Judikatūras krājums

ĢENERĀLADVOKĀTA HENRIKA SAUGMANDSGORA ĒES
[*HENRIK SAUGMANDSGAARD ØE*] SECINĀJUMI,
sniegti 2018. gada 25. jūlijā[1]

Lieta C-29/17

Novartis Farma SpA
pret
***Agenzia Italiana del Farmaco* (*AIFA*),**
***Roche Italia SpA*,**
***Consiglio Superiore di Sanità*,**
piedaloties
***Ministero della Salute*,**
***Regione Veneto*,**
Società Oftalmologica Italiana (SOI)
***Associazione Medici Oculisti Italiani (AMOI)*,**
Regione Emilia-Romagna

(*Consiglio di Stato* (Valsts padome, Itālija) lūgums sniegt prejudiciālu nolēmumu)

Lūgums sniegt prejudiciālu nolēmumu – Zāles – Direktīva 2001/83/EK – Piemērošanas joma – Izslēgšana – 3. panta 1. punkts – Atkāpes iespēja – 5. panta 1. punkts – Tirdzniecības atļauja – 6. panta 1. punkts – Ražošanas atļauja – 40. panta 1. un 2. punkts – Regula (EK) Nr. 726/2004 – Tirdzniecības atļauja, kas izsniegta centralizētas procedūras beigās – 3. panta 1. punkts – Zāļu, kuras tiek lietotas ārstēšanai, uz ko neattiecas to tirdzniecības atļauja (*off-label*), kompensēšana no valsts veselības apdrošināšanas shēmas

I. Ievads

1. Ar savu lūgumu sniegt prejudiciālu nolēmumu *Consiglio di Stato* (Valsts padome, Itālija) jautā Tiesai, kā interpretēt Direktīvas 2001/83/EK[2] 3. panta 1. punktu, 5. panta 1. punktu un 6. panta 1. punktu, Regulas (EK) Nr. 726/2004[3] 3., 25. un 26. pantu, lasot tos kopsakarā ar šīs regulas pielikumu, kā arī Direktīvas 89/105/EEK[4] 1. panta 3. punktu.

1 Oriģinālvaloda – franču.

2 Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīva (2001. gada 6. novembris) par Kopienas kodeksu, kas attiecas uz cilvēkiem paredzētām zālēm (OV 2001, L 311, 67. lpp.), kurā grozījumi izdarīti ar Eiropas Parlamenta un Padomes 2012. gada 25. oktobra Direktīvu 2012/26/ES (OV 2012, L 299, 1. lpp.).

3 Eiropas Parlamenta un Padomes Regula (2004. gada 31. marts), ar ko nosaka cilvēkiem paredzēto un veterināro zāļu reģistrēšanas un uzraudzības Kopienas procedūras un izveido Eiropas Zāļu aģentūru (OV 2004, L 136, 1. lpp.), kurā grozījumi izdarīti ar 2012. gada 25. oktobra Regulu (ES) Nr. 1027/2012 (OV 2012, L 316, 38. lpp.).

4 Padomes Direktīva (1988. gada 21. decembris) par to pasākumu pārskatāmību, kas reglamentē cilvēkiem paredzēto zāļu cenas un to iekļaušanu valstu veselības apdrošināšanas sistēmās (OV 1989, L 40, 8. lpp.).

2. Šis lūgums ir iesniegts saistībā ar strīdu starp sabiedrību *Novartis Farma SpA* un *Agenzia Italiana del Farmaco* (*AIFA*) (Itālijas Zāļu aģentūra) par to lēmumu tiesiskumu, ar ko šī pēdējā minētā zāļu sarakstā, kuras kompensē *Servizio Sanitario Nazionale* (*SSN*) (Valsts veselības dienests, Itālija), ir iekļāvusi zāles, kas tiek lietotas terapeitiskajām indikācijām, kuras nav norādītas to tirdzniecības atļaujā (turpmāk tekstā – "TA").

3. Šīs zāles *Avastin* ir atļautas konkrētu veidu vēžu ārstēšanai. Tās arī tiek lietotas izplatītas tīklenes slimības, mākulas vecuma izraisītas deģenerācijas (turpmāk tekstā – "MVD"), ārstēšanai, kaut gan šo zāļu TA nav minēta šī terapeitiskā indikācija. Šī, tā sauktā "*off-label*" lietošana nozīmē, ka *Avastin* tiek izgūts no tā oriģinālā flakona un pārsaiņots ar citu stiprumu, noformējumu un attiecībā uz lietošanas veidu, kuri vairs nav ietverti tā TA.

4. Atbilstoši lietām, kurās tika taisīti spriedumi *Novartis Pharma*[5] un *F. Hoffmann-La Roche* u.c.[6], ar izskatāmo lietu Tiesai trešo reizi tiek iesniegti jautājumi, kuru pamatā ir šī *Avastin* lietošana *off-label*. Iesniedzējtiesas uzdotie jautājumi galvenokārt ir saistīti ar šo zāļu, kas tiek lietotas *off-label*, kompensēšanas, ko veic *SSN*, saderīgumu ar prasībām, kuras izriet no Eiropas Savienības farmācijas tiesiskā regulējuma par zāļu laišanu tirgū. Turklāt šī tiesa jautā Tiesai par kompetenču sadalījumu starp valsts iestādēm un Savienības iestādēm farmakovigilances jomā attiecībā uz zālēm, kurām tiek piemērota centralizēta atļaujas piešķiršanas procedūra, kas paredzēta Regulā Nr. 726/2004.

II. Atbilstošās tiesību normas

A. Savienības tiesības

1. Direktīva 2001/83

5. Saskaņā ar Direktīvas 2001/83 2. panta 1. punktu šo direktīvu "piemēro cilvēkiem paredzētām zālēm, kuras paredzēts laist dalībvalstu tirgū un kuras ražotas rūpnieciski vai pagatavotas pēc metodes, kas iekļauj rūpniecisku procesu".

6. Šīs direktīvas 3. pants ir formulēts šādi:

"Šo direktīvu nepiemēro:

1) zālēm, kas saskaņā ar recepti izgatavotas aptiekā konkrētam pacientam (pazīstamas kā *formula magistralis*);

[..]."

7. Minētās direktīvas 5. panta 1. punktā ir noteikts, ka "saskaņā ar spēkā esošajiem tiesību aktiem, kā arī lai īstenotu īpašas vajadzības, dalībvalsts var neattiecināt šīs direktīvas noteikumus uz zālēm, ko piegādā, izpildot *bona fide* pasūtījumu, kura izdarīšana nav pieprasīta, un kas izgatavotas saskaņā ar pilnvarota veselības aprūpes speciālista specifikācijām un ir paredzētas atsevišķu pacientu lietošanai, tiem uzņemoties tiešu personisku atbildību".

5 Spriedums, 2013. gada 11. aprīlis (C-535/11, EU:C:2013:226).

6 Spriedums, 2018. gada 23. janvāris (C-179/16, EU:C:2018:25).

8. Šīs pašas direktīvas 6. panta 1. punktā ir paredzēts:

"Zāles nedrīkst laist dalībvalsts tirgū, ja vien minētās dalībvalsts kompetentās iestādes nav izsniegušas [TA] saskaņā ar šo direktīvu vai atļauja nav piešķirta saskaņā ar Regulu [..] Nr. 726/2004 [..].

Kad saskaņā ar pirmo daļu zālēm piešķir sākotnēju [TA], katram papildu stiprumam, zāļu formai, lietošanas veidam, noformējumam, kā arī katrai atļaujas modifikācijai un pagarinājumam arī jāpiešķir atsevišķa atļauja saskaņā ar pirmo daļu vai šīs modifikācijas iekļauj sākotnējā [TA]. Visas šīs [TA] uzskata par visaptverošas tirdzniecības atļaujas daļām [..]."

9. Direktīvas 2001/83 8. panta 3. punktā ir precizēti dati un dokumenti, kuri ir jāpievieno TA pieprasījumam. It īpaši šīs tiesību normas j) apakšpunktā ir norādīts zāļu apraksta kopsavilkums. Atbilstoši šīs direktīvas 11. pantam šajā dokumentā konkrēti tiek norādīts zāļu stiprums un to forma, visu komponentu kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs, terapeitiskās indikācijas, posoloģija, kā arī zāļu lietošanas paņēmiens.

10. Minētās direktīvas 40. pants ir formulēts šādi:

"1. Dalībvalstis veic visus vajadzīgos pasākumus, lai nodrošinātu to, ka zāļu ražošanai tās teritorijā ir vajadzīga atļauja. [..].

2. Šā panta 1. punktā minētā atļauja vajadzīga tiklab pilnīgai, kā daļējai ražošanai, kā arī dažādiem fasēšanas, iesaiņošanas un noformēšanas procesiem.

Taču minētā atļauja nav vajadzīga izgatavošanai, fasēšanai, iesaiņojuma vai noformējuma maiņai, ja to veic vienīgi mazumtirdzniecībai farmaceiti aptiekās vai personas, kam dalībvalstis devušas likumīgas tiesības to darīt."

2. Direktīva 89/105

11. Direktīvas 89/105 1. panta 3. punktā ir noteikts, ka "nekas šajā direktīvā neatļauj tirgoties ar patentētām zālēm, kam nav dota Direktīvas [2001/83] [6]. panta [1. punktā] paredzētā atļauja".

3. Regula Nr. 726/2004

12. Ar Regulu Nr. 726/2004 ir izveidota centralizēta procedūra zāļu atļauju izsniegšanai Savienības līmenī.

13. Atbilstoši šīs regulas 3. panta 1. punktam "nevienas no pielikumā minētajām zālēm nevar laist tirgū [Savienībā], ja [Savienība] nav piešķīrusi [TA] saskaņā ar šīs regulas noteikumiem". Šī pielikuma 1. punktā ir ietvertas zāles, kuru izgatavošanai ir izmantoti noteikti biotehnoloģijas procesi.

14. Atbilstoši šīs pašas regulas 13. panta 1. punktam TA, kas piešķirta saskaņā ar centralizētu procedūru, ir derīga visā Savienībā un katrā no dalībvalstīm un uz to attiecas tās pašas tiesības un pienākumi kā uz attiecīgās dalībvalsts piešķirtu TA atbilstoši Direktīvas 2001/83 6. pantam.

15. Regulas Nr. 726/2004 16. panta 2. punktā ir noteikts, ka TA, kas izsniegta centralizētas procedūras beigās, turētājs nekavējoties iesniedz Eiropas Zāļu aģentūrai (*EMA*), Eiropas Komisijai un dalībvalstīm visu jauno informāciju, pamatojoties uz kuru varētu tikt izdarīti grozījumi it īpaši Direktīvas 2001/83 8. panta 3. punktā minētajos datos vai dokumentos. Informācijā, kas jāsniedz, "ir gan pozitīvie, gan negatīvie klīniskās izpētes vai citu pētījumu rezultāti par visām, ne tikai [TA] iekļautajām indikācijām un populācijām, kā arī dati par zāļu lietošanu, ja šāda lietošana neietilpst [TA]".

16. Turklāt šīs regulas 21.–29. pantā ir paredzēta farmakovigilances sistēma saistībā ar Savienībā atļautām zālēm.

17. Saskaņā ar minētās regulas 24. panta 1. punktu šī sistēma ietver to, ka *EMA* sadarbībā ar dalībvalstīm un Komisiju izveido un uztur datu bāzi, lai savāktu informāciju it īpaši "par varbūtējām blakusparādībām, kuras cilvēkiem radušās, lietojot zāles saskaņā ar [TA] noteikumiem, kā arī neatbilstīgi [TA] noteikumiem".

18. Saskaņā ar šīs pašas regulas 25. pantu "[*EMA*] sadarbībā ar dalībvalstīm izstrādā strukturētas standarta veidlapas, kas ir pieejamas tīmeklī, lai pacienti un veselības aprūpes speciālisti ziņotu par varbūtējām blakusparādībām [..]".

