Sbírka soudních rozhodnutí

STANOVISKO GENERÁLNÍHO ADVOKÁTA
HENRIKA SAUGMANDSGAARDA ØE
přednesené dne 25. července 2018 [1]

Věc C-29/17

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

[žádost o rozhodnutí o předběžné otázce podaná Consiglio di Stato (Státní rada, Itálie)]

„Řízení o předběžné otázce – Léčivé přípravky – Směrnice 2001/83/ES – Rozsah působnosti – Vynětí – Článek 3 bod 1 – Možnost výjimky – Článek 5 odst. 1 – Registrace – Článek 6 odst. 1 – Povolení výroby – Článek 40 odst. 1 a 2 – Nařízení (ES) č. 726/2004 – Registrace udělená podle centralizovaného postupu – Článek 3 odst. 1 – Úhrada vnitrostátním systémem zdravotního pojištění léčivého přípravku užívaného k léčbě, na kterou se nevztahuje jeho registrace léčivého přípravku (mimo RLP)“

I. Úvod

1. Ve své žádosti o rozhodnutí o předběžné otázce se Consiglio di Stato (Státní rada, Itálie) táže Soudního dvora na výklad čl. 3 bodu 1, čl. 5 odst. 1 a čl. 6 odst. 1 směrnice 2001/83/ES [2], článků 3, 25 a 26 ve spojení s přílohou nařízení (ES) č. 726/2004 [3], jakož i čl. 1 odst. 3 směrnice 89/105/EHS [4] .

2. Tato žádost byla předložena v rámci sporu mezi společností Novartis Farma SpA a Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (italská agentura pro léčivé přípravky), jehož předmětem je zákonnost rozhodnutí, kterými agentura zahrnula do seznamu léčivých přípravků hrazených Servizio Sanitario Nazionale (SSN) (národní zdravotní služba, Itálie) léčivý přípravek užívaný pro léčebné indikace, na které se nevztahuje jeho registrace léčivého přípravku (dále jen „RLP“).

1 – Původní jazyk: francouzština.

2 – Směrnice Evropského parlamentu a Rady ze dne 6. listopadu 2001 o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků (Úř. věst. 2001, L 311, s. 67; Zvl. vyd. 13/27, s. 69), ve znění směrnice Evropského parlamentu a Rady 2012/26/EU ze dne 25. října 2012 (Úř. věst. 2012, L 299, s. 1).

3 – Nařízení Evropského parlamentu a Rady ze dne 31. března 2004, kterým se stanoví postupy Společenství pro registraci humánních a veterinárních léčivých přípravků a dozor nad nimi a kterým se zřizuje Evropská agentura pro léčivé přípravky (Úř. věst. 2004, L 136, s. 1; Zvl. vyd. 13/34, s. 229), ve znění nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) č. 1027/2012 ze dne 25. října 2012 (Úř. věst. 2012, L 316, s. 38).

4 – Směrnice Rady ze dne 21. prosince 1988 o průhlednosti opatření upravujících tvorbu cen u humánních léčivých přípravků a jejich začlenění do oblasti působnosti vnitrostátních systémů zdravotního pojištění (Úř. věst. 1989, L 40, s. 8; Zvl. vyd. 05/01, s. 345).

3. Tento léčivý přípravek, Avastin, byl schválen k léčbě některých typů rakoviny. Je rovněž užíván k léčbě rozšířeného onemocnění sítnice, věkem podmíněné makulární degenerace („VPMD“), přestože RLP tohoto léčivého přípravku tuto léčebnou indikaci neuvádí. Toto užití, nazývané „mimo RLP“, předpokládá, že Avastin je vyňat z původní lahvičky a přebalen v dávkování, v úpravě balení a k cestě podání, na které se rovněž nevztahuje jeho RLP.

4. Po předchozích věcech, v nichž byly vydány rozsudky Novartis Pharma [5] a F. Hoffmann-La Roche a další [6], následuje předmětná věc, která již potřetí obrací pozornost Soudního dvora k otázkám plynoucím z užívání Avastinu mimo RLP. Otázky položené předkládajícím soudem se týkají především účtování úhrady tohoto léčivého přípravku užívaného mimo RLP na straně SSN, v souvislosti s požadavky vyplývajícími z farmaceutické právní úpravy Evropské unie týkající se uvádění na trh léčivých přípravků. Předkládající soud se navíc dotazuje Soudního dvora na rozdělení pravomocí mezi vnitrostátní a unijní orgány v oblasti farmakovigilance pro léčivé přípravky podléhající centralizovanému postupu registrace podle nařízení č. 726/2004.

II. Právní rámec

A. Unijní právo

1. Směrnice 2001/83

5. Podle čl. 2 odst. 1 směrnice 2001/83 se tato směrnice „vztahuje na humánní léčivé přípravky určené k uvedení na trh v členských státech, které jsou buď vyrobeny průmyslově nebo metodou zahrnující průmyslový proces“.

6. Článek 3 této směrnice zní takto:

„Tato směrnice se nevztahuje na

1) léčivé přípravky připravené v lékárně podle lékařského předpisu pro jednotlivého pacienta (běžně známý jako individuálně připravený léčivý přípravek);

[…]“

7. Článek 5 odst. 1 předmětné směrnice stanoví že „členský stát může v souladu s platnými právními předpisy a v případě zvláštní potřeby vyjmout z působnosti ustanovení této směrnice léčivé přípravky dodané na vyžádání učiněné v dobré víře a z vlastního podnětu, zhotovené v souladu se zadáním ošetřujícího lékaře pro použití jeho jednotlivými pacienty a na jeho přímou osobní odpovědnost“.

8. Článek 6 odst. 1 téže směrnice stanoví:

„Žádný léčivý přípravek nesmí být uveden na trh v členském státě, aniž by příslušný orgán dotyčného členského státu vydal rozhodnutí o registraci [RLP] v souladu s touto směrnicí nebo aniž by byla udělena registrace v souladu s nařízením [č. 726/2004] […].

5 – Rozsudek ze dne 11. dubna 2013 (C-535/11, EU:C:2013:226).

6 – Rozsudek ze dne 23. ledna 2018 (C-179/16, EU:C:2018:25).

Byla-li léčivému přípravku udělena první [RLP] podle prvního pododstavce, musí být pro jakékoliv další síly, lékové formy, cesty podání a další varianty a pro jakékoliv změny a rozšíření udělena registrace v souladu s prvním pododstavcem nebo musí být zahrnuta do první [RLP]. Všechny tyto [RLP] se, […] považují za součásti téže souhrnné registrace […]“

9. Článek 8 odst. 3 směrnice 2001/83 upřesňuje údaje a dokumenty, které musí být předloženy společně s žádostí o RLP. Především písmeno j) tohoto ustanovení shrnuje charakteristiky přípravku. V souladu se článkem 11 této směrnice tento dokument obsahuje mimo jiné informace o dávce, lékové formě, kvalitativní a kvantitativní údaje o všech složkách, léčebné indikace, informace o dávkování a způsobu podání léčebného přípravku.

10. Článek 40 uvedené směrnice zní takto:

„1. Členské státy přijmou veškerá vhodná opatření, aby výroba léčivých přípravků na jejich území podléhala povolení […].

2. Povolení uvedené v odstavci 1 se vyžaduje jak pro úplnou, tak pro dílčí výrobu a pro různé postupy přebalování, balení nebo úpravy balení.

Toto povolení se však nepožaduje pro přípravu, přebalování, změny v balení nebo pro úpravu balení, pokud jsou tyto postupy prováděny pouze za účelem výdeje lékárníky v lékárnách nebo osobami, kterým bylo v členských státech právními předpisy povoleno takové postupy provádět.“

2. Směrnice 89/105

11. Článek 1 odst. 3 směrnice 89/105 stanoví že „žádné ustanovení této směrnice nedovoluje uvádění na trh hromadně vyráběných léčivých přípravků, pro které nebyla vydána registrace podle čl. 6 odst. 1 směrnice [2001/83]“.

3. Nařízení č. 726/2004

12. Nařízení č. 726/2004 stanoví centralizovaný postup pro registraci léčivých přípravků na úrovni Unie.

13. Článek 3 odst. 1 tohoto nařízení stanoví, že „[ž]ádný léčivý přípravek uvedený v příloze nesmí být uveden na trh v [Unii], pokud [Unie] neudělila registraci [RLP] v souladu s tímto nařízením“. Bod 1 této přílohy obsahuje léčivé prostředky vyvinuté určitými biotechnologickými procesy.

14. Podle čl. 13 odst. 1 téhož nařízení je RLP udělená centralizovaným postupem platná v celé Evropské unii a v každém z členských států zakládá táž práva a povinnosti jako RLP vydaná tímto členským státem na základě článku 6 směrnice 2001/83.

15. Článek 16 odst. 2 nařízení č. 726/2004 stanoví, že držitel RLP vydané centralizovaným postupem neprodleně poskytne Evropské agentuře pro léčivé přípravky (EMA), Evropské komisi a členským státům veškeré nové informace, které by mohly vést ke změně údajů nebo dokumentů uvedených zejména v čl. 8 odst. 3 směrnice 2001/83. Mezi takové informace patří pozitivní i negativní výsledky klinických hodnocení nebo jiných studií při všech indikacích a u všech populačních skupin, ať už jsou součástí registrace či nikoli, a rovněž údaje o takovém použití léčivého přípravku, které není v souladu s podmínkami registrace“.

16. Kromě toho články 21 až 29 tohoto nařízení upravují systém farmakovigilance pro léčivé přípravky schválené na úrovni Unie.

17. Podle čl. 24 odst. 1 uvedeného nařízení zahrnuje tento systém i zřízení a spravování databáze ze strany EMA, ve spolupráci s členskými státy a s Komisí, s cílem shromažďovat informace, které se týkají především „podezření na nežádoucí účinky u lidí, které vznikly v důsledku užití přípravku v souladu s podmínkami registrace i v důsledku užití v rozporu s podmínkami registrace“.

18. V souladu s článkem 25 téhož nařízení „[EMA] ve spolupráci s členskými státy vytvoří standardizované internetové strukturované formuláře pro hlášení podezření na nežádoucí účinky pro zdravotnické pracovníky a pacienty […]“.

