feljogosítja a gyógyszerek gyártására.

78. A jelen ügyben az AIFA határozatai szerint kizárólag „az előírt követelményeknek megfelelő kórházi gyógyszertárak a megfelelő elkészítést garantáló szabályok tiszteletben tartásával” végezhetik el az Avastin szemészeti felhasználás érdekében történő elosztását és újracsomagolását.[40] Sem e határozatok, sem pedig az ügy Bírósághoz benyújtott egyéb iratai nem utalnak arra ezzel szemben, hogy a gyógyszertáraknak gyártási engedéllyel kellene rendelkezniük. A tárgyaláson az olasz kormány kijelentette, hogy a rendelkezésére álló információk alapján e műveleteket semmilyen, a 2001/83 irányelv 40. cikkének (1) bekezdése szerinti gyártási engedély nem tartalmazza.

79. Feltéve, hogy a kérdést előterjesztő bíróság megerősíti, hogy az AIFA határozatai alapján az Avastin elosztásának és újracsomagolásának elvégzésére feljogosított gyógyszertárak nem rendelkeznek ilyen engedélyekkel, e műveletek mindazonáltal az ezen irányelv 40. cikke (2) bekezdésének második albekezdése szerinti eltérés hatálya alá tartozhatnak.[41]

80. Ezen eltérés alkalmazása először azt feltételezi, hogy a szóban forgó műveleteket „gyógyszertárban egy gyógyszerész, illetve a tagállamokban erre törvényesen felhatalmazott személy végzi”. E feltétel teljesülését akkor lehet megállapítani, ha e műveleteket az AIFA határozataiban rögzített keret tiszteletben tartásával végzik.

81. Másodszor azt is meg kell vizsgálni, hogy az Avastin elosztására és újracsomagolására „kizárólag kiskereskedelmi ellátás céljából” kerül-e sor.

38 Lásd a 2001/83 irányelv 41. cikkének második albekezdését.

39 Lásd a 2001/83 irányelv 42. cikkének (1) albekezdését.

40 Lásd a jelen indítvány 27. és 30. pontját. A 799/2017. sz. határozat hatálybalépése óta a közforgalmú gyógyszertárak is végezhetik e műveleteket.

41 Lásd: 2013. április 11-i Novartis Pharma ítélet (C-535/11, EU:C:2013:226, 52. pont); 2018. január 23-i F. Hoffmann-La Roche és társai ítélet (C-179/16, EU:C:2018:25, 58. pont).

82. A 2001/83 irányelv nem határozza meg a „kiskereskedelmi ellátás” fogalmát. Általánosan elfogadott jelentése szerint a fogyasztók egész vagy kisebb mennyiségű termékekkel való ellátásáról van szó. A Caronna ítéletben [42] a Bíróság ezt a fogalmat a „nagykereskedelmi forgalmazás” ellentétjeként használta. Ez utóbbi fogalmat a 2001/83 irányelv 1. cikkének 17. pontja határozza meg, amely egyértelműen megkülönbözteti azt a lakossági gyógyszerellátástól. [43]

83. Amint az a Novartis Pharma ítéletből [44] következik, e feltétel tiszteletben tartása nem követeli meg, hogy az elosztási és újracsomagolási műveletekkel érintett gyógyszerekkel közvetlenül lássák el azokat a betegeket, akiknek e gyógyszereket szánják. [45] Az ezen ítélet alapjául szolgáló ügyben ugyanis az Avastint tartalmazó üvegből nyert egyedi fecskendőkkel az azokat rendelő gyógyszertárakat látták el. A Bíróság nem gondolta úgy, hogy e körülmény megakadályozná az említett feltétel teljesülését, mivel az kizárólag azt foglalja magában, hogy a szóban forgó műveleteket a gyógyszertárak ténylegesen a kiskereskedelmi ellátás keretében végezzék. Ezzel kapcsolatban különös hangsúlyt fektetett arra a kérdésre, hogy e műveleteket csak egyedi orvosi rendelvények alapján végezzék. [46]

84. A jelen ügyben az előzetes döntéshozatalra utaló határozatból kiderül, hogy az Avastint ilyen rendelvények bemutatása alapján osztották el és csomagolták újra. Az így elkészített egyedi adagokkal azokat a kórházakat látják el, ahol ezeket beadják az érintett betegeknek. Az Avastin mindent egybevetve a gyógyszerek azon csoportjához tartozik, amelyek kizárólag kórházi környezetben alkalmazhatók, ennélfogva azzal nem lehet közvetlenül a betegeket ellátni. Ilyen feltételek mellett az Avastin elosztása és újracsomagolása véleményem szerint nem teszi szükségessé a gyártási engedélyt.

