Zbiór Orzeczeń

OPINIA RZECZNIKA GENERALNEGO
HENRIKA SAUGMANDSGAARDA ØE
przedstawiona w dniu 25 lipca 2018 r.[1]

Sprawa C-29/17

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

[wniosek o wydanie orzeczenia w trybie prejudycjalnym złożony przez Consiglio di Stato (radę stanu, Włochy)]

Odesłanie prejudycjalne – Produkty lecznicze – Dyrektywa 2001/83/WE – Zakres stosowania – Wyłączenie – Artykuł 3 pkt 1 – Możliwość zastosowania odstępstwa – Artykuł 5 ust. 1 – Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu – Artykuł 6 ust. 1 – Pozwolenie na wytwarzanie – Artykuł 40 ust. 1 i 2 – Rozporządzenie (WE) nr 726/2004 – Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wydane w procedurze scentralizowanej – Artykuł 3 ust. 1 – Refundacja przez krajowy system ubezpieczeń zdrowotnych produktu leczniczego stosowanego do leczenia nieobjętego pozwoleniem na jego dopuszczenie do obrotu (poza wskazaniami rejestracyjnymi)

I. Wprowadzenie

1. We wniosku o wydanie orzeczenia w trybie prejudycjalnym Consiglio di Stato (rada stanu, Włochy) zwraca się do Trybunału w przedmiocie wykładni art. 3 pkt 1, art. 5 ust. 1 i art. 6 ust. 1 dyrektywy 2001/83/WE[2], art. 3, 25 i 26 w związku z załącznikiem do rozporządzenia (WE) nr 726/2004[3], a także art. 1 ust. 3 dyrektywy 89/105/EWG[4].

1 Język oryginału: francuski.

2 Dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi (Dz.U. 2001, L 311, s. 67), zmieniona dyrektywą Parlamentu Europejskiego i Rady 2012/26/UE z dnia 25 października 2012 r. (Dz.U. 2012, L 299, s. 1).

3 Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 r. ustanawiające wspólnotowe procedury wydawania pozwoleń dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi i do celów weterynaryjnych i nadzoru nad nimi oraz ustanawiające Europejską Agencję Leków (Dz.U. 2004, L 136, s. 1), zmienione rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) nr 1027/2012 z dnia 25 października 2012 r. (Dz.U. 2012, L 316, s. 38).

4 Dyrektywa Rady z dnia 21 grudnia 1988 r. dotycząca przejrzystości środków regulujących ustalanie cen na produkty lecznicze przeznaczone do użytku przez człowieka oraz włączenia ich w zakres krajowego systemu ubezpieczeń zdrowotnych (Dz.U. 1989, L 40, s. 8).

2. Wniosek ten został złożony w ramach sporu pomiędzy spółką Novartis Farma SpA a Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (włoską agencją leków) w przedmiocie zgodności z prawem decyzji tej agencji, na mocy których umieściła ona w wykazie produktów leczniczych refundowanych przez Servizio Sanitario Nazionale (SSN) (krajowy system opieki zdrowotnej, Włochy) produkt leczniczy stosowany dla wskazań terapeutycznych, które nie są zawarte w pozwoleniu na jego dopuszczenie do obrotu (zwanym dalej „PDO").

3. Produkt ten, Avastin, został zatwierdzony w celu leczenia niektórych rodzajów raka. Jest on również stosowany do leczenia częstej choroby siatkówki – zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem (AMD), mimo że PDO tego produktu leczniczego nie obejmuje takiego wskazania terapeutycznego. To zastosowanie, będące poza wskazaniami rejestracyjnymi, wymaga wydobycia Avastinu z oryginalnej butelki i jego przepakowania w dawki, w postać i dla celów drogi podawania, które również nie są objęte jego PDO.

4. Podobnie jak w sprawach, w których zapadły wyroki Novartis Pharma [5] i F. Hoffmann–La Roche i in. [6], w niniejszej sprawie Trybunałowi zostają przedstawione po raz trzeci pytania wynikające z tego zastosowania Avastinu poza wskazaniami rejestracyjnymi. Pytania przedstawione przez sąd odsyłający zasadniczo dotyczą zgodności refundowania przez SSN tego produktu leczniczego stosowanego poza wskazaniami rejestracyjnymi z wymogami, które wynikają z prawodawstwa farmaceutycznego Unii Europejskiej dotyczącego dopuszczania do obrotu produktów leczniczych. Sąd ten zwraca się ponadto do Trybunału z pytaniem o podział kompetencji między organami krajowymi i organami Unii w dziedzinie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w odniesieniu do produktów leczniczych podlegających scentralizowanej procedurze udzielania pozwoleń przewidzianej w rozporządzeniu nr 726/2004.

II. Ramy prawne

A. Prawo Unii

1. Dyrektywa 2001/83

5. Zgodnie z art. 2 ust. 1 dyrektywy 2001/83 dyrektywa ta „stosuje się w odniesieniu do produktów leczniczych stosowanych u ludzi przeznaczonych do wprowadzenia do obrotu w państwach członkowskich oraz wyprodukowanych przemysłowo albo wytworzonych w zastosowaniu metody, w której wykorzystuje się proces przemysłowy".

6. Artykuł 3 tej dyrektywy stanowi, co następuje:

„Niniejszej dyrektywy nie stosuje się do:

1) jakichkolwiek produktów leczniczych przygotowywanych w aptece na podstawie recepty dla indywidualnego pacjenta (powszechnie znan[ych] jako formuła recepturowa);

[…]".

5 Wyrok z dnia 11 kwietnia 2013 r., C-535/11, EU:C:2013:226.

6 Wyrok z dnia 23 stycznia 2018 r., C-179/16, EU:C:2018:25.

7. Artykuł 5 ust. 1 omawianej dyrektywy stanowi, że „[p]aństwo członkowskie może, zgodnie z obowiązującymi przepisami prawa oraz w celu zaspokojenia szczególnych potrzeb, wyłączyć z zakresu przepisów niniejszej dyrektywy produkty lecznicze dostarczane na złożone w dobrej wierze [niewywołane] zamówienie, sporządzone zgodnie ze specyfikacją upoważnionej osoby wykonującej zawód związany z ochroną zdrowia oraz do celów stosowania przez indywidualnego pacjenta na jej bezpośrednią osobistą odpowiedzialność".