19. Článek 26 nařízení č. 726/2004 stanoví, že EMA ve spolupráci s členskými státy a Komisí vytvoří a spravuje evropský webový portál pro léčivé přípravky s cílem šířit informace týkající se léčivých přípravků registrovaných v Unii.

B. Italské právo

20. Článek 1 odst. 4 decreto-legge n. 536, 21 ottobre 1996, convertito senza modificazioni dalla legge n. 648, 23 dicembre 1996 (legislativní nařízení č. 536 ze dne 21. října 1996, změněného bez úpravy na zákon č. 648 ze dne 23. prosince 1996, dále jen „zákon č. 648/96“), stanoví:

„V případě, že neexistuje účinná náhradní terapie, inovativní léčivé přípravky, jejichž prodej je povolený v jiných státech, nikoli však v tuzemsku, dosud neregistrované léčivé přípravky v procesu klinického hodnocení a léčivé přípravky určené a schválené pro jinou léčebnou indikaci, než jaká je uvedena na seznamu sestaveném a průběžně aktualizovaném Commission unica del farmaco [jednotná komise pro léčiva] [dále jen ‚seznam 648‘], mohou být od 1. ledna 1997 v souladu s postupy a kritérii přijatými touto komisí předepisovány a plně hrazeny [SSN] […]“

21. Podle čl. 3 odst. 2 decreto-legge n. 36, 20 marzo 2014, convertito con modificazioni dalla legge n. 79, 16 maggio 2014 (legislativní nařízení č. 36 ze dne 20. března 2014, změněného bez úpravy na zákon č. 79 ze dne 16. května 2014, dále jen „zákon č. 79/2014“), byl článek 1 zákona č. 648/96 doplněn o odstavec 4a, který stanoví:

„I v případě, kdy existuje náhradní terapie v rámci léčivých přípravků schválených na základě hodnocení [AIFA], léčivé přípravky, které mohou být užity pro jinou než povolenou léčebnou indikaci, jsou zapsány na [seznam 648] a jsou hrazeny [SSN] pod podmínkou, že tato indikace je známa a je v souladu s výzkumy vedenými národní a mezinárodní vědeckou lékařskou obcí, a to na základě ekonomických parametrů a parametrů vhodnosti využití. V takovém případě AIFA zajistí vhodné nástroje pro sledování bezpečnosti pacientů a včasné přijetí potřebných úprav.“

III. Spor v původním řízení, předběžné otázky a řízení před Soudním dvorem

22. Jedna společnost skupiny Novartis je držitelem RLP pro biotechnologický léčivý přípravek nazvaný Lucentis, jehož účinnou látkou je ranibizumab. Tato RLP byla udělena na základě centralizovaného postupu upraveného v nařízení č. 726/2004. Vztahuje se na léčbu VPMD. Lucentis má podobu lahvičky o obsahu 0,23 ml léčivého roztoku. Každá lahvička je použitelná k jediné nitrooční injekci o 0,05 ml. Lucentis je hrazený SSN.

23. Společnost Roche vlastní RLP pro jiný biotechnologický léčivý přípravek, Avastin, jehož účinnou látkou je bevacizumab. Tento léčivý přípravek vykazuje oproti léku Lucentis určité strukturální a farmakologické rozdíly. Avastin byl taktéž schválen v rámci centralizovaného postupu, a to pro léčebné indikace v onkologii. Má podobu lahvičky o obsahu 4 ml léčivé látky pro přípravu infuzního roztoku.

24. I přes to, že jeho RLP se na tuto léčebnou indikaci nevztahuje, někteří lékaři předepisují Avastin k léčbě VPMD. Z předkládacího rozhodnutí vyplývá, že italské právo povoluje užití léčivého přípravku mimo RLP v případě, že jej lékař v rámci svobody léčebného postupu, která je součástí jeho povolání, vyhodnotí jako užitečné pro zdraví svého pacienta. V tomto případě musí být Avastin přebalen takovým způsobem, že léčivá látka je vyňata z původní lahvičky a rozdělena do několika jednorázových injekčních stříkaček o obsahu 0,1 ml určených k nitrooční aplikaci.

25. Na základě čl. 1 odst. 4a zákona č. 648/96 a v souladu se stanoviskem Consiglio Superiore di Sanità (Vrchní zdravotnická rada, Itálie) ze dne 15. dubna 2014 přijala AIFA rozhodnutí č. 622 ze dne 24. června 2014 (dále jen „rozhodnutí č. 622/2014“), o zařazení léčivého přípravku „bevacizumab-Avastin“ na seznam 648 (ve kterém jsou vyjmenovány léčivé přípravky hrazené SSN[7]) pro léčbu VPMD[8].

26. Předkládající soud upřesňuje, že rozhodnutí italského zákonodárce povolit takový zápis bylo pravděpodobně motivováno čistě ekonomickými důvody. Podle údajů vrchní zdravotnické rady uvedených ve výše zmíněném stanovisku stojí SSN jedna lahvička Lucentisu 902 eur, kdežto dávka Avastinu nutná k jedné nitrooční injekci stojí 82 eur. Ve výše uvedeném stanovisku této instituce je příprava bevacizumabu k nitroočnímu užití považována za „individuální přípravu sterilního léčivého přípravku“.

27. Článek 2 odst. 1 rozhodnutí č. 622/2014 stanoví:

„K poskytnutí léčivého prostředku bevacizumab-Avastin dochází za následujících podmínek, které pacienta chrání při použití tohoto léčivého přípravku k indikaci, pro níž nebyl registrován:

a) za účelem zajištění sterility musí být balení do dávek k jednorázovému užití léčivého přípravku bevacizumab k nitrooční aplikaci prováděno výlučně v nemocničních lékárnách, které splňují stanovené požadavky, za dodržení pravidel zaručujících správnou přípravu;

b) podávat bevacizumab k nitroočnímu užití je vyhrazeno vysoce specializovaným oftalmologickým pracovištím veřejných nemocnic určených regiony;

c) k podání léčivého přípravku může dojít až poté, co pacient podepíše informovaný souhlas obsahující vědecké důvody společně s příslušnými informacemi, jež se týkají možné náhradní léčby, která je schválená, ale jejíž cena je pro SSN vyšší;

d) zavedení evidence, k níž je připojen formulář s prohlášením o nežádoucích účincích.“

28. Podle článku 3 tohoto rozhodnutí „musí být léčivý přípravek hrazený SSN předepisován uživatelskými službami pro každého pacienta zvlášť prostřednictvím vyplněného formuláře elektronického předpisu [...]“.

29. Článek 4 uvedeného rozhodnutí stanoví, že „AIFA si vyhrazuje přijetí jakéhokoli jiného hodnocení a rozhodnutí za účelem lepší kontroly bezpečnosti pacientů […] na základě analýzy údajů získaných pomocí evidence nebo jakéhokoli jiného dostupného vědeckého důkazu“Státní rada.

7 – Viz bod 21 tohoto stanoviska.

8 – Třebaže předkládající soud znovu nezdůraznil tyto skutkové okolnosti projednávané věci, považuji za užitečné připomenout, jak uvedl Soudní dvůr v rozsudku ze dne 23. ledna 2018, F. Hoffmann-La Roche a další (C-179/16, EU:C:2018:25, body 27 až 29), že používání Avastinu mimo RLP započalo již před tím, než byly uvedeny na trh léčivé přípravky schválené pro léčbu VPMD. AIFA v roce 2007 zapsala Avastin na seznam 648 pro léčbu VPMD podle čl. 1 odst. 4 zákona č. 648/96, vzhledem k tomu, že v té době neexistovala žádná schválená alternativní léčba pro tuto léčebnou indikaci. Poté, co byl v roce 2008 zapsán na seznam Lucentis a jiné léčivé přípravky schválené pro tento účel, AIFA vyloučila úhradu Avastinu pro léčbu VPMD. Vložení odstavce 4a článku 1 do zákona č. 648/96 umožnilo AIFA, aby znovu zapsala Avastin na seznam 648 pro léčbu VPMD i přesto, že na trhu jsou léčivé přípravky, jejichž RLP se vztahuje na tuto léčebnou indikaci.

30. Rozhodnutí č. 622/2014 bylo změněno rozhodnutím č. 79 ze dne 30. ledna 2015 (dále jen „rozhodnutí č. 79/2015“, a společně s rozhodnutím č. 622/2014 dále jen „rozhodnutí AIFA“) co se týká určení osob, které mohou podávat předmětný léčivý přípravek. Mezi ně nyní patří nejen vysoce specializovaná oftalmologická pracoviště veřejných nemocnic určených regiony, ale také všechna vysoce specializovaná nemocniční zařízení takto určená [9].

31. Kromě toho předkládající soud uvádí, že lékárny připravují Avastin k očnímu užití na základě individuálních lékařských předpisů. Tyto předpisy nejsou nicméně individualizovány dle konkrétních osobních potřeb, proto je předmětná příprava prováděna stejně pro každého pacienta, sériovým a opakovaným způsobem [10].

32. Novartis Farma zpochybnila zákonnost rozhodnutí AIFA u Tribunale amministrativo regionale per il Lazio (krajský správní soud Lazio, Itálie). Podle Novartis Farma jsou tato rozhodnutí takového charakteru, že zvýhodňují její konkurenci, tedy Roche Italia, protože výrazně snižují podíl přípravku Lucentis na trhu pro účely léčby VPMD.

33. Tato žaloba byla zamítnuta rozsudkem ze dne 13. ledna 2016. Novartis Farma podala proti tomuto rozsudku odvolání ke Consiglio di Stato (Státní rada).

34. Ve svém odvolání Novartis Farma poukazuje na „nepřímou“ nezákonnost rozhodnutí AIFA, způsobenou tím, že čl. 3 odst. 2 zákona č. 79/2014, kterým byl doplněn čl. 1 odst. 4a zákona č. 648/96, jenž představuje právní základ těchto rozhodnutí, je údajně v rozporu s právem Unie, protože umožňuje zapsat na seznam 648 léčivé přípravky používané pro léčebné indikace, na něž se jejich RLP nevztahuje, třebaže pro tyto indikace existují schválené léčivé přípravky.