19. Regulas Nr. 726/2004 26. pantā ir paredzēts, ka *EMA* sadarbībā ar dalībvalstīm un Komisiju izveido un uztur Eiropas zāļu tīmekļa portālu informācijas izplatīšanai par Savienībā atļautajām zālēm.

B. Itālijas tiesības

20. *Decreto-legge n. 536, 21 ottobre 1996, convertito senza modificazioni dalla legge n. 648, 23 dicembre 1996* (1996. gada 21. oktobra Dekrētlikums Nr. 536, kas bez grozījumiem pārveidots par 1996. gada 23. decembra Likumu Nr. 648; turpmāk tekstā – "Likums Nr. 648/96") 1. panta 4. punktā ir noteikts:

"Ja nav derīgas aizstājējterapijas, novatoriskas zāles, kuru tirdzniecība ir atļauta citās valstīs, bet nav atļauta valsts teritorijā, zāles, kuras vēl nav atļautas, bet attiecībā uz kurām tiek veiktas klīniskās pārbaudes, un zāles, kuras ir paredzētas lietošanai citai terapeitiskajai indikācijai, kas nav atļautā indikācija, un kuras ir ietvertas sarakstā, ko izstrādā un periodiski atjauno *Commission unica del farmaco* [Vienotā zāļu komisija] [turpmāk tekstā – "saraksts Nr. 648"], no 1997. gada 1. janvāra atbilstoši procedūrām un kritērijiem, kurus šī iestāde ir pieņēmusi, var tikt izrakstītas un tās pilnībā kompensē [*SSN*][..]."

21. Saskaņā ar *decreto-legge n. 36, 20 marzo 2014, convertito con modificazioni dalla legge n. 79, 16 maggio 2014* (2014. gada 20. marta Dekrētlikums Nr. 36, kas ar grozījumiem pārveidots par 2014. gada 16. maija Likumu Nr. 79; turpmāk tekstā – "Likums Nr. 79/2014") 3. panta 2. punktu Likuma Nr. 648/96 1. pants tika papildināts ar 4.*bis* punktu, kurā ir paredzēts:

"Pat ja pastāv derīga aizstājējterapija saistībā ar zālēm, kas ir atļautas pēc [*AIFA*] veiktā novērtējuma, zāles, kuras var tikt lietotas terapeitiskajai indikācijai, kas atšķiras no atļautās, tiek iekļautas [sarakstā Nr. 648] un tās kompensē [*SSN*] ar nosacījumu, ka šī indikācija ir pazīstama un atbilst pētījumiem, kuri veikti valsts un starptautiskās medicīniskās un zinātniskās kopienas ietvaros saskaņā ar ekonomijas un piemērotības parametriem. Šajā gadījumā *AIFA* aktivizē piemērotus uzraudzības instrumentus, lai nodrošinātu pacientu drošību un savlaicīgi nodrošinātu vajadzīgos pielāgojumus."

III. Pamatlieta, prejudiciālie jautājumi un tiesvedība Tiesā

22. *Novartis* grupas sabiedrība ir TA turētāja attiecībā uz biotehnoloģijas procesā iegūtām zālēm, sauktām par *Lucentis*, kuru aktīvā viela ir *ranibizumab*. Šī TA tika piešķirta saskaņā ar Regulā Nr. 726/2004 paredzēto centralizēto procedūru. Tā ietver MVD ārstēšanu. *Lucentis* ir pieejams flakona formā, kas satur 0,23 ml zāļu šķīduma. Katrs flakons ir izmantojams tikai vienai 0,05 ml intravitreālai injekcijai. *Lucentis* kompensē *SSN*.

23. *Roche* grupas sabiedrībai ir TA attiecībā uz citām biotehnoloģijas procesā iegūtām zālēm *Avastin*, kuru aktīvā viela ir *bevacizumab*. Šīm zālēm piemīt noteiktas strukturālas un farmakoloģiskas atšķirības salīdzinājumā ar *Lucentis*. Arī *Avastin* tika atļauts centralizētas procedūras ietvaros attiecībā uz terapeitiskajām indikācijām onkoloģijā. Tas ir pieejams flakona veidā, kas satur 4 ml ārstnieciskās vielas infūziju šķīduma pagatavošanai.

24. Turklāt daži ārsti izraksta *Avastin* MVD ārstēšanai, lai gan šī terapeitiskā indikācija nav norādīta tā TA. No lēmuma par prejudiciālu jautājumu uzdošanu izriet, ka Itālijas tiesībās ir atļauta zāļu lietošana *off-label*, ja ārsts, īstenojot savai profesijai atbilstošo terapeitisko brīvību, to uzskata par lietderīgu sava pacienta veselībai. Tādējādi *Avastin* ir jāpārsaiņo, no oriģinālā flakona izgūstot ārstniecisko vielu un to sadalot vairākās vienreizējas lietošanas šļircēs, kurās katrā ir 0,1 ml šķīduma intravitreālai injekcijai.

25. Pamatojoties uz Likuma Nr. 648/96 1. panta 4.*bis* punktu un atbilstoši *Consiglio Superiore di Sanità* (Veselības augstākā padome, Itālija) 2014. gada 15. aprīļa atzinumam, *AIFA* pieņēma 2014. gada 24. jūnija Lēmumu Nr. 622 (turpmāk tekstā – "Lēmums Nr. 622/2014") par zāļu *bevacizumab – Avastin* iekļaušanu sarakstā Nr. 648 (kurā ir uzskaitītas zāles, ko kompensē *SSN*[7]) MVD ārstēšanai[8].

26. Iesniedzējtiesa precizē, ka Itālijas likumdevēja izvēli atļaut šādu iekļaušanu acīmredzami noteica vienīgi ekonomiski apsvērumi. Saskaņā ar Veselības augstākās padomes iepriekš minētajā atzinumā sniegto informāciju viens *Lucentis* flakons *SSN* izmaksā 902 EUR, savukārt *Avastin* deva, kas ir nepieciešama intravitreālai injekcijai, izmaksā 82 EUR. Šajā atzinumā šī iestāde ir uzskatījusi, ka *bevacizumab* pagatavošana intravitreālai lietošanai ir "sterila galēniska pagatavošana atbilstoši *formula magistralis*".

27. Lēmuma Nr. 622/2014 2. panta 1. punktā ir noteikts:

"Zāļu *bevacizumab – Avastin* piegādi veic saskaņā ar nosacījumiem, kuru mērķis ir aizsargāt pacientu šo zāļu lietošanas laikā attiecībā uz indikāciju, kas nav norādīta reģistrācijā, un tie ir šādi:

a) lai garantētu sterilitāti, zāļu *bevacizumab* iesaiņošana vienreizējas lietošanas devās intravitreālai lietošanai ir jāveic vienīgi tādu slimnīcu aptiekās, kas atbilst izvirzītajām prasībām, ievērojot noteikumus, ar kuriem tiek garantēta pareiza pagatavošana;

b) izmantot *bevacizumab* intravitreālai lietošanai ir paredzēts tikai ļoti specializētās oftalmoloģijas nodaļās reģionu norādītajās publiskajās slimnīcās;

c) zāles drīkst lietot tikai pēc tam, kad pacients ir parakstījis skaidru piekrišanas deklarāciju attiecībā uz zinātniskiem apsvērumiem, kam pievienota atbilstīga informācija par to, ka pastāv apstiprināta aizstājējterapija, kuras izmaksas *SSN* tomēr ir lielākas;

d) tiek ieviests uzraudzības reģistrs, kam pievienota paziņojuma par blakusparādībām veidlapa."

28. Atbilstoši šī lēmuma 3. pantam "zāļu, kuras kompensē *SSN*, izrakstīšana slimnīcu nodaļās, kas tās izmanto, ir jāveic attiecībā uz katru pacientu, aizpildot datorizētu receptes veidlapu [..]".

7 Skat. šo secinājumu 21. punktu.

8 Kaut gan iesniedzējtiesa nav atkārtojusi šos faktu precizējumus šajā lietā, es uzskatu par lietderīgu atgādināt, kā Tiesa 2018. gada 23. janvāra spriedumā *F. Hoffmann-La Roche* u.c. (C-179/16, EU:C:2018:25, 27.–29. punkts) ir izklāstījusi, ka *Avastin* lietošana *off-label* sākās, pirms tirgū tika laistas zāles, kuras atļautas MVD ārstēšanai. 2007. gadā *AIFA* iekļāva *Avastin* sarakstā Nr. 648 MVD ārstēšanai saskaņā ar Likuma Nr. 648/96 1. panta 4. punktu, jo tolaik nepastāvēja neviena alternatīva terapija, kas atļauta šai terapeitiskajai indikācijai. Pēc tam kad 2008. gadā šajā sarakstā tika iekļauts *Lucentis* un citas zāles, kas atļautas šim nolūkam, *AIFA* izbeidza *Avastin* kompensēšanu MVD ārstēšanai. 4.*bis* punkta iekļaušana Likuma Nr. 648/96 1. pantā ļāva *AIFA* no jauna iekļaut *Avastin* sarakstā Nr. 648 MVD ārstēšanai, lai gan tirgū pastāvēja zāles, kuru TA ir ietverta šī terapeitiskā indikācija.

29. Minētā lēmuma 4. pantā ir paredzēts, ka "*AIFA* patur tiesības pieņemt jebkādu citu vērtējumu un pieņemt visus lēmumus, kuri ir piemērotāki, lai nodrošinātu pacientu drošību, [..] pēc savākto datu analīzes, izmantojot uzraudzību vai jebkuru citu pieejamu zinātnisku pierādījumu".

30. Lēmums Nr. 622/2014 tika grozīts ar 2015. gada 30. janvāra Lēmumu Nr. 79 (turpmāk tekstā – "Lēmums Nr. 79/2015" un kopā ar Lēmumu Nr. 622/2014 – "*AIFA* lēmumi") attiecībā uz personu, kuras var ievadīt attiecīgās zāles, noteikšanu. Tagad tās ietver ne tikai ļoti specializētas oftalmoloģijas nodaļas reģionu norādītajās publiskajās slimnīcās, bet visas tādējādi norādītās ļoti specializētās slimnīcas [9].

31. Turklāt iesniedzējtiesa norāda, ka aptiekas veic *Avastin* pagatavošanu okulārai lietošanai, pamatojoties uz individuālām receptēm. Tomēr šīs receptes nav personalizētas atkarībā no atšķirīgām individuālām vajadzībām, no kā izriet, ka attiecīgā pagatavošana tiek veikta identiski, sērijveidā un atkārtoti attiecībā uz katru pacientu [10].

32. *Novartis Farma AIFA* lēmumu tiesiskumu apstrīdēja *Tribunale amministrativo regionale per il Lazio* (Lacio Reģionālā administratīvā tiesa, Itālija). Pēc *Novartis Farma* domām, ar šiem lēmumiem tiek sniegtas priekšrocības tās konkurentei *Roche Italia*, ievērojami samazinot *Lucentis* tirgus daļu MVD ārstēšanai.

33. Šī prasība tika noraidīta ar 2016. gada 13. janvāra spriedumu. Par šo spriedumu *Novartis Farma* iesniedza apelācijas sūdzību *Consiglio di Stato* (Valsts padome).

34. Savas apelācijas sūdzības ietvaros *Novartis Farma* norāda uz *AIFA* lēmumu prettiesiskumu "rikošetā", pamatojoties uz to, ka ar Likuma Nr. 79/2014 3. panta 2. punktu, ar kuru Likumā Nr. 648/96 ir ieviests 1. panta 4.*bis* punkts, kas veido šo lēmumu juridisko pamatu, tiekot pārkāptas Savienības tiesības, jo ar to ir atļauta zāļu, kuras tiek lietotas terapeitiskajām indikācijām, kas nav norādītas to TA, iekļaušana sarakstā Nr. 648, pat pastāvot zālēm, kuras ir atļautas attiecībā uz šīm indikācijām.