8. Artykuł 6 ust. 1 tej samej dyrektywy przewiduje:

„Żaden produkt leczniczy nie może być wprowadzony do obrotu w państwie członkowskim bez [PDO] wydanego przez właściwe organy tego państwa członkowskiego zgodnie z niniejszą dyrektywą lub pozwolenia udzielonego zgodnie z rozporządzeniem [nr 726/2004] […].

W przypadku gdy w odniesieniu do produktu leczniczego zostało przyznane pierwotne [PDO] zgodnie z akapitem pierwszym, wszelkim dodatkowym mocom produktu leczniczego, postaciom farmaceutycznym, drogom podawania, prezentacjom, jak również wszelkim zmianom oraz przedłużeniom linii produktu przyznaje się pozwolenia zgodnie z akapitem pierwszym albo włącza się do pierwotnego [PDO]. Wszelkie takie [PDO] uznaje się za należące do tego samego ogólnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu […]".

9. W art. 8 ust. 3 dyrektywy 2001/83 wymieniono informacje i dokumenty, jakie należy dołączyć do wniosku o wydanie PDO. W szczególności w lit. j) tego przepisu wskazano charakterystykę produktu. Zgodnie z art. 11 tej dyrektywy dokument ten zawiera w szczególności określenie mocy produktu leczniczego i postaci farmaceutycznej, informację o jakościowym i ilościowym składzie wszystkich składników, wskazania terapeutyczne, dawkowanie i metodę podawania produktu leczniczego.

10. Artykuł 40 omawianej dyrektywy ma następujące brzmienie:

„1. Państwa członkowskie podejmują wszelkie właściwe środki w celu zapewnienia, że [by] wytwarzanie produktów leczniczych na ich terytorium wymaga [wymagało] pozwolenia […].

2. Pozwolenie określone w ust. 1 wymagane jest zarówno dla wytwarzania całościowego i częściowego, jak i dla wszelkich procesów podziału, pakowania czy też prezentacji.

Jednakże takie pozwolenie nie jest wymagane dla przygotowania, podziału, zmian opakowania lub prezentacji, w przypadku gdy procesy te są wykonywane jedynie dla dostawy detalicznej przez farmaceutów w aptekach lub przez osoby prawnie upoważnione w państwach członkowskich do wykonywania takich procesów [operacji]".

2. Dyrektywa 89/105

11. Artykuł 1 ust. 3 dyrektywy 89/105 stanowi, że „[ż]aden przepis [tej] dyrektywy nie zezwala na wprowadzenie do obrotu produktu leczniczego chronionego patentem, w stosunku do którego nie zostało udzielone zezwolenie, o którym mowa w art. [6 ust. 1] dyrektywy [2001/83]".

3. Rozporządzenie nr 726/2004

12. Rozporządzenie nr 726/2004 ustanawia scentralizowaną procedurę wydawania pozwoleń dla produktów leczniczych na poziomie Unii.

13. Zgodnie z art. 3 ust. 1 tego rozporządzenia „[ż]aden produkt leczniczy wymieniony w załączniku nie może zostać wprowadzony do obrotu [w Unii], chyba że [Unia] wydała [PDO] zgodnie z przepisami [tego] rozporządzenia". W pkt 1 tego załącznika wymieniono produkty lecznicze wyprodukowane przez zastosowanie określonych procesów biotechnologicznych.

14. Zgodnie z art. 13 ust. 1 tego samego rozporządzenia PDO wydane w procedurze scentralizowanej jest ważne na obszarze całej Unii oraz nadaje ono w każdym państwie członkowskim te same prawa i przewiduje te same obowiązki co PDO wydane przez to państwo członkowskie zgodnie z art. 6 dyrektywy 2001/83.

15. W art. 16 ust. 2 rozporządzenia nr 726/2004 przewidziano, że posiadacz PDO wydanego w drodze procedury scentralizowanej niezwłocznie przekazuje Europejskiej Agencji Leków (EMA), Komisji Europejskiej i państwom członkowskim wszelkie nowe informacje, które mogą pociągać za sobą zmianę informacji lub dokumentów, określonych między innymi w art. 8 ust. 3 dyrektywy 2001/83. Przekazywane informacje „zawierają zarówno pozytywne, jak i negatywne wyniki badań klinicznych lub innych badań dotyczące wszystkich wskazówek i populacji, bez względu na to, czy zostały one uwzględnione w [PDO], jak również dane dotyczące przypadków stosowania produktu leczniczego poza warunkami określonymi w [PDO]".

16. Ponadto w art. 21–29 tego rozporządzenia przewidziano system nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii dla produktów leczniczych zatwierdzonych na poziomie Unii.

17. System ten obejmuje, zgodnie z art. 24 ust. 1 omawianego rozporządzenia, utworzenie bazy danych, zarządzanej przez EMA we współpracy z państwami członkowskimi i Komisją, w celu gromadzenia informacji w szczególności o „prawdopodobnych skutkach ubocznych występujących u ludzi wynikających ze stosowania produktu leczniczego w zakresie objętym [PDO] oraz ze stosowania produktu poza warunkami określonymi w [PDO]".

18. Zgodnie z art. 25 tego samego rozporządzenia „[EMA], we współpracy z państwami członkowskimi, opracowuje standardowe formularze internetowe umożliwiające zgłaszanie prawdopodobnych skutków ubocznych przez pracowników służby zdrowia i pacjentów […]".

19. W art. 26 rozporządzenia nr 726/2004 przewidziano utworzenie i prowadzenie przez EMA we współpracy z państwami członkowskimi i Komisją europejskiej strony internetowej dotyczącej leków, służącej rozpowszechnianiu informacji dotyczących produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w Unii.