85. A Roche Italia ugyanakkor jelezte a Bíróságnak, hogy a közforgalmú gyógyszertárak nagy mennyiségben végzik el az Avastin újracsomagolását, anélkül, hogy előzetesen névre szóló rendelvényeket kapnának, amint azt az olasz jog és az uniós jog is megköveteli. Ezek a gyógyszertárak továbbá az így újracsomagolt gyógyszert szemészeknek adják ki annak érdekében, hogy magánpraxisukban alkalmazzák, holott a nemzeti szabályozás azt írja elő, hogy ez csak kórházi környezetben történhet.

86. Véleményem szerint, még ha igaznak is bizonyulna, hogy bizonyos gyógyszertárak ezt a gyógyszert az olasz jogban és az uniós jogban előírt követelmények megsértésével készítik el és adják ki, az a kérdést előterjesztő bíróság által feltett kérdések megválaszolásához nem releváns. Az ilyen gyakorlatok ugyanis kívül esnek az AIFA határozatai és az annak jogalapját képező 648/96. sz. törvény 1. cikke (4a) bekezdése által megállapított kereten. Ennélfogva e gyakorlatok nem érinthetik azok érvényességét. Amint azt a SOI-AMOI, az olasz kormány és a Bizottság a tárgyaláson hangsúlyozták, az olasz hatóságok feladata ezen esetleges jogellenes gyakorlatok szankcionálása. [47]

42 2012. június 28-i ítélet (C-7/11, EU:C:2012:396, 35. és 36. pont).

43 A 2001/83 irányelv 1. cikkének 17. pontja úgy határozza meg a „gyógyszerek nagykereskedelmi forgalmazását” mint „a gyógyszerek beszerzésével, raktározásával, szállításával vagy kivitelével kapcsolatos valamennyi tevékenység, *kivéve a lakossági gyógyszerellátást*. Ezek a tevékenységek gyártók vagy azok letéteményesei, az importőrök, egyéb nagykereskedelmi forgalmazók, illetve gyógyszerészek és egyéb, az érintett tagállamban a lakossági gyógyszerellátásra engedéllyel rendelkező vagy arra jogosult személyek között történnek” (kiemelés tőlem).

44 2013. április 11-i ítélet (C-535/11, EU:C:2013:226, 53. pont).

45 Egyébként ha a jogalkotó a 2001/83 rendelet valamely rendelkezésének alkalmazását ahhoz a feltételhez kívánta volna kötni, hogy a szóban forgó gyógyszerrel közvetlenül a betegeket lássák el, amint azt ezen irányelv 3. cikkének 2. pontja tette a gyógyszertári készítmények kizárásával kapcsolatban, kifejezetten előírta volna e feltételt (lásd e tekintetben: 2015. július 16-i Abcur ítélet [C-544/13 és C-545/13, EU:C:2015:481, 69. és 70. pont]).

46 Ebből ugyanakkor nem következik, hogy a 2001/83 irányelv 40. cikke (2) bekezdésének második albekezdése szerinti eltérés igénybevétele mindig az orvosi rendelvények alapján elvégzett műveletek számára lenne fenntartva. Ezt a rendelkezést ugyanis olyan műveletekre is alkalmazni lehet, amelyek rendelvény nélkül kiadott gyógyszerekre vonatkoznak.