35. Novartis Farma tvrdí, že toto ustanovení porušuje čl. 6 odst. 1 směrnice 2001/83, podle něhož musí být pro jakékoli úpravy, především léčebných indikací, dávkování, cesty podání nebo úpravy balení léčivého přípravku, udělena nová RLP nebo upravena stávající RLP. Od tohoto ustanovení se lze odchýlit jen na základě čl. 3 bodu 1 nebo čl. 5 odst. 1 směrnice 2001/83, které se však v projednávané věci neuplatní. Porušení čl. 6 odst. 1 této směrnice by zároveň znamenalo porušení čl. 1 odst. 3 směrnice 89/105.

36. Novartis Farma navíc uvádí, že tím, že čl. 3 odst. 2 zákona č. 79/2014 uděluje AIFA pravomoc kontrolovat užívání léčivých přípravků mimo RLP, zasahuje do pravomocí svěřených EMA v oblasti povolování prodeje léčivých přípravků a farmakovigilance nařízením č. 726/2004.

37. AIFA svoji obhajobu staví především na tom, že příprava Avastinu k očnímu užití není průmyslové povahy. Výsledný léčivý přípravek proto nespadá do oblasti působnosti směrnice 2001/83 a představuje „individuálně připravený léčivý přípravek“ ve smyslu jejího čl. 3 bodu 1. Mimoto by Italská republika mohla uplatnit možnost odchýlit se od ustanovení této směrnice podle jejího čl. 5 odst. 1. V každém případě je AIFA zaprvé toho názoru, že spor v původním řízení se netýká uvedení léčivého přípravku na trh, ale týká se pouze jeho užití mimo RLP. Zadruhé čl. 40 odst. 2 druhý pododstavec uvedené směrnice podle ní umožňuje, aby předmětné operace byly prováděny bez povolení výroby. Kromě toho kontrolní pravomoci svěřené AIFA nijak nezasahují do pravomocí EMA.

9 – Jak vyplývá ze spisu předloženého Soudnímu dvoru, rozhodnutí č. 79/2015 bylo rovněž změněno, a to rozhodnutím č. 799 ze dne 28. dubna 2017 (dále jen „rozhodnutí č. 799/2017“), co se týče určení osob, které mohou přebalovat Avastin do dávek k jednomu použití. Přebalování již nemusí probíhat pouze v nemocničních lékárnách, ale může k němu docházet ve všech lékárnách, a to i v těch veřejných, které splňují stanovené požadavky. AIFA přijala toto rozhodnutí poté, co byl vydán rozsudek ze dne 9. ledna 2017, založený do spisu v projednávané věci, kterým Consiglio di Stato (Státní rada) zrušila čl. 2 odst. 1 písm. a) rozhodnutí č. 622/2014, který tuto činnost svěřoval výhradně nemocničním lékárnám. Roche Italia SpAproti tomuto rozsudku údajně podala námitku.

10 – Tyto okolnosti jsou zřejmé ze znění druhé předběžné otázky.

38. Za těchto okolností se Consiglio di Stato (státní rada) rozhodla přerušit řízení a položit Soudnímu dvoru následující předběžné otázky:

„1) Brání ustanovení směrnice [2001/83], a zejména články 5 a 6, ve spojení s druhým bodem odůvodnění [této] směrnice použití vnitrostátního zákona [...], který za účelem omezení výdajů podporuje prostřednictvím zápisu na seznam léčivých přípravků hrazených [SSN] používání léčivého přípravku mimo léčebnou indikaci povolenou ve vztahu ke všem pacientům, bez ohledu na jakékoli uvážení léčebných potřeb každého pacienta a bez ohledu na existenci a dostupnost na trhu léčivých přípravků registrovaných pro konkrétní léčebnou indikaci?

2) Použije se čl. 3 bod 1 směrnice [2001/83] [...] v případě, kdy je příprava farmaceutického výrobku, byť je prováděna v lékárně na základě lékařského předpisu určeného pro určitého pacienta, nicméně je prováděna sériově, stejným způsobem a opakovaně, bez ohledu na konkrétní potřeby dotyčného pacienta, a přípravek je vydán nemocničnímu zařízení, a nikoli pacientovi (vzhledem k tomu, že léčivý přípravek je klasifikován ve třídě H-OSP [lék používaný výhradně v nemocnicích]) a je používán rovněž v jiném zařízení než v tom, ve kterém byl zabalen?

3) Brání ustanovení nařízení [č. 726/2004], a zejména články 3, 25 a 26, jakož i příloha, které přiznávají [EMA] výlučnou pravomoc posoudit kvalitu, bezpečnost a účinnost léčivých přípravků, jejichž léčebnou indikací je léčba onkologických onemocnění, jak v rámci postupu vydávání [RLP] (povinný centralizovaný postup), tak pro účely sledování a koordinace činností souvisejících s farmakovigilancí, následujících po uvedení léku na trh, použití vnitrostátního zákona, který vyhrazuje národnímu regulačnímu orgánu (AIFA) pravomoc přijímat rozhodnutí v oblasti bezpečnosti léčivých přípravků ve vztahu k jejich používání mimo RLP, ke kterému dochází, a jejichž registrace spadá do výlučné pravomoci [Komise] na základě technického a vědeckého posouzení EMA?

4) Brání ustanovení směrnice [89/105], a zejména její čl. 1 odst. 3, použití vnitrostátního zákona, který umožňuje členskému státu, aby v rámci vlastních rozhodnutí týkajících se hrazení nákladů vynaložených pojištěncem na zdravotní péči stanovil úhradu nákladů na léčivý přípravek užívaný mimo rámec léčebných indikací stanovených v [RLP] vydané [Komisí] nebo specializovanou evropskou agenturou po skončení centralizovaného hodnotícího postupu, aniž by byly splněny podmínky stanovené v článcích 3 a 5 směrnice [2001/83]?“

39. Vyjádření předložily Novartis Farma, Roche Italia, la Società Oftamologica Italiana (SOI) – Associazione Medici Oculisti Italiani (AMOI) (SOI-AMOI), la Regione Emilia-Romagna (region Emilia-Romagna, Itálie), la Regione Veneto (region Veneto, Itálie), Irsko, italská, řecká, polská, finská a švédská vláda, jakož i Evropská komise.

40. Jednání dne 26. dubna 2018 se zúčastnily Novartis Farma, Roche Italia, SOI-AMOI, regiony Emilia-Romagna a Veneto, italská a polská vláda a Evropská komise.

IV. Analýza

A. K první a druhé otázce

1. Úvodní poznámky

41. Podstatou první otázky Consiglio di Stato (Státní rada) je, zda farmaceutická právní úprava Unie brání vnitrostátním právním ustanovením, jako je čl. 1 odst. 4a zákona č. 648/96, který umožňuje úhradu léčivých přípravků užívaných pro léčebné indikace mimo RLP za jediným účelem snížit výdaje vnitrostátního systému zdravotního pojištění, třebaže existují léčivé přípravky, jejichž RLP se na tyto indikace vztahuje. Podle tohoto soudu taková možnost úhrady podporuje používání léčiv mimo RLP bez ohledu na léčebné potřeby každého jednotlivého pacienta.

42. První aspekt této otázky se týká souladu takového ustanovení s čl. 6 odst. 1 směrnice 2001/83. Ten podmiňuje uvedení na trh léčivých přípravků v členských státech předchozím udělením RLP. Pokud léčivý přípravek získal první RLP, pak jakékoli doplnění nebo změna týkající se především dávkování, cesty podání, úpravy balení a léčebných indikací musí být předmětem nové RLP nebo musí být zahrnuto do první RLP [11].

43. Pokud je takové ustanovení, jako je čl. 1 odst. 4a zákona č. 648/96, neslučitelné s požadavky vyplývajícími z čl. 6 odst. 1 směrnice 2001/83, zabývá se předkládající soud ve druhém aspektu své první otázky tím, zda čl. 5 odst. 1 této směrnice umožňuje členskému státu odchýlit se od těchto požadavků v situaci, jaká nastala ve věci v původním řízení.

44. Tento soud má za to, že nesoulad čl. 1 odst. 4a zákona č. 648/96 se směrnicí 2001/83 má za následek nezákonnost rozhodnutí, kterými AIFA na základě tohoto ustanovení zapsala Avastin na seznam hrazených léčivých přípravků k léčbě VPMD s upřesněním podmínek, za jakých může být tento léčivý přípravek přebalen a podáván pacientům.

45. V tomto ohledu je nutné zdůraznit, že podle čl. 168 odst. 7 SFEU organizace a řízení zdravotnictví, jakož i rozdělování na ně vyčleněných zdrojů, spadají do pravomoci členských států. Tato vnitrostátní pravomoc je potvrzena v čl. 4 odst. 3 směrnice 2001/83 a v čl. 1 druhém odstavci nařízení č. 726/2004, podle nichž ustanovení těchto nástrojů „neovlivňují pravomoci orgánů členských států v otázce stanovení cen léčivých přípravků či jejich zařazení do vnitrostátního systému zdravotního pojištění na základě zdravotních, hospodářských a sociálních podmínek“.

46. Jak vyplývá z judikatury, členské státy mají nadále pravomoc upravovat, mimo hrazení léčivých přípravků v zájmu udržení finanční rovnováhy svých systémů zdravotního pojištění [12], i podmínky, za kterých lékaři mohou předepisovat léčivé přípravky [13]. Je tedy pouze na členských státech, aby pro lékaře případně stanovily rámec pro výkon jejich svobody léčebného postupu [14].

11 – I když to čl. 6 odst. 1 směrnice 2001/83 výslovně neuvádí, jakákoli úprava týkající se léčebných indikací musí být považována za „změnu“ ve smyslu tohoto ustanovení, což dokazuje i bod 2 písm. a) přílohy II nařízení (ES) č. 1234/2008 Komise ze dne 24. listopadu 2008 týkající se přezkumu úpravy podmínek [RLP] humánních léčivých přípravků a veterinárních léčivých přípravků (Úř. věst. 2008, L 334, s. 7).

12 – V tomto smyslu viz rozsudky ze dne 2. dubna 2009, A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite a další (C-352/07 až C-356/07, C-365/07 až C-367/07 a C-400/07, EU:C:2009:217, bod 19), ze dne 22. dubna 2010, Association of British Pharmaceutical Industry (C-62/09, EU:C:2010:219, bod 36), a ze dne 29. března 2012, Komise v. Polsko (C-185/10, EU:C:2012:181, bod 47).