B. Prawo włoskie

20. Artykuł 1 ust. 4 decreto-legge n. 536, 21 ottobre 1996, convertito senza modificazioni dalla legge n. 648, 23 dicembre 1996 (dekretu z mocą ustawy nr 536 z dnia 21 października 1996 r., przekształconego bez zmian w ustawę nr 648 z dnia 23 grudnia 1996 r., zwanego dalej „ustawą nr 648/96") stanowi:

„W przypadku gdy nie istnieje równoważna terapia zastępcza, innowacyjne produkty lecznicze, których wprowadzanie do obrotu jest dozwolone w innych państwach, ale nie na terytorium kraju, produkty lecznicze jeszcze niezatwierdzone, lecz poddane badaniom klinicznym, oraz produkty lecznicze, które mają być wykorzystywane w celu wskazania terapeutycznego innego niż wskazania rejestracyjne, znajdujące się w wykazie sporządzonym i okresowo uaktualnianym przez Commission unica del farmaco [jednolitą komisję produktów leczniczych] [zwanym dalej „wykazem 648"] zgodnie z procedurami i kryteriami przyjętymi przez tę komisję, mogą być przepisywane i w pełni refundowane przez [SSN] od dnia 1 stycznia 1997 r. […]".

21. Zgodnie z art. 3 ust. 2 decreto-legge n. 36, 20 marzo 2014, convertito con modificazioni dalla legge n. 79, 16 maggio 2014 (dekretu z mocą ustawy nr 36 z dnia 20 marca 2014 r., przekształconego ze zmianami w ustawę nr 79 z dnia 16 maja 2014 r., zwanego dalej „ustawą nr 79/2014") w art. 1 ustawy nr 648/96 dodano ust. 4a, który stanowi:

„Nawet w przypadku gdy istnieje leczenie zastępcze w ramach produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu po przeprowadzeniu oceny przez [AIFA], produkty lecznicze, które mogą być używane w celu wskazania leczniczego innego niż to, które zostało zatwierdzone, są ujęte w [wykazie 648] oraz refundowane przez [SSN], pod warunkiem że to wskazanie jest znane i zgodne z badaniami prowadzonymi w krajowym i międzynarodowym środowisku naukowo-medycznym według parametrów ekonomii i adekwatności. W takim przypadku AIFA użyje odpowiednich narzędzi monitorujących umożliwiających zapewnienie bezpieczeństwa pacjentów oraz zapewnienie w odpowiednim czasie koniecznych dostosowań".

III. Spór w postępowaniu głównym, pytania prejudycjalne i postępowanie przed Trybunałem

22. Grupa Novartis jest posiadaczem PDO dla biotechnologicznego produktu leczniczego o nazwie Lucentis, którego głównym składnikiem aktywnym jest ranibizumab. To PDO zostało wydane w drodze procedury scentralizowanej przewidzianej rozporządzeniem nr 726/2004. Obejmuje ono leczenie AMD. Lucentis ma formę butelki zawierającej 0,23 ml roztworu substancji leczniczej. Każda butelka służy do wykonania jednej iniekcji doszklistkowej o objętości 0,05 ml. Lucentis jest refundowany przez SSN.

23. Grupa Roche posiada PDO dla innego biotechnologicznego produktu leczniczego, Avastinu, którego głównym składnikiem aktywnym jest bewacizumab. Ten produkt leczniczy wykazuje pewne różnice o charakterze strukturalnym i farmakologicznym w odniesieniu do Lucentisu. Avastin został dopuszczony, również w drodze procedury scentralizowanej, dla wskazań terapeutycznych w onkologii. Ma on formę butelki zawierającej 4 ml substancji leczniczej, z której sporządza się roztwór do perfuzji.

24. Ponadto niektórzy lekarze przepisują Avastin do leczenia AMD, mimo że jego PDO nie obejmuje tego wskazania terapeutycznego. Z postanowienia odsyłającego wynika, że prawo włoskie dopuszcza stosowanie produktu leczniczego poza wskazaniami rejestracyjnymi, w przypadku gdy lekarz, w wykonywaniu swobody podejmowania decyzji terapeutycznych właściwej dla danego zawodu, uzna to za użyteczne dla zdrowia swojego pacjenta. Avastin musi wówczas zostać przepakowany poprzez wydobycie substancji leczniczej z oryginalnej butelki i rozdzielenie jej do strzykawek jednorazowych o pojemności 0,1 ml każda, w celu wykonania iniekcji doszklistkowej.

25. Na podstawie art. 1 ust. 4a ustawy nr 648/96 i na podstawie opinii Consiglio Superiore di Sanità (najwyższej rady zdrowia, Włochy) z dnia 15 kwietnia 2014 r. AIFA wydała decyzję nr 622 z dnia 24 czerwca 2014 r. (zwaną dalej „decyzją nr 622/2014") w sprawie włączenia produktu leczniczego „bevacizumab – Avastin" do wykazu 648 (wymieniającego produkty lecznicze refundowane przez SSN[7]) w celu leczenia AMD[8].

7 Zobacz pkt 21 niniejszej opinii.

8 Jakkolwiek sąd odsyłający nie powtórzył swoich wyjaśnień dotyczących stanu faktycznego w niniejszej sprawie, uważam, że warto przypomnieć, iż, jak Trybunał wskazał w wyroku z dnia 23 stycznia 2018 r., F. Hoffmann–La Roche i in. (C-179/16, EU:C:2018:25, pkt 27–29), stosowanie Avastinu poza wskazaniami rejestracyjnymi rozpoczęło się przed dniem wprowadzenia do obrotu produktów leczniczych dopuszczonych do leczenia AMD. W 2007 r. AIFA umieściła Avastin w wykazie 648 w celu leczenia AMD, zgodnie z art. 1 ust. 4 ustawy nr 648/96, ponieważ nie istniała wówczas żadna alternatywna terapia dopuszczona dla tego wskazania terapeutycznego. W następstwie włączenia w 2008 r. do tego wykazu Lucentisu i innych produktów leczniczych dopuszczonych w tym celu AIFA wykluczyła refundację Avastinu w celu leczenia AMD. Dodanie ust. 4a w art. 1 ustawy nr 648/96 umożliwiło AIFA ponowne włączenie Avastinu do wykazu 648 w celu leczenia AMD pomimo obecności na rynku produktów leczniczych, których PDO obejmuje to wskazanie terapeutyczne.