47 A tárgyaláson a Roche Italia egyébként egy 2018. március 7-i ítéletre hivatkozik, amellyel a Tribunale amministrativo regionale per la Lombardia (lombardiai tartományi közigazgatási bíróság, Olaszország) megerősítette egy közforgalmú gyógyszertárral szemben az Avastin szemészeti felhasználás érdekében történő jogellenes elkészítéséért kiszabott közigazgatási szankciók jogszerűségét.

87. A fenti megfontolásokra figyelemmel az Avastin elosztására és újracsomagolására irányuló műveletekhez, amennyiben azokat az AIFA határozatai értelmében e tevékenység végzésére feljogosított gyógyszertárak végzik egyéni rendelvények alapján, nincs szükség a 2001/83 irányelv 40. cikkének (1) bekezdése szerinti gyártási engedélyre. A kórházi központok így nyert termékekkel annak érdekében történő ellátásához, hogy azokat a betegeknek beadhassák, ezen irányelv 6. cikkének a 726/2004 rendelet 3. cikkének (1) bekezdésével együtt értelmezett (1) bekezdése értelmében önmagában nincs szükség engedélyre.

88. Amennyiben az olyan tevékenységek, mint az AIFA határozataival érintettek, tiszteletben tartják a 2001/83 irányelv rendelkezéseiben a gyógyszerek forgalomba hozatalával és gyártásával kapcsolatban megállapított követelményeket, e határozatok jogszerűsége nem függ attól, az előzetes döntéshozatalra előterjesztett első kérdés második részének tárgyát képező kérdéstől, hogy az Olasz Köztársaság az irányelv 5. cikkének (1) bekezdése alapján eltérhet-e annak rendelkezéseitől.

89. A teljesség kedvéért ugyanakkor rátérek e kérdésre is, mivel az arra adandó válasz szükséges lehet az alapeljárásbeli jogvita megválaszolásához, ha a Bíróság úgy ítélné meg, hogy az ilyen tevékenységek sértik e követelményeket.

4. A 2001/83 irányelv 5. cikke (1) bekezdésének alkalmazhatóságáról

90. Az előzetes döntéshozatalra előterjesztett első kérdés második része annak a 2001/83 irányelv 5. cikkének (1) bekezdése által a tagállamok részére biztosított lehetőségnek az alapeljárásban szereplő helyzethez hasonló helyzetben való alkalmazhatóságáról szól, hogy nemzeti szabályozásuk alapján bizonyos gyógyszereket mentesítsenek ezen irányelv rendelkezéseinek alkalmazása alól.[48]

91. E lehetőség igénybevétele két feltétel tiszteletben tartását feltételezi. Először, a szóban forgó tagállam „különös szükség” esetén élhet vele; másodszor pedig, a gyógyszereket „jóhiszeműen, előzetes engedély nélkül, egészségügyi tevékenység végzésére jogosult szakember előírásai alapján összeállítva szállít[já]k, és e személy közvetlen személyes felelősségére veszik igénybe betegei”.

92. A Bizottság kontra Lengyelország ítéletben[49] a Bíróság azt vizsgálta meg, hogy 2001/83 irányelv 5. cikkének (1) bekezdése milyen körben teszi lehetővé, hogy egy gyógyszert az irányelv 6. cikkének (1) bekezdése szerinti engedély nélkül forgalmazzanak valamely tagállamban.

93. Miután pontosította, hogy a 2001/83 irányelv 5. cikkének (1) bekezdését annak eltérést megengedő jellegére tekintettel szigorúan kell értelmezni, megállapította először, hogy a „különös szükség” e rendelkezésben foglalt fogalma kizárólag olyan, egyedi helyzetekre utal, amelyeket orvosi megfontolások igazolnak, és amely feltételezi, hogy a gyógyszer a betegek szükségletének kielégítése céljából szükséges. Másodszor, az a követelmény, hogy a gyógyszereket „jóhiszemű megrendelésre, előzetes engedély nélkül” szállítsák, ugyancsak azt jelenti, hogy a gyógyszert az orvosnak a betegek tényleges megvizsgálásának eredményeként, tisztán gyógyászati megfontolások alapján kell felírnia.[50]

48 Amint azt Jääskinen főtanácsnok a Bizottság kontra Lengyelország ügyre vonatkozó indítványában (C-185/10, EU:C:2011:622, 27. pont) hangsúlyozta. a 2001/83 irányelv 5. cikkének (1) bekezdése bizonyos rugalmasságot biztosít a tagállamoknak, amely lehetővé teszi „a tagállamok számára, hogy adott esetben hatékonyan kezeljék az egyéni körülményeket vagy bizonyos vészhelyzeteket”.