35. *Novartis Farma* norāda, ka ar šo tiesību normu ir pārkāpts Direktīvas 2001/83 6. panta 1. punkts, kurā noteikts, ka attiecībā uz jebkurām izmaiņām, it īpaši saistībā ar zāļu terapeitiskajām indikācijām, stiprumu, lietošanas veidu vai noformējumu, ir jāsaņem jauna TA vai ir jāgroza esošā TA. Šī tiesību norma pieļaujot atkāpi tikai atbilstoši Direktīvas 2001/83 3. panta 1. punktam vai 5. panta 1. punktam, kuri neesot piemērojami šajā lietā. Šīs direktīvas 6. panta 1. punkta pārkāpums izraisot arī Direktīvas 89/105 1. panta 3. punkta pārkāpumu.

36. Turklāt *Novartis Farma* apgalvo, ka Likuma Nr. 79/2014 3. panta 2. punkts, ciktāl tajā *AIFA* ir piešķirta uzraudzības kompetence saistībā ar zāļu lietošanu *off-label*, iejaucas pilnvarās, kuras ar Regulu Nr. 726/2004 ir piešķirtas *EMA* zāļu tirdzniecības atļaujas un farmakovigilances jomās.

37. Savā aizstāvībā *AIFA* it īpaši apgalvo, ka *Avastin* pagatavošanai tā okulārai lietošanai nav rūpniecisks raksturs. Tādējādi zāles, kas iegūtas šīs pagatavošanas rezultātā, neietilpstot Direktīvas 2001/83 piemērošanas jomā un veidojot "*formula magistralis*" tās 3. panta 1. punkta izpratnē. Turklāt Itālijas Republika varot atsaukties uz iespēju atkāpties no šīs direktīvas normām

9 Kā izriet no Tiesai iesniegtajiem lietas materiāliem, Lēmums Nr. 79/2015 savukārt tika grozīts ar 2017. gada 28. aprīļa Lēmumu Nr. 799 (turpmāk tekstā – "Lēmums Nr. 799/2017") attiecībā uz to personu noteikšanu, kuras drīkst pārsaiņot *Avastin* vienreizējas lietošanas devās. Tagad šo darbību var veikt ne tikai slimnīcu aptiekās, bet visās aptiekās – tostarp publiskajās aptiekās –, kuras atbilst izvirzītajām prasībām. *AIFA* ir pieņēmusi šo lēmumu pēc 2017. gada 9. janvāra sprieduma, kurš pievienots izskatāmās lietas materiāliem un ar kuru *Consiglio di Stato* (Valsts padome) atcēla Lēmuma Nr. 622/2014 2. panta 1. punkta a) apakšpunktu, ciktāl šī iespēja bija paredzēta vienīgi attiecībā uz slimnīcu aptiekām. *Roche Italia SpA* esot iesniegusi trešās personas protestu par šo spriedumu.

10 Šie apstākļi izriet no otrā prejudiciālā jautājuma formulējuma.

atbilstoši tās 5. panta 1. punktam. Katrā ziņā *AIFA* uzskata, pirmkārt, ka pamatlieta attiecas nevis uz zāļu laišanu tirgū, bet gan vienīgi uz to lietošanu *off-label*. Otrkārt, ar minētās direktīvas 40. panta 2. punkta otro daļu esot atļauts attiecīgās darbības veikt bez ražošanas atļaujas. Turklāt uzraudzības kompetence, kas atzīta *AIFA*, nekādi nepārklājoties ar *EMA* pilnvarām.

38. Šādos apstākļos *Consiglio di Stato* (Valsts padome) nolēma apturēt tiesvedību un uzdot Tiesai šādus prejudiciālus jautājumus:

"1) Vai Direktīvas [2001/83] tiesību normas, konkrēti, 5. un 6. pants, saistībā arī ar šīs direktīvas [..] otro apsvērumu liedz piemērot tādu valsts likumu [..], kas, cenšoties ierobežot izdevumus, stimulē – iekļaujot [*SSN*] kompensējamo zāļu sarakstā – kādu zāļu lietošanu ārpus terapeitiskās indikācijas jomas, kas reģistrēta plašam pacientu lokam, neatkarīgi no jebkura apsvēruma par atsevišķa pacienta terapeitiskajām vajadzībām un kaut gan [tirdzniecībai atļauto] zāļu tirgū pastāv un ir pieejamas zāles, kas reģistrētas konkrētajai terapeitiskajai indikācijai?

2) Vai Direktīvas [2001/83] 3. panta 1. punkts [..] var tikt piemērots gadījumā, kad zāles, lai gan tas tiek darīts aptiekā pēc atsevišķam pacientam izrakstītas ārsta receptes, tomēr tiek pagatavotas sērijveidā, vienādi un atkārtoti, neņemot vērā atsevišķa pacienta konkrētās vajadzības, preparātu izdodot slimnīcas struktūrai un nevis pacientam (jo zāles ir klasificētas *H-OSP* (tikai slimnīcu struktūrās izmantojamu zāļu) klasē), un izmantojot arī struktūrā, kas atšķirīga no tās, kur preparāts tika iesaiņots?

3) Vai Regulas [Nr. 726/2004] tiesību normas, konkrēti, 3., 25. un 26. pants, kā arī tās pielikums, kas piešķir [*EMA*] ekskluzīvu kompetenci vērtēt to zāļu kvalitātes, drošuma un iedarbīguma aspektus, kuru terapeitiskā indikācija ir onkoloģisko patoloģiju ārstēšana, gan saistībā ar [TA] izdošanas procedūru (obligātā centralizētā procedūra), gan, lai uzraudzītu un saskaņotu zāļu lietošanas izraisīto blakusparādību uzraudzības darbības pēc zāļu laišanas tirgū, liedz piemērot tādu tiesisko regulējumu, kas rezervē valsts regulatoram (*AIFA*) kompetenci pieņemt izpildlēmumus par tādu zāļu drošuma aspektiem saistībā ar to lietošanu *off-label*, kuru reģistrācija (atļaušana) ietilpst ekskluzīvā [Komisijas] kompetencē, ievērojot *EMA* veiktos zinātniski tehniskos vērtējumus?

4) Vai Direktīvas [89/105] tiesību normas, konkrēti, 1. panta 3. punkts, liedz piemērot tādu valsts tiesību aktu, kas ļauj dalībvalstij, tai pieņemot lēmumus par personas, kura saņem palīdzību, veselības aprūpes izdevumu kompensējamību, paredzēt, ka ir jākompensē tādas zāles, ko lieto ārpus to terapeitisko indikāciju jomas, kura precizēta [Komisijas] vai specializētas Eiropas aģentūras izdotajā [TA], pēc centralizētās vērtējuma procedūras, ja nav izpildīti Direktīvas [2001/83] 3. un 5. pantā noteiktie nosacījumi?"

39. Rakstveida apsvērumus iesniedza *Novartis Farma*, *Roche Italia*, *Società Oftalmologica Italiana (SOI) – Associazione Medici Oculisti Italiani (AMOI) (SOI-AMOI)*, *Regione Emilia-Romagna* (Emīlijas-Romanjas reģions, Itālija), *Regione Veneto* (Veneto reģions, Itālija), Īrija, Itālijas, Grieķijas, Polijas, Somijas un Zviedrijas valdības, kā arī Komisija.

40. 2018. gada 26. aprīļa tiesas sēdē mutvārdu paskaidrojumu uzklausīšanai piedalījās *Novartis Farma*, *Roche Italia*, *SOI-AMOI*, Emīlijas-Romanjas reģions un Veneto reģions, Itālijas un Polijas valdības, kā arī Komisija.

IV. Vērtējums

A. Par pirmo un otro jautājumu

1. Ievada apsvērumi

41. Savā pirmajā jautājumā *Consiglio di Stato* (Valsts padome) būtībā jautā, vai Savienības farmācijas tiesiskais regulējums nepieļauj tādu valsts tiesību normu kā Likuma Nr. 648/96 1. panta 4.*bis* punkts, ar kuru ir atļauts kompensēt zāles, kas tiek lietotas attiecībā uz TA nenorādītām terapeitiskajām indikācijām, vienīgi ar mērķi ierobežot valsts veselības apdrošināšanas shēmas izdevumus, lai gan pastāv zāles, kuru TA šīs indikācijas ir ietvertas. Pēc šīs tiesas domām, šīs kompensēšanas iespējas rezultātā tiek veicināti *off-label* izmantošanas gadījumi neatkarīgi no atsevišķa pacienta terapeitiskajām vajadzībām.

42. Pirmais šī jautājuma aspekts attiecas uz šādas tiesību normas atbilstību Direktīvas 2001/83 6. panta 1. punktam. Tajā TA iepriekšēja saņemšana ir paredzēta kā priekšnoteikums zāļu laišanai tirgū dalībvalstīs. Kad zālēm ir piešķirta sākotnējā TA, katram papildinājumam vai modifikācijai, it īpaši saistībā ar stiprumu, lietošanas veidu, noformējumu un terapeitiskajām indikācijām, ir jāpiešķir jauna TA vai tie ir jāiekļauj sākotnējā atļaujā [11].

43. Tādas tiesību normas kā Likuma Nr. 648/96 1. panta 4.*bis* punkts nesaderības ar Direktīvas 2001/83 6. panta 1. punkta prasībām gadījumā ar sava pirmā jautājuma otro aspektu iesniedzējtiesa vēlas noskaidrot, vai tādā situācijā kā pamatlietā šīs direktīvas 5. panta 1. punkts atļauj dalībvalstij atkāpties no šīm prasībām.

44. Šī tiesa uzskata, ka Likuma Nr. 648/96 1. panta 4.*bis* punkta neatbilstības Direktīvai 2001/83 gadījumā lēmumi, ar kuriem *AIFA*, piemērojot šo tiesību normu, ir iekļāvusi *Avastin* kompensējamo zāļu sarakstā MVD ārstēšanai, vienlaikus precizējot nosacījumus, ar kādiem šīs zāles var tikt pārsaiņotas un ievadītas pacientiem, esot prettiesiski.

45. Šajā ziņā ir jāuzsver, ka saskaņā ar LESD 168. panta 7. punktu veselības aprūpes organizēšana un vadība, kā arī šai nozarei atvēlēto resursu sadale ietilpst dalībvalstu kompetences jomā. Šī valsts kompetence vēlreiz ir apstiprināta Direktīvas 2001/83 4. panta 3. punktā un Regulas Nr. 726/2004 1. panta otrajā daļā, kuros noteikts, ka šo instrumentu tiesību normas neietekmē dalībvalstu iestāžu pilnvaras attiecībā uz zāļu cenu noteikšanu vai to iekļaušanu valsts veselības apdrošināšanas shēmās, pamatojoties uz veselības, ekonomikas un sociālajiem apstākļiem.

11 Lai gan Direktīvas 2001/83 6. panta 1. punktā tas skaidri nav norādīts, visas izmaiņas saistībā ar terapeitiskajām indikācijām ir jāuzskata par "modifikāciju" šīs tiesību normas izpratnē, kā par to liecina II pielikuma 2. punkta a) apakšpunkts Komisijas Regulā (EK) Nr. 1234/2008 (2008. gada 24. novembris) par izmaiņu izskatīšanu cilvēkiem paredzētu zāļu un veterināro zāļu [TA] nosacījumos (OV 2008, L 334, 7. lpp.).

46. Kā izriet no judikatūras, dalībvalstu kompetencē papildus zāļu kompensēšanai ar mērķi nodrošināt to veselības apdrošināšanas shēmu finansiālo līdzsvaru [12] ir arī reglamentēt apstākļus, kādos ārsti var izrakstīt zāles [13]. Tādējādi vienīgi dalībvalstīm vajadzības gadījumā ir jāierobežo ārstu terapeitiskā brīvība [14].