26. Sąd odsyłający wyjaśnia, że decyzja włoskiego ustawodawcy o tym włączeniu była prawdopodobnie podyktowana względami czysto ekonomicznymi. Zgodnie z informacjami przekazanymi przez najwyższą radę zdrowia w wyżej wskazanej opinii butelka Lucentisu kosztuje SSN 902 EUR, w porównaniu z 82 EUR w odniesieniu do dawki Avastinu niezbędnej do pojedynczej iniekcji doszklistkowej. W swej opinii instytucja ta uznała, że preparat bewacizumab podawany do ciała szklistego stanowi „sterylny galenowy preparat recepturowy".

27. Artykuł 2 ust. 1 decyzji nr 622/2014 stanowi:

„Dostawa produktu leczniczego bevacizumab – Avastin odbywa się na następujących warunkach, które mają na celu ochronę pacjenta podczas stosowania tego produktu leczniczego dla wskazań niewymienionych w rejestracji:

a) w celu zapewnienia sterylności pakowanie w dawkach do jednorazowego użytku produktu leczniczego bewacizumab podawanego do ciała szklistego powinno być przeprowadzone wyłącznie przez apteki szpitalne, które spełniają niezbędne wymogi zgodnie z przepisami zapewniającymi prawidłowe przygotowanie;

b) podawanie bewacizumabu do ciała szklistego zastrzeżone jest dla wysoko wyspecjalizowanych służb okulistycznych w szpitalach publicznych wyznaczonych przez regiony;

c) produkt leczniczy może zostać podany wyłącznie po podpisaniu przez pacjenta oświadczenia dotyczącego świadomej zgody, określającego względy naukowe oraz zawierającego informacje dotyczące istnienia zatwierdzonych terapii alternatywnych, których koszt dla SSN jest jednak wyższy;

d) utworzenie rejestru w celu monitorowania, do którego zostaje załączony formularz oświadczenia o niepożądanych skutkach".

28. Zgodnie z art. 3 tej decyzji „[p]rzepisanie refundowanego przez SSN produktu leczniczego przez używające go służby następuje dla każdego pacjenta poprzez wypełnienie formularza recepty elektronicznej […]".

29. Artykuł 4 omawianej decyzji stanowi, że „AIFA zastrzega sobie możliwość dokonania innej oceny i przyjęcia decyzji bardziej odpowiedniej dla zapewnienia bezpieczeństwa pacjentów […] w wyniku analizy danych zebranych podczas monitorowania lub innych dostępnych danych naukowych".

30. Decyzję nr 622/2014 zmieniono decyzją nr 79 z dnia 30 stycznia 2015 r. (zwaną dalej „decyzją nr 79/2015" i, jako całość wraz z decyzją nr 622/2014, „decyzjami AIFA") w zakresie określenia osób, które mogą podawać rozpatrywany produkt leczniczy. Obecnie obejmują one nie tylko wysoko wyspecjalizowane służby okulistyczne w szpitalach publicznych wyznaczonych przez regiony, lecz wszystkie wysoko wyspecjalizowane szpitale wyznaczone w ten sposób [9].

31. Ponadto sąd odsyłający wskazuje, że apteki wykonują preparat Avastin w celu jego stosowania do oczu na podstawie indywidualnych recept lekarskich. Recepty te nie są jednak dostosowane do indywidualnych potrzeb, a więc rozpatrywany preparat jest wykonywany tak samo dla każdego pacjenta, w sposób seryjny i powtarzalny [10].

9 Jak wynika z akt sprawy przedstawionych Trybunałowi, decyzja nr 79/2015 została następnie zmieniona decyzją nr 799 z dnia 28 kwietnia 2017 r. (zwaną dalej „decyzją nr 799/2017") w odniesieniu do wyznaczenia osób, które mogą przepakowywać Avastin w dawki do jednorazowego użytku. Operacja ta może być odtąd przeprowadzana nie tylko przez apteki szpitalne, lecz przez wszystkie apteki – także apteki komercyjne – spełniające wymogi. AIFA przyjęła tę decyzję w następstwie wyroku z dnia 9 stycznia 2017 r., dołączonego do akt niniejszej sprawy, w którym Consiglio di Stato (rada stanu) stwierdziła nieważność art. 2 ust. 1 lit. a) decyzji nr 622/2014 w zakresie, w jakim zastrzegał on tę możliwość wyłącznie dla aptek szpitalnych. Roche Italia SpA wniosła powództwo osoby trzeciej przeciwko temu wyrokowi.

10 Okoliczności te wynikają z brzmienia drugiego pytania prejudycjalnego.

32. Novartis Farma zakwestionowała zgodność z prawem decyzji AIFA przed Tribunale amministrativo regionale per il Lazio (regionalnym sądem administracyjnym dla regionu Lacjum, Włochy). Zdaniem Novartis Farma decyzje te mogą faworyzować jej konkurenta, Roche Italia, zmniejszając znacznie udział w rynku Lucentisu stosowanego w celu leczenia AMD.

33. Skarga została oddalona wyrokiem z dnia 13 stycznia 2016 r. Novartis Farma wniosła odwołanie od tego wyroku do Consiglio di Stato (rady stanu).

34. W ramach odwołania Novartis Farma podnosi „następczą" niezgodność z prawem decyzji AIFA, na tej podstawie, że art. 3 ust. 2 ustawy nr 79/2014, który wprowadził art. 1 ust. 4a ustawy nr 648/96, stanowiący podstawę prawną tych decyzji, narusza prawo Unii w zakresie, w jakim zezwala na włączenie do wykazu 648 produktów leczniczych stosowanych dla wskazań terapeutycznych nieobjętych ich PDO nawet w przypadku istnienia produktów leczniczych zatwierdzonych dla tych wskazań.