49 2012. március 29-i Bizottság kontra Lengyelország ítélet (C-185/10, EU:C:2012:181).

50 2012. március 29-i Bizottság kontra Lengyelország ítélet (C-185/10, EU:C:2012:181, 31., 34. és 35. pont).

94. A Bíróság ezt követően kijelentette, hogy az e rendelkezésben előírt lehetőség kizárólag az olyan helyzetekre vonatkozhat, amelyekben az orvos úgy véli, hogy egyes betegeinek egészségi állapota olyan gyógyszer alkalmazását teszi szükségessé, amellyel egyenértékű engedélyezett gyógyszer – vagyis olyan gyógyszer, amelynek hatóanyagai, adagolása és kiszerelése azonos – nem létezik a nemzeti piacon, vagy amely hozzáférhetetlen e piacon.[51]

95. Emellett a Bíróság pontosította, hogy a pénzügyi megfontolások önmagukban nem vezethetnek ilyen különös szükség fennállásának elismeréséhez. Kifejezetten elutasította azt a lehetőséget, hogy valamely tagállam kizárólag azért hivatkozzon a 2001/83 irányelv 5. cikkének (1) bekezdésére, amely alkalmazásának kivételesnek kell maradnia, hogy elősegítse egészségbiztosítási rendszerének pénzügyi egyensúlyát, vagy lehetővé tegye a mindössze korlátozott pénzügyi eszközökkel rendelkező betegek számára a számukra szükséges ellátásokhoz való hozzáférést.[52]

96. A Novartis Pharma ítéletben[53] a Bíróság ezen elvek felhasználásával pontosította, hogy a 2001/83 irányelv 5. cikkének (1) bekezdése milyen feltételek mellett teszi lehetővé az Avastin szemészeti felhasználásra történő elosztására és újracsomagolására irányuló műveletek mentesítését az irányelv 40. cikkének (1) bekezdése szerinti gyártási engedély megszerzésének követelménye alól.

97. Ebből arra következtet, hogy mivel az Avastin és a Lucentis aktív hatóanyagai különbözőek, „az orvos egy adott kórtannal szemben és kizárólag a betegeire vonatkozó gyógyászati megállapításokra támaszkodva, egyben a gyógyszer beadásának a módjára tekintettel is, vélheti úgy, hogy a Lucentisszel történő kezeléssel szemben az általa megfelelőnek tartott formában és adagolás alapján a közösségi forgalombahozatali engedéllyel rendelkező Avastinnal történő, forgalombahozatali engedélyen kívüli kezelést részesíti előnyben”[54].

98. Ezen ítélkezési gyakorlat fényében egy tagállam annak érdekében, hogy kivonja a DMLA kezeléséhez elkészített Avastint ezen irányelvnek a gyógyszerek forgalomba hozatalára és gyártására vonatkozó követelményei alól, csak abban az esetben hivatkozhat a 2001/83 irányelv 5. cikkének (1) bekezdése szerinti eltérésre, ha a beteg az e terápiás célra engedélyezett gyógyszer segítségével nem gyógyítható meg.[55] Ez az eset állna fenn akkor, ha azok a Lucentishez hasonló gyógyszerek, amelyek engedélye tartalmazza a DMLA kezelését, hatástalanok vagy ellenjavalltak lennének az adott beteg tekintetében, vagy pedig nem lennének elérhetőek a tagállam piacán.

99. Ezzel szemben, ellentétben azzal, amit Emilia-Romagna régió és az olasz kormány előadnak, ez az eset nem vonatkozik arra a helyzetre, amikor az orvos kizárólag az egészségbiztosítási rendszert terhelő költségek mérséklésére irányuló okokból választja a gyógyszer off-label felhasználását. Egy ilyen eset még akkor sem igazolja a 2001/83 irányelv 5. cikke (1) bekezdésének alkalmazását, ha ez a gyógyszer ugyanolyan hatékony és megbízható lenne, mint azok, amelyek engedélye tartalmazza a DMLA kezelését.