47. Tomēr Tiesa atkārtoti ir nospriedusi, ka dalībvalstīm ir jāīsteno savas pilnvaras, ievērojot Savienības tiesības [15]. No tā izriet, ka, manuprāt, Savienības tiesībās tiek pieļauts, ka, izmantojot dalībvalstu veselības apdrošināšanas shēmas, tiek kompensētas zāles, kuras tiek lietotas *off-label*, tomēr ar nosacījumu, ka šīs zāles konkrēti ir laistas tirgū un ražotas, ievērojot Savienības farmācijas tiesisko regulējumu. Neatņemot šim tiesiskajam regulējumam lietderīgo iedarbību, dalībvalsts, izmantojot savu zāļu kompensēšanas politiku, nevar pamatoti atbalstīt zāļu, kurām saskaņā ar minēto tiesisko regulējumu nav vajadzīgo atļauju, laišanu tirgū vai ražošanu.

48. Tāpat Likuma Nr. 648/96 1. panta 4.*bis* punkts, ciktāl ar to *AIFA* ir atzīta iespēja paredzēt, ka *SSN* kompensē zāles, kuras tiek lietotas *off-label*, pat pastāvot atļautām aizstājējzālēm, kā tāds nav pretrunā Savienības tiesībām – neatkarīgi no tā, vai šāda kompensēšana tiek vai netiek uztverta kā šo zāļu izrakstīšanas veicināšana [16]. Tomēr kompensēšanai ir jāaprobežojas ar zālēm, kas tiek ražotas un tirgotas atbilstoši Savienības farmācijas tiesiskajam regulējumam.

49. Ņemot vērā šos apsvērumus, lai sniegtu lietderīgu atbildi iesniedzējtiesai [17], ir būtiski tai sniegt nepieciešamo informāciju, lai tā varētu noteikt, vai lēmumi, kuru tiesiskums ir pamatlietas priekšmets un ar kuriem *AIFA* ir īstenojusi iespēju, kas ieviesta ar Likuma Nr. 648/96 1. panta 4.*bis* punktu, attiecas uz šādām zālēm. Šajā ziņā atgādinu, ka *AIFA* lēmumi attiecas uz zālēm, kas iegūtas, pārsaiņojot *Avastin* flakonu vairākās šļircēs, kuras satur tikai vienai intravitreālai injekcijai nepieciešamo devu, ko veikušas aptiekas, ievērojot šajos lēmumos paredzētos nosacījumus, un šīs šļirces tiek piegādātas slimnīcu struktūrām, kurās to saturs vēlāk tiek ievadīts pacientiem.

50. Šāda noteikšana nozīmē, pirmkārt, izvērtēt, vai šīs zāles ietilpst Direktīvas 2001/83 piemērošanas jomā (2. sadaļa). Šī problemātika ir arī iesniedzējtiesas uzdotā otrā jautājuma priekšmets. Pieņemot, ka šī direktīva tiešām attiecas uz minētajām zālēm, otrkārt, būs jāprecizē to prasību saturs, kuras tajā noteiktas attiecībā uz zāļu laišanu tirgū un ražošanu tādā situācijā, kāda tiek aplūkota pamatlietā (3. sadaļa). Gadījumā, ja šajā lietā šīs prasības netiktu ievērotas, treškārt, būtu jāizvērtē, vai attiecīgajai dalībvalstij tomēr ir atļauts no tām atkāpties saskaņā ar minētās direktīvas 5. panta 1. punktu (4. sadaļa).

12 Šajā nozīmē skat. spriedumus, 2009. gada 2. aprīlis, *A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite* u.c. (no C-352/07 līdz C-356/07, no C-365/07 līdz C-367/07 un C-400/07, EU:C:2009:217, 19. punkts); 2010. gada 22. aprīlis, *Association of the British Pharmaceutical Industry* (C-62/09, EU:C:2010:219, 36. punkts), un 2012. gada 29. marts, Komisija/Polija (C-185/10, EU:C:2012:181, 47. punkts).

13 Šajā nozīmē skat. spriedumu, 2018. gada 23. janvāris, *F. Hoffmann-La Roche* u.c. (C-179/16, EU:C:2018:25, 59. punkts). Skat. arī spriedumu, 2015. gada 11. jūnijs, *Laboratoires CTRS*/Komisija (T-452/14, nav publicēts, EU:T:2015:373, 79. punkts).

14 2018. gada 23. janvāra sprieduma *F. Hoffmann-La Roche* u.c. (C-179/16, EU:C:2018:25) 56. punktā Tiesa ir nospriedusi, ka ārsts var izrakstīt zāles *off-label* gadījumos, kuri ir paredzēti ar iespēju, kas noteikta tās 5. panta 1. punktā, atkāpties no Direktīvas 2001/83 piemērošanas jomas. Šis punkts nevar tikt saprasts kā tāds, kas ierobežo ārsta terapeitisko brīvību izrakstīt šādas zāles vienīgi šajos izņēmuma gadījumos. Manuprāt, tas nozīmē vienīgi to, ka, pat ja zāles ir laistas tirgū vai ražotas, neievērojot prasības, kas izriet no Direktīvas 2001/83, noteiktos apstākļos dalībvalsts var nepiemērot šo direktīvu attiecībā uz šīm zālēm, lai ļautu ārstam īstenot savu terapeitisko brīvību viņa pacientu interesēs (skat. šo secinājumu 90. un nākamos punktus).

15 Skat. it īpaši spriedumus, 2009. gada 2. aprīlis, *A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite* u.c. (no C-352/07 līdz C-356/07, no C-365/07 līdz C-367/07 un C-400/07, EU:C:2009:217, 20. punkts), un 2012. gada 29. marts, Komisija/Polija (C-185/10, EU:C:2012:181, 47. punkts).

16 Emīlijas-Romanjas reģions, Veneto reģions, *SOI-AMOI*, kā arī Itālijas un Polijas valdības apstrīd pieņēmumu, kas izriet no pirmā prejudiciālā jautājuma formulējuma, saskaņā ar kuru Likuma Nr. 648/96 1. panta 4.*bis* punkts mudinot ārstus izrakstīt zāles lietošanai *off-label*. Tie uzskata, ka šī tiesību norma vienīgi ļauj izmantot ārstu terapeitisko brīvību. Šajā ziņā norādīšu, ka katrā ziņā 2010. gada 22. aprīļa spriedumā *Association of the British Pharmaceutical Industry* (C-62/09, EU:C:2010:219, 32.–37. punkts) Tiesa ir uzskatījusi, ka, ievērojot Savienības farmācijas tiesisko regulējumu, ir pieļaujams, ka valsts sabiedrības veselības aizsardzības iestādes reglamentē zāļu patēriņu ar mērķi nodrošināt to veselības apdrošināšanas sistēmu finansiālo līdzsvaru, vajadzības gadījumā izmantojot finansiālo stimulu sistēmu zāļu izrakstīšanai, ja vien šī sistēma ir balstīta uz objektīviem kritērijiem un netiek īstenota nekāda diskriminācija valsts zāļu un citu dalībvalstu zāļu starpā.

17 Saistībā ar LESD 267. pantā paredzēto procedūru Tiesai ir jāsniedz valsts tiesai lietderīga atbilde, kas tai ļautu atrisināt tās izskatīšanā esošo strīdu, vajadzības gadījumā pārformulējot tai iesniegtos jautājumus (skat. it īpaši spriedumu, 2018. gada 22. februāris, *SAKSA* (C-185/17, EU:C:2018:108, 28. punkts un tajā minētā judikatūra)).

51. Spriedumā *Novartis Pharma*[18] lielā mērā jau ir iezīmēta argumentācija, kas ļauj atbildēt uz šiem jautājumiem. Tomēr tās lietas faktiskie apstākļi, kurā tika taisīts šis spriedums, atšķiras no pamatlietas faktiskajiem apstākļiem, jo šī lieta attiecās uz *Avastin* pārsaiņošanu, ko veikusi sabiedrība, kura pārsaiņošanas rezultātā iegūtās individuālās devas pēc tam bija piegādājusi aptiekām, kas tās bija pasūtījušas. It īpaši, ņemot vērā, ka šo pārsaiņošanu nebija veikusi aptieka, Direktīvas 2001/83 3. panta 1. punkta piemērojamība jau no paša sākuma tika izslēgta, un tādējādi Tiesa šo aspektu neizskatīja. Proti, šī tiesību norma attiecas vienīgi uz zālēm, kuras saskaņā ar recepti izgatavotas aptiekā konkrētam pacientam un kuras pazīstamas kā *formula magistralis*. Savukārt situācija, kas tiek aplūkota šajā lietā, attiecas uz *Avastin* pārsaiņošanu, ko veic aptiekas, lai to piegādātu slimnīcām.

2. Par Avastin*, kas ir pagatavots MVD ārstēšanai, iekļaušanu Direktīvas 2001/83 piemērošanas jomā*

52. Ar savu otro jautājumu iesniedzējtiesa vēlas noskaidrot, vai tādas zāles kā tās, kas iegūtas *Avastin* sadalīšanas un pārsaiņošanas darbību rezultātā, kuras veiktas saskaņā ar *AIFA* lēmumiem, lai to lietotu oftalmoloģijā, ir izslēgtas no Direktīvas 2001/83 piemērošanas jomas saskaņā ar tās 3. panta 1. punktu.

53. Šī tiesa it īpaši vaicā, vai jēdziens "*formula magistralis*" šīs tiesību normas izpratnē aptver šādas zāles, ja attiecīgās darbības, lai gan tās norisinās aptiekās, pamatojoties uz individuālām receptēm, ir veiktas sērijveidā saskaņā ar devu, kas ir identiska visiem pacientiem. Tā arī jautā Tiesai, kāda ietekme šajā kontekstā ir faktam, ka zāļu ievadīšana tiek veikta citā struktūrā, nevis tajā, kurā ir veiktas šīs darbības.

54. Būtu jāpiebilst, ka, lai gan otrajā prejudiciālajā jautājumā konkrēti nav minēta šī problemātika, Veneto reģions, *SOI-AMOI* un Grieķijas valdība apgalvo, ka *Avastin* sadalīšanai un pārsaiņošanai MVD ārstēšanai nav rūpniecisks raksturs. Tādējādi to rezultātā iegūtais produkts, lai arī uz to katrā ziņā attiecas izņēmums no Direktīvas 2001/83 piemērošanas jomas, kas paredzēts tās 3. panta 1. punktā, neietilpstot šajā piemērošanas jomā, kas apstiprinoši definēta tās 2. panta 1. punktā[19].

55. Uzreiz uzsvēršu, ka tad, ja uz iesniedzējtiesas uzdoto otro jautājumu tiktu sniegta apstiprinoša atbilde, uz šo produktu neattiektos ne tikai prasības par laišanu tirgū un ražošanu, bet arī visas pārējās prasības, kuras izriet no minētās direktīvas, – tostarp prasības saistībā ar farmakovigilanci. Direktīvas 2001/83 II sadaļas tiesību normās, starp kurām ir arī tās 2. un 3. pants, ir noteikta šīs direktīvas piemērošanas joma kopumā.

56. Manuprāt, atbilde, kas ir jāsniedz uz šo jautājumu, ir atkarīga no atbildes uz jautājuma pirmo daļu par to, vai produkts, kas iegūts pēc oriģinālā flakonā esošā *Avastin* sadalīšanas un tā pārvietošanas vairākās vienreizējas lietošanas šļircēs, lai to izmantotu oftalmoloģijā, šīs direktīvas piemērošanas vajadzībām ir vai nav jāuzskata par zālēm, kas atšķiras no zālēm *Avastin*, kuras ir izstrādājusi *Roche* grupa un uz kurām attiecas TA saistībā ar terapeitiskajām indikācijām onkoloģijā[20].

18 Spriedums, 2013. gada 11. aprīlis (C-535/11, EU:C:2013:226).

19 Tiesa 2015. gada 16. jūlija spriedumā *Abcur* (C-544/13 un C-545/13, EU:C:2015:481, 39. punkts) ir precizējusi un atkārtojusi 2016. gada 26. oktobra spriedumā *Hecht-Pharma* (C-276/15, EU:C:2016:801, 29. punkts), ka attiecīgajām zālēm, lai tām piemērotu Direktīvu 2001/83, pirmkārt, ir jāatbilst šīs direktīvas 2. panta 1. punktā paredzētajiem nosacījumiem un, otrkārt, nav jāatbilst kādai no šīs direktīvas 3. pantā skaidri noteiktajām atkāpēm.