35. Novartis Farma podnosi, że przepis ten narusza art. 6 ust. 1 dyrektywy 2001/83, zgodnie z którym wszelkie zmiany, w szczególności wskazań terapeutycznych, mocy, drogi podania lub prezentacji danego produktu leczniczego muszą być przedmiotem nowego PDO lub zmiany istniejącego PDO. Przepis ten umożliwia odstępstwo wyłącznie na podstawie art. 3 pkt 1 lub art. 5 ust. 1 dyrektywy 2001/83 – które nie mają zastosowania w niniejszej sprawie. Naruszenie art. 6 ust. 1 tej dyrektywy pociąga za sobą również naruszenie art. 1 ust. 3 dyrektywy 89/105.

36. Novartis Farma twierdzi ponadto, że art. 3 ust. 2 ustawy nr 79/2014, w zakresie, w jakim przyznaje kompetencje AIFA do monitorowania stosowania produktów leczniczych poza wskazaniami rejestracyjnymi, wpływa na kompetencje, które rozporządzenie nr 726/2004 przyznaje EMA w dziedzinie wydawania pozwoleń na wprowadzenie do obrotu produktów leczniczych oraz nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

37. W swojej odpowiedzi na skargę AIFA podnosi w szczególności, że przygotowanie Avastinu w celu jego stosowania do oczu nie ma charakteru przemysłowego. W konsekwencji wytworzony w ten sposób produkt leczniczy nie jest objęty zakresem stosowania dyrektywy 2001/83 i stanowi „formułę recepturową" w rozumieniu jej art. 3 pkt 1. Ponadto Republika Włoska może powołać się na uprawnienie do odstąpienia od przepisów tej dyrektywy na mocy jej art. 5 ust. 1. W każdym wypadku AIFA uważa, po pierwsze, że spór w postępowaniu głównym nie obejmuje wprowadzenia na rynek produktu leczniczego, lecz jedynie jego stosowanie poza wskazaniami rejestracyjnymi. Po drugie, art. 40 ust. 2 akapit drugi omawianej dyrektywy pozwala, by rozpatrywane czynności były dokonywane bez pozwolenia na wytwarzanie. Co więcej, kompetencje do monitorowania przyznane AIFA nie ingerują w żaden sposób w kompetencje EMA.

38. W tych okolicznościach Consiglio di Stato (rada stanu) postanowiła zawiesić postępowanie i przedłożyć Trybunałowi następujące pytania prejudycjalne:

„1) Czy przepisy dyrektywy [2001/83], a szczególnie jej art. 5 i 6, w związku także z motywem drugim tej dyrektywy, stoją na przeszkodzie stosowaniu przepisów prawa krajowego […], które celem ograniczenia wydatków umieszczają dany produkt leczniczy w wykazie leków refundowanych przez [SSN], zachęcając tym samym do stosowania tego produktu leczniczego poza wskazaniem terapeutycznym zatwierdzonym w odniesieniu do ogółu pacjentów, niezależnie od jakichkolwiek względów potrzeb terapeutycznych indywidualnego pacjenta oraz bez względu na istnienie i dostępność na rynku produktów leczniczych zatwierdzonych w odniesieniu do konkretnego wskazania terapeutycznego?

2) Czy art. 3 ust. 1 dyrektywy [2001/83] […] może znaleźć zastosowanie w sytuacji, w której preparat produktu farmaceutycznego, wykonany chociażby w aptece na podstawie recepty dla indywidualnego pacjenta, jest jednak wyrabiany seryjnie, w równych dawkach i wielokrotnie, bez

uwzględnienia szczególnych potrzeb indywidualnego pacjenta, a produkt jest wydawany w strukturze szpitalnej, a nie pacjentowi [mając na względzie, że produkt został zakwalifikowany w klasie H-OSP (produkty lecznicze jedynie do użytku szpitalnego)] i jest używany w ramach innej infrastruktury niż ta, w której został wytworzony?

3) Czy przepisy rozporządzenia [nr 726/2004], a szczególnie jego art. 3, 25 i 26 oraz załącznik do tego rozporządzenia, które przyznają [EMA] wyłączną kompetencję w zakresie oceny jakości, bezpieczeństwa i skuteczności produktów leczniczych, w odniesieniu do których wskazaniem terapeutycznym jest leczenie schorzeń onkologicznych, zarówno w ramach procedury wydawania [PDO] (obowiązkowa procedura scentralizowana), jak i celem monitorowania oraz koordynowania działań nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu, stoją na przeszkodzie stosowaniu przepisu prawa krajowego, który zastrzega dla krajowego organu regulacyjnego (AIFA) prawo do oceny bezpieczeństwa produktów leczniczych w zakresie ich stosowania poza wskazaniami rejestracyjnymi (off-label), którego zatwierdzenie należy do wyłącznych kompetencji [Komisji], na podstawie ocen technicznych i naukowych przeprowadzonych przez EMA?

4) Czy przepisy dyrektywy [89/105], a szczególne jej art. 1 ust. 3, stoją na przeszkodzie stosowaniu przepisu prawa krajowego, który zezwala państwu członkowskiemu, w ramach podejmowania własnych decyzji w przedmiocie refundacji wydatków na opiekę zdrowotną poniesionych przez ubezpieczonego, na refundację produktu leczniczego stosowanego do celów innych niż wskazania terapeutyczne określone w [PDO] wydanym przez [Komisję] lub przez wyspecjalizowaną agencję europejską w wyniku scentralizowanej procedury oceny, bez spełnienia warunków przewidzianych w art. 3 i 5 dyrektywy [2001/83]?".

39. Uwagi na piśmie przedstawili Novartis Farma, Roche Italia, Società Oftalmologica Italiana (SOI) – Associazione Medici Oculisti Italiani (AMOI) (SOI-AMOI), Regione Emilia-Romagna (region Emilia Romania, Włochy), Regione Veneto (region Wenecja Euganejska, Włochy), Irlandia, rządy włoski, niderlandzki, grecki, polski, fiński i szwedzki, a także Komisja.