100. Az a tény, hogy a 648/96. sz. törvény 1. cikke (4a) bekezdésének megfelelően az AIFA felvette az Avastint a 648-as listára a DMLA kezelése tekintetében, miután előzetesen meggyőződött e gyógyszer terápiás hatékonyságról és biztonságosságáról, nem elegendő tehát a 2001/83 irányelv 5. cikkének (1) bekezdésében megállapított feltételek teljesüléséhez.

51 2012. március 29-i Bizottság kontra Lengyelország ítélet (C-185/10, EU:C:2012:181, 36. és 37. pont). Lásd még: 2015. július 16-i Abcur ítélet (C-544/13 és C-545/13, EU:C:2015:481, 56. és 57. pont); 2018. január 23-i F. Hoffmann-La Roche és társai ítélet (C-179/16, EU:C:2018:25, 57. pont).

52 2012. március 29-i Bizottság kontra Lengyelország ítélet (C-185/10, EU:C:2012:181, 38. és 46–48. pont).

53 2013. április 11-i ítélet (C-535/11, EU:C:2013:226, 46. pont).

54 2013. április 11-i Novartis Pharma ítélet (C-535/11, EU:C:2013:226, 48. pont).

55 A Conseil d'État (államtanács, Franciaország) ezt a megközelítést fogadta el a 2017. február 24-i 392459. sz. ítéletében (FR:CECHR:2017:392459.20170224, 12–17. pont), amelyre a Roche Italia utalt észrevételeiben.

101. A nemzeti bíróság feladata, hogy adott esetben megvizsgálja, hogy a nemzeti jog alapján csak olyan helyzetekben lehet-e off-label felhasználni az Avastint, amikor az orvos tisztán terápiás okokból úgy véli, hogy egy adott beteget nem lehet a DMLA kezelése tekintetében engedélyezett és a belső piacon elérhető gyógyszerrel kezelni.[56]

B. A harmadik kérdésről

102. Harmadik kérdésével a kérdést előterjesztő bíróság azt kívánja megtudni, hogy az a hatáskör, amelyet a 648/96. sz. törvény 1. cikkének (4a) bekezdése biztosít az AIFA számára, hogy „a betegek biztonsága érdekében megfelelő felügyeleti intézkedéseket hoz[zon], és haladéktalanul meghozza a szükséges döntéseket", ha egy off-label módon alkalmazott gyógyszert felvesz a 648-as listára, elvonja-e az EMA arra vonatkozó kizárólagos hatáskörét, hogy az engedély kiadására tekintettel a gyógyszerek hatásosságát, biztonságosságát és minőségét értékelje a 726/2004 rendelet 3. cikke alapján egységes engedélyezési eljárás alá tartozó gyógyszerek esetén. Azt is kérdezi, hogy az AIFA e hatásköre összeegyeztethető-e az EMA farmakovigilancia területén meglévő, többek között e rendelet 25. és 26. cikkében megállapított hatásköreivel.

103. E kérdésekre véleményem szerint minden kétséget kizáróan nemleges választ kell adni.

104. Az EMA számára a 726/2004 rendelet által elismert kizárólagos hatáskör ugyanis kizárólag azokra az értékelésekre vonatkozik, amelyeket a Bizottság valamely gyógyszer engedélyének kiadása érdekében végez el.[57] Márpedig az AIFA felügyeleti hatásköre semmilyen módon nem érinti ezen értékeléseket.

105. Az AIFA e hatásköre tehát semmilyen módon nem akadályozza az EMA számára az engedély kiadását megelőzően, a farmakovigilancia területén biztosított hatásköröket. Amint az többek között e rendelet 25. és 26. cikkéből következik, a farmakovigilancia-rendszert az EMA a nemzeti hatóságokkal együttműködésben működteti. A 648/96. sz. törvény 1. cikkének (4a) bekezdése semmilyen módon nem ütközik az EMA hatásköreivel, mivel az az EMA által gyakorolt hatáskörhöz képest kiegészítő, felügyeleti hatáskört biztosít az AIFA számára a gyógyszerek off-label felhasználását illetően.