13 – V tomto smyslu viz rozsudek ze dne 23. ledna 2018, F. Hoffmann-La Roche a další (C-179/16, EU:C:2018:25, bod 59). Viz také rozsudek ze dne 11. června 2015, Laboratoires CTRS v. Komise (T-425/14, nepublikovaný, EU:T:2015:373, bod 79).

14 – V bodě 56 rozsudku ze dne 23. ledna 2018, F. Hoffmann-La Roche a další (C-179/16, EU:C:2018:25), Soudní dvůr rozhodl, že lékař může předepsat léčivý přípravek mimo RLP v případech, na něž se vztahuje možnost vyloučit působnost směrnice 2001/83 uvedená v jejím čl. 5 odst. 1. Tento bod nesmí být chápán jako omezení svobody léčebného postupu lékaře předepsat takový léčivý přípravek pouze v těchto výjimečných případech. Znamená podle mého názoru pouze to, že i v případě, že je lék uveden na trh nebo vyroben v rozporu s požadavky vyplývajícími ze směrnice 2001/83, členský stát může za určitých zvláštních okolností vyjmout tento léčivý přípravek z působnosti předmětné směrnice, aby lékaři zajistil výkon svobody léčebného postupu v zájmu jeho pacientů (viz bod 90 a násl. tohoto stanoviska).

47. Soudní dvůr nicméně opakovaně rozhodl, že členské státy musí při výkonu této pravomocí dodržovat unijní právo [15]. Podle mého názoru z toho vyplývá, že unijní právo nebrání úhradě léčivého přípravku mimo RLP systémem zdravotního pojištění členských států, ovšem pod podmínkou, že tento léčivý přípravek bude uveden na trh a vyroben za dodržení farmaceutické právní úpravy Unie. Pouze v případě, že by byla tato právní úprava zbavena svého užitečného účinku, nemohl by členský stát podporovat, prostřednictvím politiky proplácení léčivých přípravků, uvádění na trh nebo výrobu léčivých přípravků bez registrací požadovaných podle uvedené právní úpravy.

48. Článek 1 odst. 4a zákona č. 648/96 tím, že přiznává AIFA oprávnění umožnit proplácení léčivých přípravků používaných mimo RLP ze strany SSN i v případech, kdy existují povolené náhradní léčivé přípravky, není jako takový v rozporu s právem Unie – nezávisle na tom, zda je takovéto proplácení vnímáno, či nikoli, jako pobídka k předepisování těchto léčivých přípravků [16]. Proplácení však musí být omezeno pouze na léčivé přípravky vyrobené a uvedené na trh v souladu s farmaceutickou právní úpravou Unie.

49. Vzhledem k těmto úvahám je k tomu, aby mohla být předkládajícímu soudu dána užitečná odpověď [17], nutné mu poskytnout skutečnosti, které mu umožní určit, zda se rozhodnutí, jejichž zákonnost je předmětem sporu v původním řízení a na základě nichž AIFA vykonávala své právo zakotvené v čl. 1 odst. 4a zákona č. 648/96, týkají takových léčivých přípravků. K tomu připomínám, že rozhodnutí AIFA se týkají léčivých přípravků, které vznikly tak, že lahvičky Avastinu byly v lékárnách za dodržení podmínek stanovených těmito rozhodnutími přebaleny do několika injekčních stříkaček obsahujících pouze dávku nezbytnou k jednomu vnitroočnímu vstřiku, přičemž tyto injekční stříkačky jsou dodávány nemocničním zařízením, kde je jejich obsah aplikován pacientům.

50. K tomuto posouzení je v první řadě nutné prošetřit, zda léčivé přípravky spadají do oblasti působnosti směrnice 2001/83 (bod 2). Tato problematika je také předmětem druhé otázky položené předkládajícím soudem. Za předpokladu, že se tato směrnice na předmětné léčivé přípravky skutečně použije, bude v druhé řadě nutné upřesnit obsah požadavků, které směrnice klade na uvedení na trh a výrobu léčivých přípravků v takové situaci, jaká je ve věci v původním řízení (bod 3). V případě, že by tyto požadavky byly v projednávané věci porušeny, bylo by zatřetí nutné přezkoumat, zda dotčený členský stát není nicméně oprávněný se od nich odchýlit podle čl. 5 odst. 1 uvedené směrnice (bod 4).

51. Rozsudek Novartis Pharma [18] již do velké míry poskytl argumentaci umožňující odpovědět na tyto otázky. Skutkové okolnosti věci, která byla rozhodnuta tímto rozsudkem, se nicméně liší od sporu v původním řízení v tom, že tato věc se týkala přebalování Avastinu společností, která výsledné jednotlivé dávky následně dodávala do lékáren, jež si je objednaly. Především vzhledem k tomu, že přebalování nebylo prováděno lékárnou, byla použitelnost čl. 3 bodu 1 směrnice 2001/83 od samého počátku vyloučena, a Soudní dvůr se tudíž tímto aspektem nezabýval. Toto ustanovení se totiž skutečně vztahuje pouze na léčivé přípravky připravené v lékárně na základě lékařského předpisu pro určitého nemocného, známé pod pojmem „individuálně připravený léčivý přípravek“. Naproti tomu situace v projednávané věci se týká přebalování Avastinu lékárnami za účelem jeho dodání do nemocnic.

15 – Viz především rozsudky ze dne 2. dubna 2009, A. Menarini Indusrie Farmaceutiche Riunite a další (C-352/207 až C-356/07, C-365/07 až C-367/07 a C-400/07 EU:C:2009:2017, bod 20), a ze dne 29. března 2012, Komise v. Polsko (C-185/10, EU:C:2012:181, bod 47).

16 – Region Emilia-Romagna, region Veneto, SOI-AMOI stejně jako italská a polská vláda zpochybňují tvrzení vyplývající z formulace první předběžné otázky, podle kterého čl. 1 odst. 4a zákona č. 648/96 údajně nabádá lékaře k předepisování léčivých přípravků mimo RLP. Podle nich toto ustanovení pouze zajišťuje svobodu léčebného postupu lékařům. V tomto ohledu musím každopádně poznamenat, že Soudní dvůr ve svém rozsudku ze dne 22. dubna 2010, Association of the British Pharmaceutical Industry (C-62/09, EU:C:2010:219, body 32 až 37), rozhodl, že za dodržování unijní farmaceutické právní úpravy mohou vnitrostátní orgány odpovědné za veřejné zdraví upravovat spotřebu léčivých přípravků v zájmu zachování finanční rovnováhy svých systémů zdravotního pojištění případně i prostřednictvím systému finančních pobídek k předepisování, pokud se tento systém zakládá na objektivních kritériích a dodržuje zásadu nediskriminace mezi vnitrostátními léčivými přípravky a přípravky pocházejícími z ostatních členských států.

17 – V rámci postupu upraveného v článku 267 SFEU přísluší Soudnímu dvoru poskytnout vnitrostátnímu soudu užitečnou odpověď, která mu umožní rozhodnout spor, jenž mu byl předložen, přičemž v případě potřeby může přeformulovat otázky, které jsou mu položeny [viz především rozsudek ze dne 22. února 2018, SAKSA (C-185/17, EU:C:2018:108, bod 28 a citovaná judikatura)].

18 – Rozsudek ze dne 11. dubna 2013 (C-535/11, EU:C:2013:226).

2. K zahrnutí Avastinu připravovanému za účelem léčby VPMD do oblasti působnosti směrnice 2001/83

52. Druhou otázkou chce předkládající soud zjistit, zda je takový léčivý přípravek jako ten, který vznikl rozdělením a přebalením Avastinu, provedeným v souladu s rozhodnutími AIFA, za účelem jeho užití v oftalmologii, vyňatý z působnosti směrnice 2001/83 podle jejího čl. 3 bodu 1.

53. Předkládající soud se především táže na to, zda pojem „individuálně připravený léčivý přípravek" ve smyslu tohoto ustanovení zahrnuje takový léčivý přípravek, pokud předmětné operace, třebaže k nim dochází v lékárnách na základě individuálních lékařských předpisů, jsou uskutečňovány sériově se stejným dávkováním pro každého pacienta. V tomto kontextu se také táže Soudního dvora na vliv té skutečnosti, že léčivý přípravek je podáván v jiném zařízení než v tom, kde byly tyto postupy provedeny.

54. Kromě toho, přestože tuto problematiku druhá předběžná otázka výslovně nezmiňuje, region Veneto, SOI-AMOI a řecká vláda zastávají názor, že rozdělení a přebalení Avastinu za účelem léčby VPMD nemají průmyslovou povahu. V důsledku toho je výsledný výrobek, který je sice v každém případě vyňat z působnosti směrnice 2001/83 dle jejího čl. 3 bodu 1, ale nespadá do její působnosti ani na základě pozitivní definice vymezené v čl. 2 odst. 1 [19].

55. Předem zdůrazňuji, že v případě kladné odpovědi na druhou otázku položenou předkládajícím soudem, by tento výrobek nepodléhal nejen požadavkům týkajícím se uvedení na trh a výroby, ale ani všem ostatním požadavkům vyplývajícím z této směrnice, včetně těch, které se týkají farmakovigilance. Ustanovení hlavy II směrnice 2001/83, mezi něž patří články 2 a 3, totiž vymezují oblast působnosti této směrnice jako celku.

56. Dle mého názoru závisí odpověď na tuto otázku zaprvé na tom, zda výrobek, který vznikl vynětím Avastinu z jeho původní lahvičky a jeho naplněním do několika injekčních stříkaček k jednorázovému použití v oftalmologii má, či nemá být považován, pro účely použití této směrnice, za léčivý přípravek odlišný od léčivého přípravku Avastin vyrobeného skupinou Roche, na nějž se vztahuje RLP pro léčebné indikace v onkologii [20].

57. V tomto ohledu připomínám, že příprava Avastinu pro léčbu VPMD předpokládá úpravy týkající se dávkování, balení a cesty podání tohoto léčivého přípravku. Předkládací rozhodnutí ani soudní spis předložený Soudnímu dvoru naproti tomu neuvádí, že by se tato příprava dotýkala samotné léčivé látky. Naopak rozhodnutí AIFA se omezují pouze na to, že povolují přebalení Avastinu do jednotlivých dávek, a to za podmínek zajišťujících sterilitu [21].