20 Nav strīda par to, ka zāles *Avastin* ir biotehnoloģijas procesā iegūtas zāles, kas ir minētas Regulas Nr. 726/2004 pielikuma 1. punktā. Šīs zāles tika laistas tirgū pēc tam, kad tika saņemta TA atbilstoši šīs regulas 3. panta 1. punktam. Nav arī apstrīdēts, ka *Avastin* ietilpst Direktīvas 2001/83 piemērošanas jomā kā zāles, kuras pagatavotas rūpnieciski un kuras ir paredzētas laišanai dalībvalstu tirgū, kā arī uz kurām neattiecas kāds no direktīvas 3. pantā paredzētajiem izņēmumiem.

57. Šajā ziņā atgādināšu, ka *Avastin* pagatavošana MVD ārstēšanai ietver izmaiņas saistībā ar šo zāļu stiprumu, iesaiņojumu un lietošanas veidu. Turpretī ne lēmumā par prejudiciālu jautājumu uzdošanu, ne Tiesai iesniegtajos lietas materiālos nav norādīts, ka šī pagatavošana ietekmētu pašu ārstniecisko vielu. Gluži pretēji, *AIFA* lēmumi aprobežojas ar to, ka tiek atļauta *Avastin* pārsaiņošana vienreizējas lietošanas devās, un tas notiek saskaņā ar nosacījumiem, kuri paredzēti, lai nodrošinātu sterilitāti [21].

58. Šajos apstākļos jau no sprieduma *Novartis Pharma* [22] gūtajām atziņām izriet, ka tādējādi pārsaiņotās zāles Direktīvas 2001/83 piemērošanas vajadzībām nevar tikt uzskatītas par produktu, kas atšķiras no zālēm *Avastin* [23].

59. Šajā spriedumā Tiesa ir izvērtējusi, vai attiecībā uz sabiedrības darbībām, kuras ietver *Avastin* flakonu sadalīšanu un pārsaiņošanu šļircēs, kas satur vienīgi ārsta receptē apstiprināto devu intravitreālai injekcijai, un šo šļirču piegādi aptiekām, kuras tās ir pasūtījušas, šai sabiedrībai bija jāsaņem TA. Pēc Tiesas domām, ciktāl ar šādām darbībām netiek mainīts konkrēto zāļu sastāvs un tās tiek veiktas tikai, pamatojoties uz individuālām receptēm, šīs darbības nevar tikt pielīdzinātas jaunai Regulas Nr. 726/2004 pielikuma 1. punktā paredzēto zāļu laišanai tirgū un tādējādi TA neesot vajadzīga. Tiesa ir uzticējusi valsts tiesai pašai pārbaudīt šo nosacījumu izpildi [24], ņemot vērā, ka savā lēmumā par prejudiciāla jautājuma uzdošanu iesniedzējtiesa bija pamatojusies uz pieņēmumu, ka *Avastin* sadalīšana un pārsaiņošana nav mainījusi zāļu sastāvu [25].

60. Man šķiet, ka šīs pieejas pamatā bija uzskats, ka, ja vien pati ārstnieciskā viela netiek mainīta, ar izmaiņām, kas veiktas attiecībā uz *Avastin* stiprumu, iesaiņojumu un lietošanas veidu, lai to lietotu *off-label*, netiek radītas atšķirīgas zāles Savienības farmācijas tiesiskā regulējuma piemērošanas vajadzībām [26].

61. Manuprāt, ja zāļu, kuras ietilpst Direktīvas 2001/83 piemērošanas jomā, pārsaiņošana vairākās individuālās devās neizraisa ārstnieciskās vielas izmaiņas, uz tādējādi pārsaiņotajām zālēm joprojām attiecas šī direktīva. Tādējādi uz šīm zālēm joprojām ir attiecināma arī minētajā direktīvā noteiktā farmakovigilances sistēma [27].

62. Proti, kā to liecina Direktīvas 2001/83 2. un 3. panta formulējums, tās piemērojamība tiek noteikta nevis atbilstoši katrai darbībai, kura attiecas uz zālēm, bet gan atbilstoši atsevišķām zālēm, kas tiek aplūkotas kā tādas. Kā to būtībā norādījusi Īrija, ja kādas zāles ietilpst minētās direktīvas piemērošanas jomā, visas darbības, kas ar tām tiek veiktas – tostarp to sākotnējā ražošana, to laišana tirgū, kā arī vajadzības gadījumā vēlākas sadalīšanas un pārsaiņošanas darbības –, reglamentē šī direktīva.

21 Skat. šo secinājumu 27. punktu.

22 Spriedums, 2013. gada 11. aprīlis (C-535/11, EU:C:2013:226, 40.–42. punkts).

23 *AIFA* lēmumi, šķiet, arī atspoguļo šo viedokli, jo tajos zāles *bevacizumab-Avastin* ir iekļautas sarakstā Nr. 648.

24 Šī tiesa, proti, *Landgericht Hamburg* (Hamburgas apgabaltiesa, Vācija), ir nospriedusi, ka ar attiecīgajām darbībām tika mainīts produkts, jo tās nebija atbilstošas *Avastin* TA nosacījumiem (spriedums, 2014. gada 14. janvāris (416 HKO 78/11), 117. punkts). Šajā ziņā *Oberlandesgericht Hamburg* (Federālās zemes Augstākā tiesa Hamburgā, Vācija) apelācijas kārtībā atcēla šo spriedumu (spriedums, 2015. gada 18. decembris (3 U 43/14), 210. punkts). Apelācijas tiesa ir uzskatījusi, ka ar nosacījumu par zāļu izmaiņu neesamību, kas minēts 2013. gada 11. aprīļa spriedumā *Novartis Pharma* (C-535/11, EU:C:2013:226, 40.–42. punkts), tiek prasīts vienīgi tas, lai zāļu sastāvs paliktu nemainīgs.

25 Spriedums, 2013. gada 11. aprīlis, *Novartis Pharma* (C-535/11, EU:C:2013:226, 28. un 41. punkts).

26 Tādā pašā veidā 2018. gada 23. janvāra spriedumā *F. Hoffmann-La Roche* u.c. (C-179/16, EU:C:2018:25, 55. un 58. punkts) Tiesa ir novērtējusi aplūkoto situāciju kā tādu, kas attiecas uz *Avastin* pārsaiņošanu, lai to varētu ievadīt intravitreāli. Tā nav kvalificējusi produktu, kurš rodas šīs pārsaiņošanas rezultātā, par jaunu medikamentu, kas atšķiras no zālēm, kurām jau ir TA.

27 Saskaņā ar Regulas Nr. 726/2004 16. panta 2. punktu un 24. panta 1. punktu, kā arī Direktīvas 2001/83 23. panta 2. punkta otro daļu un 101. panta 1. punktu pienākumi farmakovigilances jomā, kas uzlikti TA turētājiem, *EMA* un valsts veselības aizsardzības iestādēm, attiecas arī uz zāļu, kuras ietilpst šo instrumentu piemērošanas jomā, lietošanu *off-label*.

63. No šī skatpunkta Direktīvas 2001/83 35. apsvērumā ir noteikts, ka tās mērķis ir nodrošināt visas zāļu izplatīšanas ķēdes kontroli no to ražošanas līdz piegādei iedzīvotājiem (ņemot vērā, ka pienākumi farmakovigilances jomā tiek piemēroti pēc šīs piegādes iedzīvotājiem). Šis mērķis netiktu ievērots, ja aptiekas iesaistīšanās, lai pielāgotu zāļu stiprumu un iesaiņojumu, lai tās varētu lietot pacienti – saistībā gan ar lietošanu *off-label*, gan ar indikāciju ārstēšanu, kas ir norādītas šo zāļu TA [28], – izraisītu šīs kontroles ķēdes pārrāvumu.

64. Tas tā būtu pat tad, ja attiecīgo zāļu sadalīšanas un pārsaiņošanas darbībām, aplūkojot tās atsevišķi, nebūtu rūpniecisks raksturs un ja tās veiktu aptiekas, pamatojoties uz individuālām receptēm.

65. Savukārt šis apstāklis var ietekmēt to prasību saturu, kuras attiecībā uz šīm darbībām ir izvirzītas Direktīvā 2001/83, un tādējādi pārsaiņoto zāļu piegādi slimnīcām. Tātad tam būs nozīme, lai noteiktu, vai aptiekām ir jābūt, pirmkārt, ražošanas atļaujai saskaņā ar šīs direktīvas 40. panta 1. punktu, lai pārsaiņotu *Avastin* flakonu vairākās vienreizējas lietošanas šļircēs, un, otrkārt, TA atbilstoši minētās direktīvas 6. panta 1. punktam, lai piegādātu šīs šļirces slimnīcām [29].

66. Šajā ziņā jau tagad precizēju, ka Direktīvas 2001/83 40. panta 2. punkta otrajā daļā ir paredzēts, ka ražošanas atļauja nav vajadzīga izgatavošanai, fasēšanai, iesaiņojuma vai noformējuma maiņai, ja to veic vienīgi mazumtirdzniecībai farmaceiti aptiekās vai personas, kam dalībvalstis devušas likumīgas tiesības to darīt. Šai īpašajai atkāpei tiktu atņemta lietderīgā iedarbība, ja fakta, ka aptieka sadala un pārsaiņo zāles, iesniedzot individuālas receptes, sekas būtu tādas, ka šīs zāles vairs neietilptu šīs direktīvas piemērošanas jomā un tādējādi jau sākotnēji uz visām šīm darbībām netiktu attiecināts noteikums, ka principā ir vajadzīga ražošanas atļauja.

67. Pilnības labad piebildīšu, ka savukārt tad, ja aptiekas saistībā ar šīm esošajām zālēm, kurām ir TA, veiktu darbības, kas mainītu ārstniecisko vielu [30], produkts, kurš tādējādi tiktu iegūts, būtu jāuzskata par jaunām zālēm Savienības farmācijas tiesiskā regulējuma piemērošanas vajadzībām. Tad būtu jāpārbauda, vai šis produkts ietilpst vai neietilpst Direktīvas 2001/83 piemērošanas jomā, it īpaši, vai tas ir izslēgts no tās saskaņā ar direktīvas 3. panta 1. punktu.

68. Spriedumā *Abcur* [31] Tiesa ir nospriedusi, ka šīs tiesību normas piemērošanai ir jāizpilda vienīgi nosacījumi, kas tajā skaidri ir paredzēti. Tā arī ir precizējusi, ka nosacījums, saskaņā ar kuru aptiekai ir jāizgatavo attiecīgās zāles "saskaņā ar recepti [..] konkrētam pacientam", nozīmē, ka šī recepte tiek izrakstīta pirms šīs pagatavošanas. Tādējādi minētā pagatavošana konkrēti ir jāveic iepriekš identificētam slimniekam.

69. Turklāt Tiesa nav pieprasījusi, lai ārsta receptes tiktu personalizētas attiecībā uz katru pacientu atbilstoši atšķirīgām terapeitiskajām vajadzībām. Tādējādi apstāklis, ka identiska deva tiek izrakstīta visiem pacientiem atbilstoši standarta medicīniskajam protokolam, nerada šķērsli Direktīvas 2001/83 3. panta 1. punkta piemērošanai [32]. Tāpat nav nozīmes tam, vai attiecīgās zāles tiek vai netiek lietotas struktūrā, kas nav aptieka, kurā ir pagatavotas šīs zāles, jo šāds nosacījums šajā tiesību normā nav minēts.

28 Šajā ziņā tiesas sēdē Emīlijas-Romanjas reģions ir norādījis, ka liela daļa zāļu, kuru lietošana ir paredzēta vienīgi slimnīcās, tostarp *Avastin*, ja tās tiek lietotas onkoloģijā, ir jāpagatavo aptiekā, lai pielāgotu stiprumu katram pacientam.