C. A negyedik kérdésről

106. Negyedik kérdésével a kérdést előterjesztő bíróság lényegében azt kérdezi a Bíróságtól, hogy az AIFA határozatai összeegyeztethetők-e a 89/105 irányelv 1. cikkének (3) bekezdésével, amelynek értelmében ezen irányelv rendelkezései nem adnak felhatalmazást az olyan bejegyzett gyógyszer forgalomba hozatalára, amelyre vonatkozóan a 2001/83 irányelv 6. cikkének (1) bekezdésében meghatározott engedélyt nem adták meg.

56 Amint az az előzetes döntéshozatalra utaló határozatból következik, úgy tűnik, hogy az AIFA határozatai az Avastin megtérítését nem korlátozzák ezekre az esetekre (lásd különösen a 622/2014. sz. határozat 2. cikke (1) bekezdésének c) pontját), és a 648/96. sz. törvény 1. cikke (4 bis) bekezdését nyilvánvalóan pénzügyi megfontolásokból fogadták el (lásd a jelen indítvány 26. és 27. pontját). Ezzel kapcsolatban a Novartis Farma, a Roche Italia, a SOI-AMOI és az olasz kormány megjegyezték, hogy az olasz jogszabályok szerint az orvosok csak akkor írhatnak fel valamely gyógyszert off-label felhasználásra, ha a beteget nem lehet az engedélyének megfelelően alkalmazott gyógyszerrel kezelni. Utóbbiak többek között a decreto-legge n. 23, 17 febbraio 1998, convertito con modificazioni dalla legge n. 94, 8 aprile 1998 (1998. február 17-i 23. sz. törvényerejű rendelet, amelyet módosításokkal az 1998. április 8-i 94. sz. törvénnyé, az úgynevezett „Di Bella törvénnyé" alakítottak) 3. cikkére hivatkoznak. Ami a kérdést előterjesztő bíróságot illeti, e bíróság arra hivatkozott, hogy az orvosok akkor írhatnak fel „off-label" gyógyszert, ha azt betegeik egészsége szempontjából hasznosnak ítélik, anélkül, hogy pontosította volna, hogy ez az eset feltételezi-e az engedélyezett és az érintett beteg kezeléséhez igazított alternatív terápia hiányát (lásd a jelen indítvány 24. pontját). Abban az esetben, ha e bíróság megerősítené, hogy az off-label felhasználásra vonatkozó szabályozás előír ilyen feltételt, az ő feladata annak értékelése, hogy e szabályozás és az AIFA határozatainak együttes olvasatából következik-e, hogy az olasz jog alapján az Avastint csak akkor lehet alkalmazni és *a fortiori* megtéríteni, ha az összhangban áll az adott betegek terápiás szükségleteivel.

57 Lásd különösen a 726/2004 rendelet 5–9. cikkét.

107. E kérdést nem kell megválaszolni, mivel a fenti okfejtések alapján megállapítható, hogy az AIFA határozataival e tevékenységek végzésére feljogosított gyógyszertárak engedély nélkül láthatják el a kórházakat az egyéni rendelvények alapján elosztott és újracsomagolt Avastinnal.

108. Mindazonáltal úgy tűnik számomra, hogy a 89/105 irányelv 1. cikkének (3) bekezdése kizárólag annak pontosítására vonatkozik, hogy az irányelvet a gyógyszerek forgalomba hozatalára vonatkozó uniós szabályozás sérelme nélkül kell alkalmazni. Ezt a rendelkezést nem lehet úgy értelmezni, hogy az önmagában ellentétes egy olyan nemzeti szabályozással, amely előírja valamely gyógyszer egészségbiztosítási rendszer általi finanszírozását, jóllehet az e szabályozás által megállapított követelményeket nem tartották tiszteletben.