58. Za těchto podmínek již lze vyvodit ze závěrů rozsudku Novartis Pharma [22], že léčivý přípravek takto přebalený nelze pro účely použití směrnice 2001/83 považovat za výrobek odlišný od léčivého přípravku Avastin [23].

19 – Soudní dvůr upřesnil v rozsudku ze dne 16. července 2015, Abcur (C-544/13 a C-545/13, EU:C:2015:481, bod 39), a opětovně zdůraznil v rozsudku ze dne 26. října 2016, Hecht-Pharma (C-276/15, EU:C:2016:801, bod 29), že k tomu, aby se na léčivý přípravek vztahovala směrnice 2001/83, musí splňovat podmínky stanovené v čl. 2 odst. 1 této směrnice a nesmí se na něj vztahovat některá z výjimek, které jsou výslovně stanoveny v článku 3 uvedené směrnice.

20 – Je nesporné, že léčivý přípravek Avastin je biotechnologickým léčivým přípravkem uvedeným v bodě 1 přílohy nařízení č. 726/2004. Tento léčivý přípravek byl uveden na trh poté, co bylo obdrženo RLP v souladu s čl. 3 odst. 1 tohoto nařízení. Není sporné ani to, že Avastin spadá do působnosti směrnice 2001/83 jakožto průmyslově vyráběný léčivý prostředek, určený k uvádění na trh v členských státech a nespadající pod některou z výjimek obsažených v článku 3 této směrnice.

21 – Viz bod 27 tohoto stanoviska.

22 – Rozsudek ze dne 11. dubna 2013 (C-535/11, EU:C:2013:226, body 40 až 42).

23 – Rozhodnutí AIFA patrně také odrážejí toto hledisko v tom, že zanesla léčivý přípravek „bevacizumab-Avastin" na seznam 648.

59. Soudní dvůr v tomto rozsudku přezkoumal, zda činnosti společnosti, které spočívaly v rozdělení a přebalení obsahu lahviček Avastinu do injekčních stříkaček obsahujících pouze dávku stanovenou lékařským předpisem pro nitrooční injekci a v dodání těchto injekčních stříkaček do lékáren na základě objednávky, vyžadovaly udělení RLP této společnosti. Pokud tyto operace nemění léčivý výrobek a jsou prováděny pouze na základě individuálních lékařských předpisů, pak podle Soudního dvora nelze tyto činnosti pokládat za nové uvedení na trh léčivého přípravku uvedeného v bodě 1 přílohy nařízení č. 726/2004, proto není vyžadována RLP. Soudní dvůr uložil vnitrostátnímu soudu, aby ověřil splnění těchto podmínek [24] vzhledem k tomu, že tento soud vycházel ve svém předkládacím rozhodnutí z předpokladu, že rozdělení a přebalení Avastinu nemění jeho složení [25].

60. Tento přístup byl podle mého názoru veden myšlenkou, že pokud tím není léčivá látka sama o sobě dotčena, změny v dávkování, balení a cestě podání Avastinu za účelem jeho použití mimo RLP nevedou k vytvoření odlišného léčivého přípravku z pohledu použití farmaceutické právní úpravy Unie [26].

61. Domnívám se, že pokud přebalení léčivého přípravku spadajícího do působnosti směrnice 2001/83 do několika jednotlivých dávek nezpůsobuje změnu léčivé látky, vztahuje se tato směrnice i na takto přebalený léčivý přípravek. V důsledku toho tento léčivý přípravek nadále spadá mimo jiné i do systému framakovigilance upraveného uvedenou směrnicí [27].

62. Jak totiž vyplývá ze znění článků 2 a 3 směrnice 2001/83, její použitelnost se určí nikoli na základě každého postupu, kterému je léčivý přípravek podroben, ale na základě každého léčivého přípravku jako takového. Jak uvedlo Irsko, jestliže léčivý přípravek spadá do působnosti uvedené směrnice, pak se i všechny postupy, kterým je podroben – mezi jiným počáteční výroba, uvedení na trh a případně též následné rozdělení a přebalení – řídí touto směrnicí.

63. V tomto směru bod 35 odůvodnění směrnice 2001/83 uvádí, že cílem směrnice je zajistit kontrolu celého distribučního řetězce léčivých přípravků od jejich výroby až k výdeji veřejnosti (s tím, že povinnosti týkající se farmakovigilance se uplatní po tomto výdeji veřejnosti). Tento cíl by byl podkopán, pokud by zásah lékárny, spočívající v úpravě dávkování a balení léčivého přípravku s cílem umožnit jeho podání pacientům – jak v rámci použití mimo RLP, tak v rámci léčby pokryté RLP tohoto léčivého prostředku [28] – měl za následek přerušení tohoto kontrolního řetězce.

64. Platilo by to i tehdy, kdy by operace spočívající v rozdělování a přebalování dotčeného léčivého přípravku, posuzované odděleně, nevykazovaly průmyslovou povahu a byly uskutečňovány lékárnami na základě individuálních předpisů.

24 – Tento soud, konkrétně Landgericht Hamburk (zemský soud v Hamburku, Německo), usoudil, že předmětné operace mění výrobek, jestliže nejsou v souladu s RLP vydanou pro Avastin [rozsudek ze dne 14. ledna 2014 (416 HKO 78/11), bod 117]. Tento rozsudek byl v tomto bodě zrušen v řízení o odvolání u Oberlandesgericht Hamburg (vrchní zemský soud v Hamburku, Německo) [rozsudek ze dne 18. prosince 2015 (3 U 43/14), bod 210]. Odvolací soud rozhodl, že podmínka týkající se neexistence změny léčivého přípravku, uvedená v rozsudku ze dne 11. dubna 2013, Novartis Pharma (C-535/11, EU:C:2013:226, body 40 až 42), vyžaduje pouze to, aby složení léčivého přípravku zůstalo nezměněno.

25 – Rozsudek ze dne 11. dubna 2013, Novartis Pharma (C-535/11, EU:C:2013:226, body 28 a 41).

26 – Ve stejném smyslu Soudní dvůr v rozsudku ze dne 23. ledna 2018, F. Hoffmann-La Roche a další (C-179/16, EU:C:2018:25, body 55 a 58), posoudil předmětnou situaci tak, že se jedná o přebalení Avastinu s cílem umožnit jeho nitrooční injekční aplikaci. Nekvalifikoval výrobek vzniklý tímto přebalením jako nový léčivý přípravek, odlišný od toho, který již má RLP.

27 – Podle čl. 16 odst. 2 a čl. 24 odst. 1 nařízení č. 726/2004, jakož i podle čl. 23 odst. 2 druhého pododstavce a čl. 101 odst. 1 směrnice 2001/83 se povinnosti týkající se farmakovigilance, uložené držitelům RLP, EMA a vnitrostátním orgánům na úseku zdravotnictví, vztahují i na používání mimo RLP těch léčivých přípravků, jež spadají do působnosti těchto nástrojů.

28 – K tomu region Emilia-Romagna poznamenal při jednání, že velká část léčivých přípravků, jejichž podání je vyhrazeno nemocnicím, včetně Avastinu při jeho použití v onkologii, musí být připravena v lékárně za účelem úpravy dávkování pro každého pacienta.

65. Naproti tomu je tato okolnost způsobilá ovlivnit obsah požadavků, které směrnice 2001/83 klade na tyto operace a dodání takto přebaleného léčivého přípravku nemocnicím. Bude tedy relevantní pro určení, zda musí lékárny disponovat zaprvé povolením výroby podle čl. 40 odst. 1 této směrnice, aby mohly přebalit lahvičku Avastinu do několika injekčních stříkaček k jednorázovému použití, a zadruhé RLP podle čl. 6 odst. 1 uvedené směrnice, za účelem dodání těchto injekčních stříkaček nemocnicím [29].

66. V tomto ohledu již nyní uvádím, že čl. 40 odst. 2 druhý pododstavec směrnice 2001/83 stanoví, že povolení výroby se nepožaduje pro přípravu, přebalování, změny v balení nebo pro úpravu balení, pokud jsou tyto postupy prováděny pouze za účelem výdeje lékárníky v lékárnách nebo osobami, kterým bylo v členských státech právními předpisy povoleno takové postupy provádět. Tato zvláštní výjimka by byla zbavena užitečného účinku, pokud by skutečnost, že lékárna rozděluje a přebaluje léčivý přípravek na základě individuálních předpisů, měla za následek vynětí tohoto léčivého přípravku z působnosti této směrnice – a pokud by tím bez dalšího vyloučila tyto postupy z dosahu pravidla, dle kterého povolení výroby je v zásadě požadováno.

67. Pro úplnost dodávám, že naproti tomu v případě, kdy by lékárny prováděly s existujícím léčivým přípravkem opatřeným RLP operace, jež by měnily jeho léčivou látku [30], by takto vzniklý výrobek musel být považován za nový léčivý přípravek pro účely použití farmaceutické právní úpravy Unie. Pak by bylo třeba ověřit, zda tento výrobek spadá, či nikoli, do působnosti směrnice 2001/83, a zejména zda je z ní vyňat dle čl. 3 bodu 1 této směrnice.

68. V rozsudku Abcur [31] Soudní dvůr rozhodl, že použití tohoto ustanovení vyžaduje pouze splnění podmínek, jež jsou v něm výslovně uvedeny. Taktéž upřesnil, že podmínka, podle níž musí lékárna připravit předmětný léčivý přípravek „na základě lékařského předpisu určeného konkrétnímu nemocnému“ předpokládá, že daný předpis byl vydán před touto přípravou. Uvedená příprava tedy musí být uskutečněna zvlášť pro předem určeného nemocného.

69. Soudní dvůr však nepožadoval, aby lékařské předpisy byly individualizovány pro každého pacienta podle jeho konkrétních léčebných potřeb. Proto není okolnost, podle které je všem pacientům předepisována stejná dávka v souladu se standardizovaným lékařským protokolem, překážkou použití čl. 3 odst. 1 směrnice 2001/83 [32]. Význam nemá ani to, zda dotčený léčivý přípravek je, či není, podáván v odlišném zařízení než v lékárně, která tento léčivý přípravek připravila, protože takovou podmínku toto ustanovení neobsahuje.