40. Na rozprawie, która odbyła się w dniu 26 kwietnia 2018 r., stawili się Novartis Farma, Roche Italia, SOI-AMOI, Regione Emilia-Romagna i Regione Veneto, rządy włoski i polski oraz Komisja.

IV. Analiza

A. W przedmiocie pytań pierwszego i drugiego

1. Uwagi wstępne

41. Poprzez swoje pytanie pierwsze Consiglio di Stato (rada stanu) zmierza w istocie do ustalenia, czy prawo farmaceutyczne Unii stoi na przeszkodzie przepisowi prawa krajowego takiemu jak art. 1 ust. 4a ustawy nr 648/96, który zezwala na refundację produktów leczniczych stosowanych dla wskazań terapeutycznych nieobjętych PDO wyłącznie w celu ograniczenia wydatków z krajowego systemu ubezpieczeń zdrowotnych, mimo że istnieją produkty lecznicze, których PDO obejmuje te wskazania. Zdaniem tego sądu taka możliwość refundacji stanowi zachętę do stosowania poza wskazaniami rejestracyjnymi niezależnie od potrzeb terapeutycznych właściwych każdemu pacjentowi.

42. Pierwszy aspekt tego pytania dotyczy zgodności takiego przepisu z art. 6 ust. 1 dyrektywy 2001/83. Uzależnia on wprowadzenie do obrotu produktów leczniczych w państwach członkowskich od uprzedniego uzyskania PDO. Gdy produkt leczniczy uzyska pierwsze PDO, każde uzupełnienie lub zmiana dotyczące w szczególności dawkowania, drogi podawania, prezentacji i wskazań

terapeutycznych musi być przedmiotem nowego PDO lub zostać włączone do pierwotnego PDO [11].

43. Na wypadek niezgodności przepisu takiego jak art. 1 ust. 4a ustawy nr 648/96 z wymogami, które wynikają z art. 6 ust. 1 dyrektywy 2001/83, sąd odsyłający pragnie ustalić, poprzez drugi aspekt swojego pytania pierwszego, czy art. 5 ust. 1 tej dyrektywy zezwala państwu członkowskiemu na odstępstwo od tych wymogów w sytuacji takiej jak rozpatrywana w postępowaniu głównym.

44. Sąd ten uważa, że niezgodność art. 1 ust. 4a ustawy nr 648/96 z dyrektywą 2001/83 pociąga za sobą niezgodność z prawem decyzji, w których na podstawie tego przepisu AIFA wprowadziła Avastin do wykazu refundowanych produktów leczniczych w celu leczenia AMD, jednocześnie określając warunki, w których ten produkt leczniczy może być przepakowywany i podawany pacjentom.

45. W tym względzie należy podkreślić, że zgodnie z art. 168 ust. 7 TFUE organizacja usług zdrowotnych i zarządzanie nimi, jak również podział przeznaczonych na nie zasobów należą do kompetencji państw członkowskich. Ta kompetencja krajowa znalazła potwierdzenie w art. 4 ust. 3 dyrektywy 2001/83 i w art. 1 akapit drugi rozporządzenia nr 726/2004, zgodnie z którymi to przepisami owych aktów nie naruszają kompetencji krajowych w zakresie ustalania cen produktów leczniczych oraz w zakresie włączania tych produktów do zakresu stosowania krajowych systemów ubezpieczeń zdrowotnych na podstawie warunków zdrowotnych, gospodarczych i społecznych.

46. Jak wynika z orzecznictwa, państwa członkowskie są również odpowiedzialne za regulowanie, oprócz refundacji produktów leczniczych w interesie równowagi finansowej ich systemów ubezpieczeń zdrowotnych [12], warunków, w jakich produkty mogą być przepisywane przez lekarzy [13]. A zatem wyłącznie do państw członkowskich należy, w razie potrzeby, ograniczenie wykonywania przez lekarzy ich swobody terapeutycznej [14].

47. Jednakże Trybunał wielokrotnie orzekał, że państwa członkowskie muszą wykonywać te kompetencje z poszanowaniem prawa Unii [15]. Wynika z tego moim zdaniem, że prawo Unii nie sprzeciwia się refundowaniu przez systemy ubezpieczeń zdrowotnych państw członkowskich produktów leczniczych stosowanych poza wskazaniami rejestracyjnymi, pod warunkiem jednak, że dany produkt leczniczy jest, w szczególności, wprowadzany do obrotu i wytwarzany z poszanowaniem prawa farmaceutycznego Unii. Bez pozbawienia skuteczności (effet utile) tego uregulowania państwo członkowskie nie może prawidłowo dopuścić, poprzez swoją politykę refundacji produktów medycznych, wprowadzania do obrotu lub wytwarzania produktów leczniczych, które nie posiadają pozwoleń wymaganych na mocy omawianego uregulowania.

11 Jakkolwiek art. 6 ust. 1 dyrektywy 2001/83 nie wspomina o tym wyraźnie, to jednak każdą zmianę wskazań terapeutycznych należy uważać za „zmianę" w rozumieniu tego przepisu, o czym świadczą pkt 2 lit a) załącznika II do rozporządzenia Komisji (WE) nr 1234/2008 z dnia 24 listopada 2008 r. dotyczącego badania zmian w warunkach [PDO] produktów leczniczych stosowanych u ludzi i weterynaryjnych produktów leczniczych (Dz.U. 2008, L 334, s. 7).

12 Zobacz podobnie wyroki: z dnia 2 kwietnia 2009 r., A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite i in., od C-352/07 do C-356/07, od C-365/07 do C-367/07 i C-400/07, EU:C:2009:217, pkt 19; z dnia 22 kwietnia 2010 r., Association of the British Pharmaceutical Industry, C-62/09, EU:C:2010:219, pkt 36; z dnia 29 marca 2012 r., Komisja/Polska, C-185/10, EU:C:2012:181, pkt 47.

13 Zobacz w tym względzie wyrok z dnia 23 stycznia 2018 r., F. Hoffmann–La Roche i in., C-179/16, EU:C:2018:25, pkt 59. Zobacz również wyrok z dnia 11 czerwca 2015 r., Laboratoires CTRS/Komisja, T-452/14, niepublikowany, EU:T:2015:373, pkt 79.