29 Skat. šo secinājumu 70. un nākamos punktus.

30 Šis gadījums ietver situāciju, kurā aptieka izsaiņotu zāles, kas ietilpst Direktīvas 2001/83 piemērošanas jomā, lai no šīm zālēm atdalītu aktīvās vielas un no tām radītu zāles ar atšķirīgu sastāvu.

31 Spriedums, 2015. gada 16. jūlijs (C-544/13 un C-545/13, EU:C:2015:481, 55. un 71. punkts).

32 Kā izriet no 2015. gada 16. jūlija sprieduma *Abcur* (C-544/13 un C-545/13, EU:C:2015:481) 42. punkta, valsts tiesā ir ticis apgalvots, ka viens no attiecīgajiem medikamentiem bija ražots standartizēti. Tiesa nav uzskatījusi, ka šis apstāklis kā tāds ir šķērslis piemērot Direktīvas 2001/83 3. panta 1. punktu.

3. Par prasībām laišanas tirgū un ražošanas jomā

a) Par TA nepieciešamību

70. No lēmuma par prejudiciālu jautājumu uzdošanu izriet, ka aptiekām, kuras *Avastin* flakonus pārsaiņo atsevišķās šļircēs un piegādā tās slimnīcām, nav TA šim nolūkam. MVD ārstēšana, tāpat kā zāļu stiprums, lietošanas veids un noformējums, kādi ir vajadzīgi attiecībā uz šo terapeitisko indikāciju, nav ietverti ne *Avastin* TA, kura ir *Roche* grupas sabiedrībai, ne jaunajās TA, kuras būtu piešķirtas šīm aptiekām.

71. Kā esmu izklāstījis iepriekš, spriedumā *Novartis Pharma*[33] Tiesa jau ir nospriedusi, ka sabiedrība varēja sadalīt un pārsaiņot *Avastin* flakonus un piegādāt aptiekām iegūtās vienreizējas lietošanas šļirces, iepriekš nesaņemot TA, ja vien ar sadalīšanu un pārsaiņošanu, pirmkārt, netiek mainītas konkrētās zāles un, otrkārt, šīs darbības tiek veiktas, pamatojoties uz individuālām receptēm.

72. Šķiet, ka pirmais no šajā spriedumā minētajiem nosacījumiem, kas jau izvērtēts iepriekš, ir izpildīts šajā lietā[34]. Savukārt otrais nosacījums tiek izpildīts, ja attiecīgās zāles ir pagatavotas tikai, iesniedzot individuālas receptes, un turklāt nav pieprasīts, lai katrā no šīm receptēm būtu paredzēts individuāls stiprums. Proti, Tiesa nav uzskatījusi, ka apstāklis, ka attiecīgā sabiedrība lietā, kurā tika taisīts šis spriedums, sērijveidā ražoja *Avastin* standartizētas devas okulārai lietošanai, traucētu izpildīt šo nosacījumu.

73. Tiesas pieejas pamatā drīzāk bija apsvērums, ka zāļu sadalīšana un pārsaiņošana, pamatojoties uz ārsta receptēm, notiek pēc tam, kad zāles nonāk tirgū, un atbilst darbībām, kuras, ja tās nebūtu veikusi konkrētā sabiedrība, "varētu [būt] vai būtu jāveic ārstiem, kuri šīs zāles izraksta, vai pat pašiem aptieku darbiniekiem aptieku telpās, vai arī slimnīcu telpās"[35]. Citiem vārdiem, šīs darbības iekļaujas nevis laišanas tirgū loģikā attiecībā uz nenoteiktu personu kopumu, bet gan piegādes atsevišķiem pacientiem, kurus iepriekš ir identificējis ārstējošais ārsts, loģikā. Šajā lietā *Avastin* sadalīšana un pārsaiņošana saskaņā ar *AIFA* lēmumiem tieši ir jāveic slimnīcu aptiekām[36].

74. Līdz ar to attiecībā uz aptieku, kuras ir pilnvarotas šajā ziņā ar *AIFA* lēmumiem, darbībām, kas ietver *Avastin* flakonu sadalīšanu un pārsaiņošanu, pamatojoties uz individuālām receptēm un nemainot ārstniecisko vielu, un pēc tam individuālo devu, kas iegūtas šo darbību rezultātā, piegādi slimnīcām, kurās tās ievadīs pacientiem, nav nepieciešams saņemt TA.

75. Šādos apstākļos, kā Tiesa ir uzsvērusi spriedumā *Novartis Pharma*[37], *Avastin*, kas ir pagatavots MVD ārstēšanai, joprojām reglamentē Direktīvas 2001/83 normas, it īpaši attiecībā uz tā ražošanu. No šī skatpunkta ir būtiski izvērtēt, vai attiecībā uz *Avastin* sadalīšanu un pārsaiņošanu ir vajadzīga ražošanas atļauja šīs direktīvas 40. panta 1. punkta izpratnē. Kaut gan iesniedzējtiesa savu jautājumu izklāstā nav minējusi šo tiesību normu, šāda pārbaude šķiet nepieciešama, lai tai sniegtu lietderīgu atbildi. *Roche Italia*, Emīlijas-Romanjas reģions un Veneto reģions, *SOI-AMOI*, Polijas valdība, kā ar Komisija turklāt ir iesnieguši Tiesai rakstveida apsvērumus šajā jautājumā.

33 Spriedums, 2013. gada 11. aprīlis (C-535/11, EU:C:2013:226, 41.–43. punkts).

34 Skat. šo secinājumu 57.–60. punktu.

35 Spriedums, 2013. gada 11. aprīlis, *Novartis Pharma* (C-535/11, EU:C:2013:226, 43. punkts).

36 Saskaņā ar Lēmumu Nr. 799/2017 tagad šīs darbības var veikt publiskajās aptiekās, kuras atbilst izvirzītajām prasībām (skat. šo secinājumu 9. zemsvītras piezīmi).

37 Spriedums, 2013. gada 11. aprīlis (C-535/11, EU:C:2013:226, 44. punkts).

b) Par ražošanas atļaujas nepieciešamību

76. Direktīvas 2001/83 40. panta 1. punktā dalībvalstīm ir noteikts pienākums tādu zāļu ražošanai, kuras ietilpst šīs direktīvas piemērošanas jomā, izvirzīt nosacījumu par atļaujas saņemšanu. Atbilstoši minētās direktīvas 40. panta 2. punkta pirmajai daļai šāda atļauja ir vajadzīga tiklab zāļu pilnīgai, kā daļējai ražošanai, kā arī dažādiem to fasēšanas, iesaiņošanas un noformēšanas procesiem (kuri var norisināties, tāpat kā šajā lietā, pēc šo zāļu laišanas tirgū).

77. Direktīvas 2001/83 41.–53. pantā ir precizēti nosacījumi, kuri ir jāizpilda ar šiem valstu atļauju režīmiem. It īpaši attiecīgajam ražotājam ir jāiesniedz pieteikums, kura pamatošanai viņš sniedz dažādus datus [38]. Tādējādi ražošanas atļauju attiecīgās dalībvalsts kompetentā iestāde izsniedz tikai pēc tam, kad tā ir pārliecinājusies par šo datu precizitāti [39]. Tātad ražošanas atļauja, vairāk nekā valsts tiesiskajā regulējumā noteikto prasību vienkārša ievērošana zāļu ražošanas jomā, nozīmē īpaša individuāla akta piešķiršanu, ar kuru tās turētājs tiek pilnvarots ražot zāles.

78. Šajā lietā *AIFA* lēmumos ir paredzēts, ka vienīgi "slimnīcu aptiekas, kas atbilst izvirzītajām prasībām, ievērojot noteikumus, ar kuriem tiek garantēta pareiza pagatavošana", var veikt *Avastin* sadalīšanu un pārsaiņošanu tā okulārai lietošanai [40]. Savukārt ne šajos lēmumos, ne citos lietas materiāliem pievienotajos elementos, kuri iesniegti Tiesai, nav norādīts, ka šīm aptiekām būtu jābūt ražošanas atļaujai. Tiesas sēdē Itālijas valdība ir atzinusi, ka saskaņā ar tās rīcībā esošo informāciju attiecībā uz šīm darbībām nav izsniegtas ražošanas atļaujas Direktīvas 2001/83 40. panta 1. punkta izpratnē.

79. Pieņemot, ka iesniedzējtiesa apstiprina, ka aptiekām, kurām ir tiesības veikt *Avastin* sadalīšanu un pārsaiņošanu saskaņā ar *AIFA* lēmumiem, nav šādas atļaujas, uz šīm darbībām tomēr varētu attiekties atkāpe, kas paredzēta šīs direktīvas 40. panta 2. punkta otrajā daļā [41].

80. Šīs atkāpes izmantošana nozīmē, ka, pirmkārt, attiecīgās darbības veic "farmaceiti aptiekās vai personas, kam dalībvalstis devušas likumīgas tiesības to darīt". Šis nosacījums būtu jāuzskata par izpildītu, jo šīs darbības tiek veiktas, ievērojot *AIFA* lēmumos noteikto regulējumu.

81. Otrkārt, vēl ir jāpārbauda, vai *Avastin* sadalīšana un pārsaiņošana tiek veikta "vienīgi mazumtirdzniecībai".

82. Jēdziens "mazumtirdzniecības piegāde" nav definēts Direktīvā 2001/83. Tas saskaņā ar tā parasto nozīmi apzīmē produktu piegādi iedzīvotājiem vienā eksemplārā vai mazos daudzumos. Spriedumā *Caronna* [42] Tiesa ir izvērtējusi šo jēdzienu, pretstatot to jēdzienam "izplatīšana vairumtirdzniecībā". Šis pēdējais minētais jēdziens ir definēts Direktīvas 2001/83 1. panta 17. punktā, kurā tas tieši ir nošķirts no zāļu piegādes iedzīvotājiem [43].

38 Skat. Direktīvas 2001/83 41. panta otro daļu.

39 Skat. Direktīvas 2001/83 42. panta 1. punktu.

40 Skat. šo secinājumu 27. un 30. punktu. Kopš Lēmuma Nr. 799/2017 stāšanās spēkā šīs darbības var veikt arī publiskās aptiekas.

41 Skat. spriedumus, 2013. gada 11. aprīlis, *Novartis Pharma* (C-535/11, EU:C:2013:226, 52. punkts), un 2018. gada 23. janvāris, *F. Hoffmann-La Roche* u.c. (C-179/16, EU:C:2018:25, 58. punkts).

42 Spriedums, 2012. gada 28. jūnijs (C-7/11, EU:C:2012:396, 35. un 36. punkts).

43 Direktīvas 2001/83 1. panta 17. punktā "zāļu izplatīšana vairumtirdzniecībā" ir definēta kā "visas darbības, kurās ietilpst zāļu iegāde, glabāšana, piegāde vai eksportēšana, *izņemot zāļu pārdošanu iedzīvotājiem*. Minētās darbības veic ražotāji vai to noliktavas, importētāji, citi izplatītāji vairumtirdzniecībā vai farmaceiti un personas, kas ir pilnvarotas vai kam ir tiesības piegādāt zāles attiecīgās dalībvalsts iedzīvotājiem" (mans izcēlums).

83. Kā izriet no sprieduma *Novartis Pharma*[44], lai tiktu ievērots šis nosacījums, netiek prasīts, lai zāles, ar kurām ir veiktas sadalīšanas un pārsaiņošanas darbības, tiktu nepastarpināti piegādātas pacientiem, kam tās ir paredzētas[45]. Proti, lietā, kurā tika taisīts šis spriedums, atsevišķas šļirces, kas iegūtas no *Avastin* flakona, tika piegādātas aptiekām, kuras tās bija pasūtījušas. Tiesa nav uzskatījusi, ka šis apstāklis būtu šķērslis minētā nosacījuma izpildei, jo tas nozīmē, ka šīs darbības tiešām attiecas uz konkrēto zāļu mazumtirdzniecības piegādi, ko veic aptiekas. Šajā ziņā tā īpašu nozīmi ir piešķirusi tam, vai šīs darbības tiek veiktas tikai, pamatojoties uz individuālām receptēm[46].