3. K požadavkům v oblasti uvádění na trh a výroby

a) K nutnosti RLP

70. Z předkládacího rozhodnutí vyplývá, že lékárny, které přebalují lahvičky Avastinu do jednotlivých injekčních stříkaček a dodávají je do nemocnic, nedisponují RLP za tímto účelem. Na léčbu VPMD, stejně jako na dávkování, cestu podání a úpravu balení požadované pro tuto léčebnou indikaci se tedy nevztahuje ani RLP pro Avastin, kterou vlastní jedna společnost skupiny Roche, ani nové RLP, který by byly vydány lékárnám.

29 – Viz bod 70 a násl. tohoto stanoviska.

30 – Tato hypotéza zahrnuje i případ, kdy by lékárna vyjímala z obalu léčivé přípravky spadající do působnosti směrnice 2001/83 s cílem extrahovat z něj účinné látky a vytvořit z nich léčivý přípravek odlišný z hlediska jeho složení.

31 – Rozsudek ze dne 16. července 2015 (C-544/13 a C-545/13, EU:C:2015:481, body 55 a 71).

32 – Jak vyplývá z bodu 42 rozsudku ze dne 16. července 2015, Abcur (C-544/13 a C-545/13, EU:C:2015:481), před vnitrostátním soudem se uvádělo, že jeden z dotčených léčivých přípravků byl vyráběn standardizovaným způsobem. Soudní dvůr nedospěl k závěru, že by tato skutečnost jako taková bránila použití čl. 3 bodu 1 směrnice 2001/83.

71. Jak jsem vysvětlil výše, Soudní dvůr již rozhodl v rozsudku Novartis Pharma [33], že společnost může rozdělit a přebalit obsah lahviček Avastinu a dodávat lékárnám takto vzniklé injekční stříkačky k jednorázovému použití bez předchozího udělení RLP pod podmínkou, že rozdělení a přebalení zaprvé nevedou ke změně léčivého výrobku a zadruhé jsou prováděny na základě individuálních předpisů.

72. Jeví se, že první z podmínek uvedených v tomto rozsudku, která již byla posouzena výše, je v projednávaném případě splněna [34]. Druhá z nich je splněna tehdy, jestliže je dotčený léčivý přípravek připraven pouze na základě individuálních lékařských předpisů, přičemž se nevyžaduje, aby každý z těchto předpisů navíc stanovil individualizované dávkování. Soudní dvůr totiž neshledal, že skutečnost, že dotyčná společnost ve věci, ve které byl vydán uvedený rozsudek, vyráběla sériově standardizované dávky Avastinu pro oční užití, brání splnění této podmínky.

73. Řešení zvolené Soudním dvorem spočívalo spíše na úvaze, že rozdělování a přebalování léčivého přípravku na základě lékařských předpisů navazují na uvádění na trh a odpovídají úkonům, které bez zásahu dotyčné společnosti „mohou nebo by mohli v rámci své odpovědnosti vykonávat předepisující lékaři, či dokonce samotné lékárny ve svých prodejnách nebo také v nemocničních zařízeních“ [35]. Jinak řečeno, tyto činnosti nejsou z logiky věci uváděním na trh ve vztahu k neurčenému počtu osob, ale vydáváním jednotlivým pacientům předem určeným ošetřujícím lékařem. V tomto případě rozdělování a přebalování Avastinu musí být právě podle rozhodnutí AIFA prováděno nemocničními lékárnami [36].

74. V důsledku toho činnost lékáren oprávněných k tomuto účelu rozhodnutími AIFA spočívající v rozdělování a přebalování lahviček Avastinu na základě individuálních lékařských předpisů, aniž tím je dotčena léčivá látka, a v následném dodávání jednotlivých dávek vytvořených těmito činnostmi nemocnicím, které je podají pacientům, nevyžaduje vydání RLP.

75. Jak zdůraznil Soudní dvůr v rozsudku Novartis Pharma [37], Avastin tak, jak je připravován za účelem léčby VPMD, se nadále řídí ustanoveními směrnice 2001/83, zejména pokud jde o jeho výrobu. V tomto smyslu je třeba ověřit, zda rozdělování a přebalování Avastinu vyžaduje povolení výroby podle čl. 40 odst. 1 této směrnice. Třebaže předkládající soud nezmínil toto ustanovení ve svých otázkách, jeví se toto posouzení jako nezbytné pro podání užitečné odpovědi. Roche Italia, regiony Emilia-Romagna a Veneto, SOI-AMOI, polská vláda a Komise ostatně předložily Soudnímu dvoru k této otázce vyjádření.

b) K nutnosti povolení výroby

76. Článek 40 odst. 1 směrnice 2001/83 ukládá členským státům podmínit výrobu léčivých přípravků spadajících do působnosti této směrnice vydáním povolení v souladu s jejich vnitrostátní právní úpravou. V souladu s čl. 40 odst. 2 prvním pododstavcem uvedené směrnice je takové povolení vyžadováno jak pro úplnou, tak pro dílčí výrobu a pro různé postupy přebalování, balení nebo úpravy balení léčivého přípravku, (které mohou jako v tomto případě navazovat na uvedení na trh tohoto léčivého přípravku).

33 – Rozsudek ze dne 11. dubna 2013 (C-535/11, EU:C:2013:226, body 41 až 43).

34 – Viz body 57 až 60 tohoto stanoviska.

35 – Rozsudek ze dne 11. dubna 2013, Novartis Pharma (C-535/11, EU:C:2013:226, bod 43).

36 – Tyto činnosti mohou být nyní prováděny podle rozhodnutí č. 799/2017 i v lékárnách, které splňují příslušné požadavky (viz poznámka pod čarou 9 tohoto stanoviska).

37 – Rozsudek ze dne 11. dubna 2013, Novartis Pharma (C-535/11, EU:C:2013:226, bod 44).

77. Články 41 až 53 směrnice 2001/83 upřesňují podmínky, které musí být obsaženy ve vnitrostátních povolovacích režimech. Předmětný výrobce musí především podat žádost, ve které uvede různé údaje [38]. Příslušný orgán členského státu nevydá povolení výroby, dokud se nepřesvědčí o správnosti těchto údajů [39]. Povolení výroby tedy předpokládá, spíše než dodržení podmínek stanovených vnitrostátní právní úpravou v oblasti výroby léčivých přípravků, vydání zvláštního individuálního aktu zmocňujícího svého držitele k výrobě léčivých přípravků.

78. V tomto případě rozhodnutí AIFA stanoví, že pouze „nemocniční lékárny splňující požadovaná kritéria při dodržování pravidel zaručujících správnou přípravu“ mohou provádět rozdělení a přebalení Avastinu pro jeho oční užití [40]. Ani tato rozhodnutí, ani jiné skutkové okolnosti spisu předloženého Soudnímu dvoru naproti tomu neuvádějí, že by lékárny měly mít povolení výroby. Při jednání italská vláda uvedla, že podle údajů, které má k dispozici, se na tyto postupy nevztahují povolení výroby ve smyslu čl. 40 odst. 1 směrnice 2001/83.

79. V případě, že předkládající soud potvrdí, že lékárny oprávněné k rozdělování a přebalování Avastinu podle rozhodnutí AIFA nejsou držiteli takových povolení, mohly by tyto činnosti nicméně spadat pod výjimku stanovenou v čl. 40 odst. 2 druhém pododstavci této směrnice [41].

80. Využití této výjimky zaprvé předpokládá, že předmětné postupy jsou prováděny „lékárníky v lékárnách nebo osobami, kterým to bylo v členských státech právními předpisy povoleno“. Tato podmínka by měla být považována za splněnou, pokud jsou tyto postupy prováděny za dodržování rámce vymezeného rozhodnutími AIFA.

81. Zadruhé je ještě nutné ověřit, zda rozdělování a přebalování Avastinu je prováděno „pouze za účelem výdeje“.

82. Pojem „výdej“ není vymezen ve směrnici 2001/83. Ve svém běžném významu označuje dodávání výrobků veřejnosti po kusech nebo v malých množstvích. V rozsudku Caronna [42] Soudní dvůr vyložil tento pojem v protikladu k pojmu „distribuce“. Posledně uvedený pojem je vymezen v čl. 1 bodu 17 směrnice 2001/83, který jej odlišuje právě od výdeje léčivých přípravků veřejnosti [43].

83. Jak vyplývá z rozsudku Novartis Pharma [44], splnění této podmínky nevyžaduje, aby tyto léčivé přípravky, jež byly rozděleny a přebaleny, byly vydány přímo pacientům, kterým jsou určeny [45]. Ve věci, v níž byl vydán tento rozsudek, byly jednotlivé injekční stříkačky získané z lahvičky Avastinu dodány do lékáren, které si je objednaly. Soudní dvůr neshledal, že tato okolnost brání splnění uvedené podmínky, která přepokládá pouze to, že smyslem předmětných postupů je skutečně výdej lékárnami. V této souvislosti Soudní dvůr kladl zvláštní důraz na otázku, zda tyto postupy byly prováděny pouze na základě individuálních lékařských předpisů [46].

38 – Viz čl. 41 druhý pododstavec směrnice 2001/83.

39 – Viz čl. 42 odst. 1 směrnice 2001/83.

40 – Viz body 27 a 30 tohoto stanoviska. Od účinnosti rozhodnutí č. 799/2017 mohou tyto činnosti provádět i [běžné] lékárny.

41 – Viz rozsudky ze dne 11. dubna 2013, Novartis Pharma (C-535/11, EU:C:2013:226, bod 52), a ze dne 23. ledna 2018, F. Hoffmann-La Roche a další (C-179/16, EU:C:2018:25, bod 58).

42 – Rozsudek ze dne 28. června 2012 (C-7/11, EU:C:2012:396, body 35 a 36).

43 – Článek 1 bod 17 směrnice 2001/83 vymezuje „distribuci léčivých přípravků“ jako „veškeré činnosti zahrnující opatřování, skladování, dodávání nebo vývoz léčivých přípravků, *kromě výdeje léčivých přípravků veřejnosti*; takové činnosti jsou prováděny výrobci nebo jejich sklady, dovozci, jinými distributory nebo lékárníky a osobami oprávněnými nebo zmocněnými vydávat léčivé přípravky veřejnosti v daném členském státě“ (kurzivou zvýraznil autor stanoviska).