14 W pkt 56 wyroku z dnia 23 stycznia 2018 r., F. Hoffmann–La Roche i in. (C-179/16, EU:C:2018:25) Trybunał orzekł, że lekarz może zapisać produkt leczniczy poza wskazaniami rejestracyjnymi w przypadku objętym możliwością odstępstwa od zakresu stosowania dyrektywy 2001/83, przewidzianym w jej art. 5 ust. 1. Nie można tego punktu rozumieć w ten sposób, że swoboda terapeutyczna lekarza do przepisywania takiego produktu leczniczego jest ograniczona wyłącznie do wyjątkowych sytuacji. Oznacza on moim zdaniem jedynie, że nawet w przypadku gdy produkt leczniczy zostaje wprowadzany do obrotu lub wytworzony z naruszeniem wymogów wynikających z dyrektywy 2001/83, państwo członkowskie może, w pewnych określonych okolicznościach, wyłączyć ten produkt leczniczy z zakresu stosowania tej dyrektywy w celu umożliwienia lekarzowi wykonywania jego swobody terapeutycznej w interesie swoich pacjentów (zob. pkt 90 i nast. niniejszej opinii).

15 Zobacz w szczególności wyroki: z dnia 2 kwietnia 2009 r., A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite i in., od C-352/07 do C-356/07, od C-365/07 do C-367/07 i C-400/07, EU:C:2009:217, pkt 20; z dnia 29 marca 2012 r., Komisja/Polska, C-185/10, EU:C:2012:181, pkt 47.

48. Co więcej, art. 1 ust. 4a ustawy nr 648/96, w zakresie, w jakim przyznaje AIFA możliwość przewidzenia refundacji przez SSN leków stosowanych poza wskazaniami rejestracyjnymi nawet w przypadku istnienia alternatywnych zatwierdzonych produktów leczniczych, nie jest jako taki sprzeczny z prawem Unii – niezależnie od tego, czy taka refundacja jest postrzegana jako zachęta do przepisywania tych produktów leczniczych, czy nie [16]. Refundacja powinna być jednak ograniczona do produktów leczniczych, które są wytwarzane i wprowadzane do obrotu zgodnie z przepisami prawa farmaceutycznego Unii.

49. Mając na względzie te rozważania, należy, w celu udzielenia użytecznej odpowiedzi sądowi odsyłającemu [17], zapewnić temu sądowi informacje pozwalające mu ustalić, czy decyzje, których zgodność z prawem stanowi przedmiot sporu w postępowaniu głównym, w drodze których AIFA skorzystała z możliwości przewidzianej w art. 1 ust. 4a ustawy nr 648/96, dotyczą takich produktów leczniczych. Pragnę w tym względzie przypomnieć, że decyzje AIFA dotyczą produktów leczniczych powstających w wyniku przepakowania dokonanego w aptekach, zgodnie z warunkami określonymi w tych decyzjach, Avastinu z butelek do wielu strzykawek zawierających jedynie dawkę leku niezbędną do pojedynczej iniekcji doszklistkowej, przy czym strzykawki te dostarczane są do placówek szpitalnych, gdzie ich zawartość jest następnie podawana pacjentom.

50. Dokonanie takiego ustalenia wymaga w pierwszej kolejności zbadania, czy te produkty lecznicze objęte są zakresem stosowania dyrektywy 2001/83 (pkt 2). Problematyka ta jest również przedmiotem drugiego pytania przedłożonego przez sąd odsyłający. Przy założeniu, że dyrektywa ta ma rzeczywiście zastosowanie do omawianych produktów leczniczych, należy w drugiej kolejności określić treść wymagań, jakie formułuje ona w odniesieniu do wprowadzania do obrotu i wytwarzania produktów leczniczych w sytuacji takiej jak rozpatrywana w postępowaniu głównym (pkt 3). W przypadku gdyby wymogi te nie były w niniejszej sprawie spełnione, należy, po trzecie, zbadać, czy dane państwo członkowskie jest mimo to upoważnione do odstąpienia od nich na mocy art. 5 ust. 1 omawianej dyrektywy (pkt 4).

51. W wyroku Novartis Pharma [18] zostało już w znacznej mierze wytyczone rozumowanie pozwalające na udzielenie odpowiedzi na te pytania. Okoliczności faktyczne sprawy, w której zapadł ów wyrok, różnią się jednak do okoliczności sporu w postępowaniu głównym, ponieważ sprawa ta dotyczyła przepakowywania Avastinu przez przedsiębiorstwo, które następnie dostarczało przygotowane w ten sposób indywidualne dawki do aptek, które złożyły na nie zamówienie. W szczególności, ze względu na to, że przepakowywanie nie było dokonywane przez aptekę, możliwość zastosowania art. 3 pkt 1 dyrektywy 2001/83 była tam wykluczona od samego początku, co oznacza, że Trybunał nie zajął się tym aspektem. Przepis ten dotyczy bowiem wyłącznie produktów leczniczych przygotowywanych w aptece na podstawie recepty przeznaczonej dla określonego chorego, zwykle nazywanych „formułami recepturowymi". Sytuacja rozpatrywana w niniejszej sprawie dotyczy natomiast przepakowania Avastinu przez apteki w celu dostarczenia go do szpitali.