84. Šajā lietā no lēmuma par prejudiciālu jautājumu uzdošanu izriet, ka *Avastin* tiek sadalīts un pārsaiņots, iesniedzot šādas receptes. Individuālās devas, kas tādējādi ir pagatavotas, tiek piegādātas slimnīcām, kurās tās vēlāk tiek ievadītas attiecīgajiem pacientiem. Turklāt *Avastin* ietilpst tādu zāļu klasē, kuras var tikt lietotas tikai slimnīcas telpās, no kā izriet, ka to nevarētu piegādāt pacientiem nepastarpināti. Šajos apstākļos *Avastin* sadalīšanai un pārsaiņošanai, manuprāt, nav vajadzīga ražošanas atļauja.

85. Tomēr *Roche Italia* ir norādījusi Tiesai, ka publiskās aptiekas pārsaiņojot *Avastin* lielā apmērā, iepriekš nesaņemot individuālas receptes, kā tas ir prasīts Itālijas tiesībās un Savienības tiesībās. Turklāt šīs aptiekas tādējādi pārsaiņotās zāles piegādājot oftalmologiem, lai viņi tās lietotu savos privātajos kabinetos, lai gan valsts tiesiskajā regulējumā ir prasīts, lai tas notiktu tikai slimnīcās.

86. Manuprāt, pat ja šo faktu pieņemtu par apstiprinātu, tad tam, ka atsevišķas aptiekas pagatavo un piegādā šīs zāles, neievērojot prasības, kuras izriet no Itālijas tiesībām un Savienības tiesībām, nav nozīmes, lai atbildētu uz iesniedzējtiesas uzdotajiem jautājumiem. Šāda prakse sniegtos ārpus regulējuma, kurš noteikts *AIFA* lēmumos un Likuma Nr. 648/96 1. panta 4.*bis* punktā, kas veido tās juridisko pamatu. Tādējādi tā nevarētu ietekmēt to spēkā esamību. Kā tiesas sēdē uzsvērušas *SOI-AMOI*, Itālijas valdība un Komisija, Itālijas iestādēm ir jāsoda šie iespējamie nelikumīgas prakses gadījumi[47].

87. Ņemot vērā iepriekš minētos apsvērumus, *Avastin* sadalīšanas un pārsaiņošanas darbībām, ciktāl tās, pamatojoties uz individuālām receptēm, veic saskaņā ar *AIFA* lēmumiem šim nolūkam pilnvarotas aptiekas, nav vajadzīga ražošanas atļauja atbilstoši Direktīvas 2001/83 40. panta 1. punktam. Savukārt attiecībā uz tādējādi iegūto produktu piegādi slimnīcām, lai tos ievadītu pacientiem, nav jāsaņem TA atbilstoši šīs direktīvas 6. panta 1. punktam, lasot to kopsakarā ar Regulas Nr. 726/2004 3. panta 1. punktu.

88. Tā kā ar tādām darbībām kā tās, kas paredzētas *AIFA* lēmumos, tiek ievērotas prasības, kuras izriet no Direktīvas 2001/83 normām saistībā ar zāļu laišanu tirgū un ražošanu, šo lēmumu tiesiskums nav atkarīgs no jautājuma – kas ir pirmā prejudiciālā jautājuma otrā aspekta priekšmets – par to, vai Itālijas Republikai ir tiesības atkāpties no šīs direktīvas normām saskaņā ar tās 5. panta 1. punktu.

89. Tomēr pilnības labad es izskatīšu šo jautājumu, ciktāl atbilde uz to izrādītos nepieciešama pamatlietas atrisināšanai, ja Tiesa nospriestu, ka ar šādām darbībām tiek pārkāptas šīs prasības.

44 Spriedums, 2013. gada 11. aprīlis (C-535/11, EU:C:2013:226, 53. punkts).

45 Būtu jāpiebilst, ka tad, ja likumdevējs attiecībā uz Direktīvas 2001/83 tiesību normas piemērošanu ir paredzējis izvirzīt nosacījumu, ka attiecīgās zāles nepastarpināti tiek piegādātas pacientiem, kā tas ir izdarījis attiecībā uz izņēmumu saistībā ar gataviem preparātiem, kas paredzēts šīs direktīvas 3. panta 2. punktā, tas ir skaidri norādījis šo nosacījumu (šajā nozīmē skat. spriedumu, 2015. gada 16. jūlijs, *Abcur* (C-544/13 un C-545/13, EU:C:2015:481, 69. un 70. punkts)).

46 Tomēr no tā neizriet, ka Direktīvas 2001/83 40. panta 2. punkta otrajā daļā paredzētās atkāpes izmantošana vienmēr būtu paredzēta tikai attiecībā uz darbībām, kas tiek veiktas, pamatojoties uz receptēm. Tāpat šo tiesību normu var piemērot darbībām, kuras attiecas uz bezrecepšu zālēm.

47 Tiesas sēdē *Roche Italia* turklāt norādīja uz 2018. gada 7. marta spriedumu, ar kuru *Tribunale amministrativo regionale per la Lombardia* (Lombardijas Reģionālā administratīvā tiesa, Itālija) ir apstiprinājusi to administratīvo sodu likumību, kuri uzlikti publiskajai aptiekai par *Avastin* pretlikumīgu pagatavošanu okulārai lietošanai.

4. Par Direktīvas 2001/83 5. panta 1. punkta piemērojamību

90. Pirmā prejudiciālā jautājuma otrais aspekts ir saistīts ar dalībvalstīm Direktīvas 2001/83 5. panta 1. punktā piešķirtās iespējas noteiktas zāles atbrīvot no šīs direktīvas tiesību normu piemērošanas atbilstoši saviem valsts tiesību aktiem piemērojamību tādā situācijā kā pamatlietā [48].

91. Šīs iespējas īstenošana nozīmē, ka ir jāievēro divi nosacījumi. Pirmkārt, attiecīgajai dalībvalstij ir jāapmierina "īpašas vajadzības"; otrkārt, zāles ir jāpiegādā, "izpildot *bona fide* pasūtījumu, kura izdarīšana nav pieprasīta, un tām jābūt izgatavotām saskaņā ar pilnvarota veselības aprūpes speciālista specifikācijām un paredzētām atsevišķu pacientu lietošanai, tiem uzņemoties tiešu personisku atbildību".

92. Spriedumā Komisija/Polija [49] Tiesa ir izvērtējusi, kādā mērā Direktīvas 2001/83 5. panta 1. punktā ir atļauts, ka zāles tiek tirgotas dalībvalstī bez TA atbilstoši šīs direktīvas 6. panta 1. punktam.

93. Precizējusi, ka Direktīvas 2001/83 5. panta 1. punkts ir jāinterpretē šauri, ņemot vērā tā atkāpes raksturu, Tiesa ir nospriedusi, pirmkārt, ka jēdziens "īpašas vajadzības", kas ir paredzēts šajā tiesību normā, attiecas vienīgi uz individuālām situācijām, kuras ir pamatotas ar medicīniska rakstura apsvērumiem, un ar šo jēdzienu tiek saprasts tas, ka zāles ir nepieciešamas, lai apmierinātu pacientu vajadzības. Otrkārt, prasība, lai attiecīgās zāles tiktu piegādātas, "izpildot *bona fide* pasūtījumu, kura izdarīšana nav pieprasīta", nozīmē, ka ārstam ir jāizraksta zāles pēc tā pacientu faktiskas izmeklēšanas un pamatojoties vienīgi uz terapeitiskiem apsvērumiem [50].

94. Tiesa no tā ir secinājusi, ka šajā tiesību normā paredzētā iespēja var attiekties vienīgi uz situācijām, kurās ārsts uzskata, ka tā konkrēto pacientu veselības stāvoklis prasa, lai tiktu dotas zāles, kam valsts tirgū nav atļauta ekvivalenta – proti, zāles, kurām ir tādas pašas aktīvās vielas, stiprums un forma, – vai kas nav pieejamas šajā tirgū [51].

95. Būtu jāpiebilst, ka Tiesa ir precizējusi, ka finanšu apsvērumi paši par sevi nevar likt uzskatīt, ka pastāv šādas īpašas vajadzības. Tā skaidri ir noraidījusi iespēju dalībvalstij atsaukties uz Direktīvas 2001/83 5. panta 1. punktu, kas ir jāpiemēro vienīgi izņēmuma gadījumos, vienīgi ar mērķi veicināt savas sociālās nodrošinājuma sistēmas finanšu līdzsvaru vai ļaut pacientiem, kuriem ir ierobežoti finanšu līdzekļi, saņemt tiem nepieciešamo medicīnisko aprūpi [52].

96. Spriedumā *Novartis Pharma* [53] Tiesa ir īstenojusi šos principus, lai precizētu, ar kādiem nosacījumiem Direktīvas 2001/83 5. panta 1. punkts ļautu atbrīvot *Avastin* sadalīšanas un pārsaiņošanas darbības, lai to lietotu oftalmoloģijas jomā, no prasības iegūt ražošanas atļauju atbilstoši šīs direktīvas 40. panta 1. punktam.

48 Kā to ir uzsvēris ģenerāladvokāts N. Jēskinens [*N. Jääskinen*] secinājumos lietā Komisija/Polija (C-185/10, EU:C:2011:622, 27. punkts), ar Direktīvas 2001/83 5. panta 1. punktu dalībvalstīm tiek piešķirta zināma elastība, tām ļaujot "efektīvi tikt galā ar atsevišķiem gadījumiem vai noteiktām ārkārtas situācijām, kurās laikam ir īpaša nozīme".

49 Spriedums, 2012. gada 29. marts (C-185/10, EU:C:2012:181).

50 Spriedums, 2012. gada 29. marts, Komisija/Polija (C-185/10, EU:C:2012:181, 31., 34. un 35. punkts).

51 Spriedums, 2012. gada 29. marts, Komisija/Polija (C-185/10, EU:C:2012:181, 36. un 37. punkts). Skat. arī spriedumus, 2015. gada 16. jūlijs, *Abcur* (C-544/13 un C-545/13, EU:C:2015:481, 56. un 57. punkts), un 2018. gada 23. janvāris, *F. Hoffmann-La Roche* u.c. (C-179/16, EU:C:2018:25, 57. punkts).

52 Spriedums, 2012. gada 29. marts, Komisija/Polija (C-185/10, EU:C:2012:181, 38. punkts, kā arī 46.–48. punkts).

53 Spriedums, 2013. gada 11. aprīlis (C-535/11, EU:C:2013:226, 46. punkts).

97. Tiesa no tā ir izdarījusi secinājumu, ka, tā kā *Avastin* un *Lucentis* aktīvās vielas ir dažādas, "ārsts, ņemot vērā konkrēto slimību un balstoties tikai uz saviem pacientiem atbilstošiem terapeitiskiem apsvērumiem, arī ņemot vērā zāļu lietošanas īpatnības, var uzskatīt, ka ārstēšana bez tirdzniecības atļaujas, piemērojot zāļu formu un devu noteikšanu, kuru viņš uzskata par atbilstošu, un izmantojot *Avastin*, kam ir Kopienas tirdzniecības atļauja, ir ieteicamāka nekā ārstēšana, izmantojot *Lucentis*" [54].

98. Ņemot vērā šo judikatūru, dalībvalsts varētu atsaukties uz Direktīvas 2001/83 5. panta 1. punktā paredzēto atkāpi, lai uz *Avastin*, kas ir pagatavots MVD ārstēšanai, neattiecinātu šīs direktīvas prasības – neatkarīgi no tā, vai tās attiecas uz zāļu laišanu tirgū vai ražošanu, – tikai gadījumā, ja pacientu nevarētu ārstēt ar zālēm, kuras atļautas šai terapeitiskajai indikācijai [55]. Tā tas būtu gadījumā, ja zāles, kuru TA ir ietverta MVD ārstēšana, piemēram, *Lucentis*, būtu vai nu neiedarbīgas, vai kontrindicētas konkrētam pacientam, vai arī nepieejamas dalībvalsts tirgū.