44 – Rozsudky ze dne 11. dubna 2013 (C-535/11, EU:C:2013:226, bod 53).

45 – Kromě toho, když normotvůrce zamýšlel podmínit použití některého ustanovení směrnice 2001/83 tím, že předmětný léčivý přípravek je vydáván přímo pacientům, jak to učinil ohledně výjimky pro hromadně připravené léčivé přípravky v čl. 3 odst. 2 této směrnice, výslovně tuto podmínku uvedl [viz v tomto ohledu rozsudek ze dne 16. července 2015, Abcur [(C-544/13 a C-545/13, EU:C:2015:481, body 69 a 70)].

46 – Nicméně z toho nevyplývá, že využití výjimky stanovené v čl. 40 odst. 2 druhém pododstavci směrnice 2001/83 by bylo vždy vyhrazeno postupům prováděným na základě lékařských předpisů. Toto ustanovení se totiž může uplatnit na postupy týkající se léčivých přípravků vydávaných bez předpisu.

84. V projednávané věci vyplývá z předkládacího rozhodnutí, že Avastin je rozdělován a přebalován na základě takových předpisů. Takto připravené jednotlivé dávky jsou dodávány do nemocnic, kde budou podávány dotčeným pacientům. Avastin nyní spadá do třídy léčivých přípravků, které mohou být podávány pouze v nemocničních zařízeních, proto by nemohl být vydáván přímo pacientům. Za těchto podmínek rozdělování a přebalování Avastinu dle mého názoru nevyžaduje povolení výroby.

85. Roche Italia nicméně upozornila Soudní dvůr na to, že lékárny přebalují Avastin ve velkém měřítku, aniž by předtím obdržely předpisy na jméno, jak to vyžaduje italské právo a právo Unie. A navíc tyto lékárny údajně dodávají takto přebalený léčivý přípravek očním lékařům za účelem jeho podání v soukromých ordinacích, třebaže vnitrostátní právní úprava vyžaduje, aby byl podáván pouze v nemocničních zařízeních.

86. I kdyby tomu tak bylo, domnívám se, že skutečnost, že některé lékárny připravují a dodávají tento léčivý přípravek způsobem, který je v rozporu s italským právem a právem Unie, není relevantní pro zodpovězení otázek položených předkládajícím soudem. Takové postupy by skutečně vybočovaly z rámce vymezeného rozhodnutími AIFA a čl. 1 odst. 4a zákona č. 648/96, jenž je jejich právním základem. Nemohly by proto ovlivnit jejich platnost. Jak zdůraznily SOI-AMOI, italská vláda a Komise při jednání, postihování těchto případných nezákonných postupů přísluší italským orgánům [47].

87. S ohledem na předcházející úvahy postupy spočívající v rozdělování a přebalování Avastinu nevyžadují povolení výroby podle čl. 40 odst. 1 směrnice 2001/83, jestliže jsou prováděny na základě individuálních předpisů lékárnami k tomu oprávněnými na základě rozhodnutí AIFA. Výdej takto vzniklých výrobků nemocničním zařízením za účelem jejich podání pacientům nemusí být předmětem RLP podle čl. 6 odst. 1 této směrnice ve spojení s čl. 3 odst. 1 nařízení č. 726/2004.

88. Pokud takové postupy, jako jsou postupy uvedené v rozhodnutích AIFA, dodržují požadavky vyplývající ze směrnice 2001/83 týkající se uvádění na trh a výroby léčivých přípravků, zákonnost těchto rozhodnutí nezávisí na otázce – která představuje druhý aspekt první předběžné otázky – zda je Italská republika oprávněna odchýlit se od ustanovení této směrnice podle jejího čl. 5 odst. 1.

89. Budu se nicméně této otázce věnovat pro úplnost pro případ, že by se odpověď na ni ukázala jako nezbytná pro vyřešení sporu v původním řízení, pokud by Soudní dvůr shledal, že takové postupy nesplňují tyto požadavky.

4. K použitelnosti čl. 5 odst. 1 směrnice 2001/83

90. Druhý aspekt první předběžné otázky se týká uplatnitelnosti možnosti, svěřené členským státům článkem 5 odst. 1 směrnice 2001/83, vyjmout v takové situaci, jako je situace v původním řízení, některé léčivé přípravky z působnosti ustanovení této směrnice na základě vnitrostátní právní úpravy [48].

91. Využití této možnosti předpokládá splnění dvou podmínek. Zaprvé musí být cílem dotčeného členského státu zajištění „zvláštní potřeby“; zadruhé musí být léčivé přípravky „dodané na vyžádání učiněné v dobré víře a z vlastního podnětu, zhotovené v souladu se zadáním ošetřujícího lékaře pro použití jeho jednotlivými pacienty a na jeho přímou osobní odpovědnost“.

47 – Roche Italia při jednání informovala o rozsudku ze dne 7. března 2018, kterým Tribunale amministrativo regionale per la Lombardia (správní soud regionu Lombardia, Itálie) potvrdil zákonnost správních sankcí uložených lékárně za nezákonnou přípravu Avastinu k očnímu použití.

48 – Jak zdůraznil generální advokát N. Jääskinen ve svém stanovisku ve věci Komise v. Polsko (C-185/10, EU:C:2011:622, bod 27), čl. 5 odst. 1 směrnice 2001/83 umožňuje členským státům určitou pružnost v tom, „aby se efektivně vyrovnávaly s konkrétními okolnostmi nebo některými naléhavými situacemi, které vyžadují okamžitá řešení“.

92. V rozsudku Komise v. Polsko [49] Soudní dvůr posoudil, do jaké míry čl. 5 odst. 1 směrnice 2001/83 umožňuje, aby léčivý přípravek byl uváděn na trh v členském státě, aniž se na něj vztahuje RLP podle čl. 6 odst. 1 této směrnice.

93. Poté co Soudní dvůr upřesnil, že ustanovení čl. 5 odst. 1 směrnice 2001/83 vzhledem ke své povaze výjimky z určitého pravidla, musí být vykládáno striktně, zaprvé shledal, že pojem „zvláštní potřeba" uvedený v tomto ustanovení, se vztahuje toliko na jednotlivé případy odůvodněné ze zdravotního hlediska a předpokládá, že léčivý přípravek je nezbytný k uspokojení potřeb pacientů. Zadruhé požadavek, aby léčivý přípravek byl dodáván „na nevyžádanou objednávku učiněnou v dobré víře", znamená, že léčivý přípravek musí být předepsán lékařem na základě skutečně provedeného vyšetření jeho pacientů a výhradně na základě léčebných hledisek [50].

94. Soudní dvůr na základě toho dospěl k závěru, že možnost upravená tímto ustanovením se může vztahovat jen na případy, kdy má lékař za to, že zdravotní stav jeho konkrétních pacientů vyžaduje podání určitého léčivého přípravku, který nemá na vnitrostátním trhu registrovanou rovnocennou náhradu, tedy léčivý přípravek se stejnou účinnou látkou, stejným dávkováním a ve stejné formě, anebo který není na vnitrostátním trhu dostupný [51].

95. Navíc Soudní dvůr upřesnil, že finanční důvody nemohou samy o sobě vést k uznání existence takové zvláštní potřeby. Výslovně odmítl možnost, aby se členský stát dovolával čl. 5 odst. 1 směrnice 2001/83 použitelného na výjimečné případy pouze s cílem zajistit finanční rovnováhu vnitrostátního systému sociálního zabezpečení a k zajištění přístupu pacientů, kteří disponují jen omezenými finančními prostředky, k péči, kterou potřebují [52].

96. V rozsudku Novartis Pharma [53] Soudní dvůr uplatnil tyto zásady při upřesnění, za jakých podmínek by čl. 5 odst. 1 směrnice 2001/83 umožnil zprostit postupy, jež spočívají v rozdělení a přebalení Avastinu pro oční použití, povinnosti povolení výroby podle čl. 40 odst. 1 této směrnice.

97. Vzhledem k tomu, že účinné látky Avastinu a Lucentisu jsou rozdílné, Soudní dvůr z toho vyvodil, že „lékař může mít v případě daného onemocnění a výhradně na základě léčebných důvodů vlastních jeho pacientům, a to i s ohledem na způsoby podávání léčivého přípravku, za to, že léčba nad rámec registrace, tedy podle lékové formy a dávkování, které považuje za vhodné, a pomocí léčivého přípravku Avastin, jemuž byla udělena registrace Společenství, je lepší než léčba pomocí léčivého přípravku Lucentis" [54].

98. Ve světle této judikatury se může členský stát dovolávat odchylky stanovené v čl. 5 odst. 1 směrnice 2001/83, aby vyloučil Avastin připravený k léčbě VPMD z uplatnění požadavků této směrnice – ať se týkají uvádění na trh nebo výroby léčivých přípravků – pouze v případě, kdy by pacient nemohl být léčen pomocí léčivého přípravku registrovaného pro tuto léčebnou indikaci [55]. Tak by tomu bylo v případě, kdy by léčivé přípravky, jejichž RLP se vztahuje na léčbu VPMD, jako je Lucentis, byly buďto neúčinné či kontraindikované pro určitého pacienta nebo nedostupné na trhu členského státu.

49 – Rozsudek ze dne 29. března 2012 (C-185/10, EU:C:2012:181).

50 – Rozsudek ze dne 29. března, Komise v. Polsko (C-185/10, EU:C:2012:181, body 31, 34 a 35).

51 – Rozsudek ze dne 29. března 2012, Komise v. Polsko (C-185/10, EU:C:2012:181, body 36 a 37). Viz též rozsudky ze dne 16. července 2015, Abcur (C-544/13 a C-545/13, EU:C:2015:481, body 56 a 57), a ze dne 23. ledna 2018, F. Hoffmann-La Roche a další (C-179/16, EU:C:2018:25, bod 57).

52 – Rozsudek ze dne 29. března 2012, Komise v. Polsko (C-185/10, EU:C:2012:181, body 38 a dále 46 až 48).

53 – Rozsudek ze dne 11. dubna 2013 (C-535/11, EU:C:2013:226, bod 46).