V. Végkövetkeztetés

109. A fenti megfontolások összességére tekintettel azt javasolom a Bíróságnak, hogy a Consiglio di Stato (államtanács, Olaszország) elé terjesztett kérdéseket a következőképpen válaszolja meg:

1) A módosított, emberi felhasználásra szánt gyógyszerek közösségi kódexéről szóló, a 2012. október 25-i 2012/26/EU európai parlamenti és tanácsi irányelvvel módosított 2001. november 6-i 2001/83/EK európai parlamenti és tanácsi irányelv 3. cikkének 1. pontja nem alkalmazható arra a forgalombahozatali engedéllyel rendelkező gyógyszerre, amelyet forgalomba hozatalát követően gyógyszertárak az azt alkotó hatóanyag megváltoztatása nélkül elosztottak és újracsomagoltak.

2) A 2001/83 irányelv 6. cikkének a 2012. október 25-i 2012/1027/EU európai parlamenti és tanácsi irányelvvel módosított, emberi, illetve állatgyógyászati felhasználásra szánt gyógyszerek engedélyezésére és felügyeletére vonatkozó közösségi eljárások meghatározásáról és az Európai Gyógyszerügynökség létrehozásáról szóló, 2004. március 31-i 726/2004/EK európai parlamenti és tanácsi rendelet 3. cikkének (1) bekezdésével együtt értelmezett (1) bekezdésével nem ellentétes azon nemzeti jogszabályok alkalmazása, amelyek valamely gyógyszer olyan terápiás javallatra történő alkalmazását, amelyet e gyógyszer engedélye nem tartalmaz, kizárólag az egészségbiztosítási rendszer költségvetésének tehermentesítése céljából attól függetlenül teszik lehetővé, hogy a piacon elérhetőek olyan gyógyszerek, amelyek engedélye tartalmazza ezt a terápiás javallatot, feltéve, hogy ezt a gyógyszert e szabályozás, valamint ezen irányelv rendelkezéseinek megfelelően hozták forgalomba és gyártották.

   E tekintetben azok a tevékenységek, amelyek keretében az azok végzésére jogszerűen felhatalmazott gyógyszertárak egyéni orvosi rendelvények alapján és a hatóanyag megváltoztatása nélkül elosztanak és újracsomagolnak valamely gyógyszert, valamint ezekkel az egyedi adagokkal ellátják azokat a kórházakat, ahol ezeket be fogják adni az érintett betegeknek, nem teszik szükségessé a 2001/83 irányelv 6. cikkének a 724/2006 rendelet 3. cikkének (1) bekezdésével együtt értelmezett (1) bekezdése szerinti engedély beszerzését.

   A 2001/83 irányelv 40. cikke (2) bekezdése második albekezdésének megfelelően az ilyen tevékenységek nem teszik szükségessé az ezen irányelv 40. cikkének (1) bekezdése szerinti gyártási engedély beszerzését sem.

3) A 2001/83 irányelv 5. cikkének (1) bekezdése lehetővé teszi a tagállam számára, hogy egyedül azokban az esetekben vonjon ki valamely gyógyszert ezen irányelv rendelkezéseinek alkalmazása alól, amikor az orvos egyedi betegeinek tényleges vizsgálata és tisztán terápiás megfontolások alapján úgy véli, hogy az e gyógyszerrel végzett kezelés szükséges e betegek saját terápiás szükségleteinek kielégítéséhez, amelyek nem kezelhetők semmilyen más, az említett irányelvben megkövetelt engedélyekkel rendelkező és a nemzeti piacon elérhető gyógyszerrel. Ennélfogva a 2001/83 irányelv 5. cikkének (1) bekezdésével ellentétes, ha egy tagállam kizárólag pénzügyi okokból kíván élni az e rendelkezésben biztosított lehetőséggel.

4) A 726/2004 rendelet egyik rendelkezésével sem ellentétes az a nemzeti szabályozás, amely hatáskörrel ruházza fel a nemzeti hatóságot arra, hogy a gyógyszerbiztonság területét érintő határozatokat fogadjon el e gyógyszerek olyan terápiás javallatokra történő alkalmazásával kapcsolatban, amelyeket az engedélyük nem tartalmaz.