99. Savukārt pretēji tam, ko būtībā norādījuši Emīlijas-Romanjas reģions un Itālijas valdība, šis gadījums neietver situāciju, kurā ārsts izraugās zāles, kas tiek lietotas *off-label*, tādu iemeslu dēļ, kuri saistīti vienīgi ar to izmaksu ierobežošanu, kas jāsedz veselības apdrošināšanas shēmai. Pat ja šīs zāles būtu tikpat iedarbīgas un drošas kā zāles, kuru TA ir ietverta MVD ārstēšana, šāda situācija nepamato Direktīvas 2001/83 5. panta 1. punktā paredzētās atkāpes izmantošanu.

100. Tādējādi ar faktu, ka atbilstoši Likuma Nr. 648/96 1. panta 4.*bis* punktam *AIFA* ir iekļāvusi *Avastin* sarakstā Nr. 648 MVD ārstēšanai, iepriekš pārliecinoties par šo zāļu ārstniecisko iedarbību un drošumu, nav pietiekami, lai izpildītu Direktīvas 2001/83 5. panta 1. punktā minētos nosacījumus.

101. Tieši valsts tiesai vajadzības gadījumā būtu jāizvērtē, vai saskaņā ar valsts tiesībām *Avastin* var tikt lietots *off-label* tikai situācijās, kurās vienīgi terapeitisku apsvērumu dēļ ārsts uzskata, ka konkrētu pacientu nevar ārstēt, izmantojot zāles, kas ir atļautas MVD ārstēšanai un kas ir pieejamas valsts tirgū [56].

B. Par trešo jautājumu

102. Ar savu trešo jautājumu iesniedzējtiesa vēlas noskaidrot, vai ar kompetenci, kas ar Likuma Nr. 648/96 1. panta 4.*bis* punktu piešķirta *AIFA*, lai "aktivizēt[u] piemērotus uzraudzības instrumentus, lai nodrošinātu pacientu drošību un savlaicīgi nodrošinātu vajadzīgos pielāgojumus", ja zāles, kas tiek lietotas *off-label*, ir iekļautas sarakstā Nr. 648, notiek iejaukšanās *EMA* ekskluzīvajā kompetencē novērtēt zāļu iedarbīgumu, drošumu un kvalitāti, lai izsniegtu TA zālēm, kurām tiek piemērota centralizēta atļaujas izsniegšanas procedūra atbilstoši Regulas Nr. 726/2004 3. pantam. Tā arī vaicā, vai šī *AIFA* kompetence ir nesavienojama ar *EMA* pilnvarām farmakovigilances jomā, kādas tās ir paredzētas šīs regulas 25. un 26. pantā.

103. Manuprāt, nav nekādu šaubu, ka uz šiem jautājumiem ir jāsniedz noliedzoša atbilde.

54 Spriedums, 2013. gada 11. aprīlis, *Novartis Pharma* (C-535/11, EU:C:2013:226, 48. punkts).

55 *Conseil d'État* [Valsts padome] (Francija) ir pieņēmusi šo pieeju savā 2017. gada 24. februāra spriedumā Nr. 392459 (FR:CECHR:2017:392459. 20170224, 12.–17. punkts), uz kuru savos apsvērumos ir atsaukusies *Roche Italia*.

56 Kā izriet no lēmuma par prejudiciālu jautājumu uzdošanu, šķiet, ka ar *AIFA* lēmumiem *Avastin* kompensēšana netiek ierobežota tikai ar šiem gadījumiem (it īpaši skat. Lēmuma Nr. 622/2014 2. panta 1. punkta c) apakšpunktu), un Likuma Nr. 648/96 1. panta 4.*bis* punkta pieņemšana acīmredzami atbilda finansiālajai nepieciešamībai (skat. šo secinājumu 26. un 27. punktu). Šādos apstākļos *Novartis Farma*, *Roche Italia*, *SOI-AMOI* un Itālijas valdība ir norādījušas, ka saskaņā ar Itālijas tiesību aktiem ārsti var izrakstīt zāles *off-label* tikai tad, ja pacientu nevar ārstēt, izmantojot zāles, kas tiek lietotas atbilstoši to TA. Šīs pēdējās minētās it īpaši atsaucas uz 3. pantu *decreto-legge n. 23, 17 febbraio 1998, convertito con modificazioni dalla legge n. 94, 8 aprile 1998* (1998. gada 17. februāra Dekrētlikums Nr. 23, kas ar grozījumiem pārveidots par 1998. gada 8. aprīļa Likumu Nr. 94, sauktu par "Di Bella likumu"). Savukārt iesniedzējtiesa ir norādījusi, ka ārsti var izrakstīt zāles *off-label*, ja viņi to uzskata par lietderīgu savu pacientu veselībai, neprecizējot, vai šī situācija nozīmē, ka nepastāv alternatīva terapija, kas ir atļauta un pielāgota attiecīgā pacienta ārstēšanai (skat. šo secinājumu 24. punktu). Gadījumā, ja šī tiesa apstiprinātu, ka tiesību aktos par zāļu izrakstīšanu *off-label* ir paredzēts šāds nosacījums, tai būtu jāizvērtē, vai, kopā lasot šos tiesību aktus un *AIFA* lēmumu, no tiem izriet, ka saskaņā ar Itālijas tiesībām *Avastin* var lietot un *a fortiori* kompensēt vienīgi konkrētu pacientu terapeitisko vajadzību apmierināšanai.

104. Proti, ekskluzīvā kompetence, kas Regulā Nr. 726/2004 ir atzīta *EMA*, attiecas vienīgi uz novērtējumiem, kuri tiek veikti, lai Komisija varētu izsniegt kādu zāļu TA[57]. Taču *AIFA* piešķirtā uzraudzības kompetence nekādi nav saistīta ar šiem novērtējumiem.

105. Šī *AIFA* kompetence neapdraud arī *EMA* pilnvaru farmakovigilances jomā īstenošanu pēc TA izsniegšanas. Kā it īpaši izriet no šīs regulas 25. un 26. panta, *EMA* īsteno farmakovigilances sistēmu, koordinējot darbību ar valsts iestādēm. Likuma Nr. 648/96 1. panta 4.*bis* punkts nekādi neietekmē *EMA* pilnvaras, jo ar to *AIFA* ir piešķirta uzraudzības kompetence, kas papildina to, kuru īsteno *EMA* attiecībā uz zāļu lietošanu *off-label*.

C. Par ceturto jautājumu

106. Ar savu ceturto jautājumu iesniedzējtiesa būtībā jautā Tiesai par *AIFA* lēmumu saderīgumu ar Direktīvas 89/105 1. panta 3. punktu, kurā noteikts, ka nekas šajā direktīvā neļauj laist tirgū zāles, kam nav piešķirta Direktīvas 2001/83 6. panta 1. punktā paredzētā TA.

107. Uz šo jautājumu nav jāsniedz atbilde, jo iepriekš izklāstītā analīze ļauj secināt, ka aptiekas, kuras ir pilnvarotas šajā ziņā saskaņā ar *AIFA* lēmumiem, var piegādāt slimnīcām *Avastin*, kas ir sadalīts un pārsaiņots, pamatojoties uz individuālām receptēm, bez TA.

108. Katrā ziņā man šķiet, ka Direktīvas 89/105 1. panta 3. punkta mērķis ir vienīgi precizēt, ka šī direktīva tiek piemērota, neskarot Savienības tiesisko regulējumu par zāļu laišanu tirgū. Šo tiesību normu nevar interpretēt tādējādi, ka tai kā tādai ir pretrunā valsts tiesiskais regulējums, kurā ir paredzēts, ka, izmantojot valsts veselības apdrošināšanas sistēmu, tiek kompensētas zāles, pat ja prasības, kas izriet no šī tiesiskā regulējuma, nebūtu ievērotas.

V. Secinājumi

109. Ņemot vērā visus iepriekš minētos apsvērumus, iesaku Tiesai uz *Consiglio di Stato* (Valsts padome, Itālija) uzdotajiem prejudiciālajiem jautājumiem atbildēt šādi:

1) Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīvas 2001/83/EK (2001. gada 6. novembris) par Kopienas kodeksu, kas attiecas uz cilvēkiem paredzētām zālēm, kura grozīta ar Eiropas Parlamenta un Padomes Direktīvu 2012/26/ES (2012. gada 25. oktobris), 3. panta 1. punkts neattiecas uz zālēm, kurām ir tirdzniecības atļauja (TA) un attiecībā uz kurām pēc to laišanas tirgū ir veiktas sadalīšanas un pārsaiņošanas darbības, ko ir īstenojušas aptiekas, nemainot šajās zālēs ietilpstošo ārstniecisko vielu.

2) Direktīvas 2001/83 6. panta 1. punkts, lasot to kopsakarā ar Eiropas Parlamenta un Padomes Regulas (EK) Nr. 726/2004 (2004. gada 31. marts), ar ko nosaka cilvēkiem paredzēto un veterināro zāļu reģistrēšanas un uzraudzības Kopienas procedūras un izveido Eiropas Zāļu aģentūru, un kas grozīta ar Eiropas Parlamenta un Padomes Regulu (ES) Nr. 1027/2012 (2012. gada 25. oktobris), 3. panta 1. punktu, nav pretrunā tam, ka tiek piemēroti valsts tiesību akti, ar ko vienīgi nolūkā samazināt veselības apdrošināšanas shēmas budžeta slogu ir atļauts no šīs shēmas kompensēt zāles, kuras tiek lietotas terapeitiskajai indikācijai, kas nav ietverta to TA, lai gan tirgū ir pieejamas zāles, kuru TA ir ietverta šī terapeitiskā indikācija, ja vien pirmās minētās zāles ir laistas tirgū un ražotas atbilstoši šīs regulas un šīs direktīvas tiesību normām.

57 Skat. it īpaši Regulas Nr. 726/2004 5.–9. pantu.

Šajā ziņā darbībām, ar kurām aptiekas, kam šim nolūkam ir likumīga atļauja, sadala un pārsaiņo zāles vairākās individuālās devās, pamatojoties uz individuālām receptēm un nemainot ārstniecisko vielu, un piegādā šīs individuālās devas slimnīcām, kurās tās tiks ievadītas attiecīgajiem pacientiem, nav vajadzīga TA atbilstoši Direktīvas 2001/83 6. panta 1. punktam, lasot to kopsakarā ar Regulas Nr. 724/2006 3. panta 1. punktu.

Saskaņā ar Direktīvas 2001/83 40. panta 2. punkta otro daļu šādām darbībām nav vajadzīga arī ražošanas atļauja atbilstoši šīs direktīvas 40. panta 1. punktam.

3) Ar Direktīvas 2001/83 5. panta 1. punktu dalībvalstij ir atļauts nepiemērot šīs direktīvas tiesību normas zālēm vienīgi gadījumos, kad ārsts pēc savu konkrēto pacientu faktiskas izmeklēšanas, pamatojoties vienīgi uz terapeitiskiem apsvērumiem, uzskata, ka ārstēšana, izmantojot šīs zāles, ir nepieciešama, lai apmierinātu šo pacientu terapeitiskās vajadzības, kas nevar tikt apmierinātas ar nevienām citām zālēm, kurām saskaņā ar minēto direktīvu ir vajadzīgās atļaujas un kuras ir pieejamas valsts tirgū. Tādējādi ar Direktīvas 2001/83 5. panta 1. punktu netiek pieļauts, ka dalībvalsts uz šajā tiesību normā paredzēto iespēju atsaucas vienīgi finansiālu apsvērumu dēļ.

4) Nevienai no Regulas Nr. 726/2004 tiesību normām nav pretrunā tādi valsts tiesību akti, ar ko valsts iestādei ir piešķirta kompetence pieņemt lēmumus zāļu drošuma jomā saistībā ar to lietošanu indikācijām, uz kurām neattiecas to TA.