54 – Rozsudek ze dne 11. dubna 2013, Novartis Pharma (C-535/11, EU:C:2013:226, bod 48).

55 – Státní Rada (Francie) přijala toto řešení ve svém rozsudku č. 392459 ze dne 24. února 2017 (FR:CECHR:2017:392459.20170224, body 12 až 17), na který Roche Italia odkazovala ve svém vyjádření.

99. Naproti tomu, na rozdíl od toho, co tvrdí region Emilia-Romagna a italská vláda, tento případ nezahrnuje situaci, kdy lékař zvolí léčivý přípravek používaný mimo RLP z důvodů týkajících se pouze omezení nákladů zatěžujících systém zdravotního pojištění. I kdyby byl tento léčivý přípravek stejně účinný a bezpečný jako léčivé přípravky, jejichž RLP pokrývá léčbu VPMD, takový případ neodůvodňuje využití výjimky stanovené v čl. 5 odst. 1 směrnice 2001/83.

100. Skutečnost, že AIFA zapsala Avastin na seznam 648 pro léčbu VPMD, v souladu s čl. 1 odst. 4a zákona č. 648/96, když předem prověřila léčebnou účinnost a bezpečnost tohoto léčivého přípravku, tudíž nestačí pro splnění podmínek vyjmenovaných v čl. 5 odst. 1 směrnice 2001/83.

101. Příslušelo by pak případně vnitrostátnímu soudu, aby ověřil, zda podle vnitrostátního práva může být Avastin používán mimo RLP pouze v situacích, kdy lékař z čistě léčebných důvodů usoudí, že určitý pacient nemůže být léčen pomocí léčivého přípravku schváleného pro léčbu VPMD a dostupného na vnitrostátním trhu [56].

B. Ke třetí otázce

102. Ve třetí předběžné otázce se předkládající soud zabývá otázkou, zda pravomoc, kterou čl. 1 odst. 4a zákona č. 648/96 svěřuje AIFA pro „zajištění vhodných nástrojů pro sledování bezpečnosti pacientů a včasné přijetí potřebných úprav“, pokud je léčivý přípravek používaný mimo RLP zapsán na seznam 648, zasahuje do výlučné pravomoci EMA v oblasti hodnocení účinnosti, bezpečnosti a kvality léčivých přípravků za účelem vydání RLP pro léčivé přípravky podléhající centralizovanému povolovacímu postupu podle článku 3 nařízení č. 726/2004. Taktéž se táže, zda tato pravomoc AIFA je neslučitelná s pravomocemi EMA v oblasti farmakovigilance, tak jak jsou stanoveny zejména v článcích 25 a 26 tohoto nařízení.

103. Dle mého názoru nejsou žádné pochybnosti o tom, že tyto otázky vyžadují negativní odpověď.

104. Výlučná pravomoc, kterou nařízení č. 726/2004 přiznává EMA, se totiž týká pouze hodnocení prováděného za účelem vydání RLP pro léčivý přípravek Evropskou komisí [57]. Avšak pravomoc dohledu, kterou je nadána AIFA, se těchto hodnocení nijak netýká.

105. Tato pravomoc AIFA nijak nenarušuje výkon pravomocí EMA v oblasti farmakovigilance následující po vydání RLP. Jak vyplývá zejména z článků 25 a 26 tohoto nařízení, systém farmakovigilance je zajišťován ze strany EMA v součinnosti s vnitrostátními orgány. Článek 1 odst. 4a zákona č. 648/96 nijak nezasahuje do pravomocí EMA tím, že svěřuje AIFA pravomoc dohledu, doplňkovou k pravomoci vykonávé EMA, co do používání léčivých přípravku mimo RLP.

56 – Jak vyplývá z předkládacího rozhodnutí, rozhodnutí AIFA patrně neomezují hrazení Avastinu na takové případy [viz zejména čl. 2 odst. 1 písm. c) rozhodnutí č. 622/2014] a přijetí čl. 1 odst. 4a zákona č. 648/96 bylo pravděpodobně motivováno finančními důvody (viz body 26 a 27tohoto stanoviska). Avšak Novartis Farma, Roche Italia, SOI-AMOI a italská vláda uvedly, že podle italské právní úpravy mohou lékaři předepsat léčivý přípravek mimo RLP pouze tehdy, jestliže pacient nemůže být léčen prostřednictvím léčivého přípravku způsobem odpovídajícím jeho RLP. Posledně uvedení odkazují zejména na čl. 3 decreto-legge n. 23, 17 febbraio 1998, convertito con modificazioni dalla legge n. 94, 8 aprile 1998 (legislativní nařízení č. 23 ze dne 17. února 1998, změněného po novelizacích na zákon č. 94 ze dne 8. dubna 1998, takzvaný „zákon Di Bella“). Předkládající soud uvedl, že lékaři mohou předepsat léčivý přípravek mimo RLP, pokud to považují za vhodné pro zdraví svých pacientů, aniž upřesnil, zda tato situace předpokládá neexistenci povolené alternativní léčby, uzpůsobené léčbě dotčeného pacienta (viz bod 24 tohoto stanoviska). V případě, že by tento soud potvrdil, že právní úprava týkající se předepisování mimo RLP ukládá takovou podmínku, příslušelo by mu posoudit, zda z této právní úpravy ve spojení s rozhodnutími AIFA vyplývá, že podle italského práva může být Avastin používán, tedy i hrazen, pouze pro uspokojení léčebných potřeb určitých pacientů.

57 – Viz zejména články 5 až 9 nařízení č. 726/2004.

C. Ke čtvrté otázce

106. Ve čtvrté otázce se předkládající soud v podstatě táže Soudního dvora na slučitelnost rozhodnutí AIFA s čl. 1 odst. 3 směrnice 89/105, podle kterého žádné ustanovení této směrnice nepovoluje uvedení na trh léčivého přípravku, který neobdržel RLP podle čl. 6 odst. 1 směrnice 2001/83.

107. Není na místě odpovídat na tuto otázku, jelikož z výše uvedených úvah lze dojít k závěru, že lékárny oprávněné za tím účelem rozhodnutími AIFA mohou vydávat nemocnicím Avastin tak, jak byl rozdělen a přebalen na základě individuálních předpisů, aniž disponují RLP.

108. V každém případě se domnívám, že účelem čl. 1 odst. 3 směrnice 89/105 je pouze upřesnit, že se tato směrnice použije, aniž je tím dotčena právní úprava Unie týkající se uvádění léčivých přípravků na trh. Toto ustanovení nemůže být vykládáno tak, že je jako takové v rozporu s vnitrostátní judikaturou stanovící hrazení léčivého přípravku ze zdravotního pojištění, i když by nebyly dodrženy požadavky vyplývající z této právní úpravy.

V. Závěry

109. S ohledem na všechny předcházející úvahy navrhuji Soudnímu dvoru odpovědět na otázky položené Consiglio di Stato (Státní rada, Itálie) následujícím způsobem:

„1) Článek 3 bod 1 směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/CE ze dne 6. listopadu 2001 o kodexu Společenství týkajícím se humánních léčivých přípravků, ve znění směrnice Evropského parlamentu a Rady 2012/26/EU ze dne 25. října 2012, se nevztahuje na léčivý přípravek, který je předmětem registrace (RLP) a který byl následně po uvedení na trh podroben rozdělení a přebalení v lékárnách, aniž tím byla změněna léčivá látka, kterou obsahuje.

2) Článek 6 odst. 1 směrnice 2001/83 ve spojení s čl. 3 odst. 1 nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 726/2004 ze dne 31. března 2004, kterým se stanoví postupy Společenství pro registraci humánních a veterinárních léčivých přípravků a dozor nad nimi a kterým se zřizuje Evropská agentura pro léčivé přípravky, ve znění nařízení Evropského parlamentu a Rady (EU) č. 1027/2012 ze dne 25. října 2012, nebrání použití vnitrostátní právní úpravy, která pouze za účelem snížení výdajů systému zdravotního pojištění umožňuje, aby z něj byl hrazen léčivý přípravek používaný pro léčebnou indikaci, na niž se nevztahuje jeho RLP, bez ohledu na dostupnost na trhu léčivých přípravků, jejichž RLP se vztahuje na tuto léčebnou indikaci pod podmínkou, že tento léčivý přípravek byl uveden na trh a vyroben v souladu s ustanoveními tohoto nařízení a této směrnice.

   V tomto ohledu činnosti, kterými lékárny, oprávněné k tomuto účelu vnitrostátním právem, rozdělují a přebalují léčivý přípravek do několika individuálních dávek na základě individuálních lékařských předpisů, aniž tím mění léčivou látku, a dodávají tyto jednotlivé dávky nemocnicím, ve kterých budou podány dotčeným pacientům, nevyžadují vydání RLP podle čl. 6 odst. 1 směrnice 2001/83 ve spojení s čl. 3 odst. 1 nařízení č. 724/2006.

   V souladu s čl. 40 odst. 2 druhým pododstavcem směrnice 2001/83 nevyžadují tyto činnosti ani vydání povolení výroby podle čl. 40 odst. 1 této směrnice.

3) Článek 5 odst. 1 směrnice 2001/83 umožňuje členskému státu, aby vyloučil léčivý přípravek z použití ustanovení této směrnice pouze v případech, kdy lékař dospěje k závěru, na základě skutečně provedeného vyšetření jeho pacientů a výhradně na základě léčebných hledisek, že léčba prostřednictvím tohoto léčivého přípravku je nezbytná pro uspokojení léčebných potřeb těchto pacientů, jež nemohou být uspokojeny žádným jiným léčivým přípravkem, který má potřebné

registrace vyžadované touto směrnicí a je dostupný na vnitrostátním trhu. Článek 5 odst. 1 směrnice 2001/83 proto brání tomu, aby členský stát využil možnosti stanovené v tomto ustanovení z výlučně finančních důvodů.

4) Žádné z ustanovení nařízení č. 726/2004 není v rozporu s vnitrostátní právní úpravou, která svěřuje vnitrostátnímu orgánu pravomoc přijímat rozhodnutí v oblasti bezpečnosti léčivých přípravků ve vztahu k jejich použití pro indikace, na něž se nevztahuje RLP těchto léčivých přípravků.“