16 Regione Emilia-Romagna, Regione Veneto, SOI-AMOI oraz rządy włoski i polski kwestionują założenie, które wynika z brzmienia pierwszego pytania prejudycjalnego, że art. 1 ust. 4a ustawy nr 648/96 stanowi zachętę dla lekarzy do przepisywania leków poza wskazaniami rejestracyjnymi. Ich zdaniem przepis ten ogranicza się do zapewnienia swobody podejmowania decyzji terapeutycznych przez lekarzy. W tym względzie pragnę zauważyć, że w każdym wypadku Trybunał uznał w wyroku z dnia 22 kwietnia 2010 r., Association of the British Pharmaceutical Industry (C-62/09, EU:C:2010:219, pkt 32–37), iż z poszanowaniem prawa farmaceutycznego Unii dozwolone jest, by krajowe organy właściwe w sprawach zdrowia publicznego regulowały konsumpcję produktów leczniczych w interesie równowagi finansowej ich systemów ubezpieczeń zdrowotnych, w stosownych przypadkach za pomocą systemu zachęt finansowych do przepisywania produktów leczniczych, pod warunkiem że system ten opiera się na obiektywnych kryteriach i nie wprowadza żadnej dyskryminacji między krajowymi produktami leczniczymi a produktami leczniczymi pochodzącymi z innych państw członkowskich.

17 W ramach postępowania przewidzianego w art. 267 TFUE do Trybunału należy udzielenie sądowi krajowemu użytecznej odpowiedzi, która umożliwi mu rozstrzygnięcie zawisłego przed nim sporu, a w razie potrzeby przeformułowanie przedłożonych mu pytań (zob. w szczególności wyrok z dnia 22 lutego 2018 r., SAKSA, C-185/17, EU:C:2018:108, pkt 28 i przytoczone tam orzecznictwo).

18 Wyrok z dnia 11 kwietnia 2013 r., C-535/11, EU:C:2013:226.

2. W przedmiocie włączenia Avastinu, w formie przygotowanej w celu leczenia AMD, do zakresu stosowania dyrektywy 2001/83

52. Zgodnie z brzmieniem pytania drugiego sąd odsyłający zmierza do ustalenia, czy produkt leczniczy taki jak ten, który jest wynikiem operacji podziału i przepakowania Avastinu dokonanych na mocy decyzji AIFA w celu jego wykorzystania w dziedzinie okulistyki, jest wyłączony z zakresu stosowania dyrektywy 2001/83 na mocy jej art. 3 pkt 1.

53. Sąd ten zmierza w szczególności do ustalenia, czy pojęcie „formuły recepturowej" w rozumieniu tego przepisu obejmuje taki produkt leczniczy, w przypadku gdy rozpatrywane operacje, mimo że zostały dokonane w aptekach na podstawie indywidualnej recepty, wykonywane są seryjnie według identycznego dawkowania dla każdego pacjenta. Zwraca się on również do Trybunału z pytaniem o wpływ w tym kontekście okoliczności, że produkt leczniczy jest podawany w ramach struktury odrębnej od tej, w której przeprowadzano te czynności.

54. Ponadto, mimo że drugie pytanie prejudycjalne nie odnosi się szczególnie do tej problematyki, Regione Veneto, SOI-AMOI i rząd grecki podnoszą, że podział i przepakowanie Avastinu w celu leczenia AMD nie mają charakteru przemysłowego. W konsekwencji otrzymany w ten sposób produkt, poza tym, że w każdym wypadku jest objęty wyłączeniem z zakresu stosowania dyrektywy 2001/83 przewidzianym w jej art. 3 pkt 1, nie wchodzi w zakres jej stosowania w kształcie pozytywnie określonym w jej art. 2 ust. 1 [19].

55. Pragnę podkreślić na wstępie, że jeśli na drugie z pytań przedłożonych przez sąd odsyłający zostanie udzielona odpowiedź twierdząca, produkt ten zostanie wówczas nie tylko wyłączony z wymogów w zakresie wprowadzania do obrotu i wytwarzania, ale także z wszystkich innych wymogów wynikających z tej dyrektywy – w tym wymogów dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Przepisy tytułu II dyrektywy 2001/83, wśród których znajdują się art. 2 i 3, wyznaczają bowiem zakres stosowania tej dyrektywy w całości.

56. Moim zdaniem odpowiedź, jakiej należy udzielić na to pytanie, zależy przede wszystkim od tego, czy produkt uzyskany w wyniku wydobycia Avastinu z jego oryginalnej butelki i przelania go do strzykawek jednorazowego użytku w celu jego wykorzystania w dziedzinie okulistyki należy uznać, do celów stosowania tej dyrektywy, za produkt leczniczy odrębny od produktu leczniczego Avastin opracowanego przez grupę Roche i objętego PDO dla wskazań terapeutycznych w onkologii [20].

57. Przypominam w tym względzie, że przygotowanie Avastinu w celu leczenia AMD wymaga zmiany w odniesieniu do dozowania, opakowania i sposobu podawania tego produktu leczniczego. Ani z postanowienia odsyłającego, ani z akt przedłożonych Trybunałowi nie wynika natomiast, że to przygotowanie ma wpływ na jego składnik aktywny jako taki. Przeciwnie, decyzje AIFA ograniczają się do umożliwienia przepakowania Avastinu w pojedyncze dawki, i to w warunkach zmierzających do zapewnienia jego sterylności [21].

19 Trybunał wyjaśnił w wyroku z dnia 16 lipca 2015 r., Abcur (C-544/13 i C-545/13, EU:C:2015:481, pkt 39) i powtórzył w wyroku z dnia 26 października 2016 r., Hecht-Pharma (C-276/15, EU:C:2016:801, pkt 29), że produkt leczniczy, aby wchodzić w zakres stosowania tej dyrektywy, z jednej strony musi spełniać warunki przewidziane w jej art. 2 ust. 1, a z drugiej strony nie może być objęty jednym z odstępstw przewidzianych w jej art. 3.

20 Bezsporne jest, że produkt leczniczy Avastin stanowi biotechnologiczny produkt leczniczy, o którym mowa w pkt 1 załącznika do rozporządzenia nr 726/2004. Ten produkt leczniczy został wprowadzony do obrotu po uzyskaniu PDO zgodnie z art. 3 ust. 1 tego rozporządzenia. Nie jest także kwestionowane to, że Avastin wchodzi w zakres stosowania dyrektywy 2001/83 jako produkt leczniczy przygotowywany przemysłowo, przeznaczony do wprowadzenia do obrotu w państwach członkowskich i nieobjęty żadnym z wyjątków przewidzianych w art. 3 tej dyrektywy.

21 Zobacz pkt 27 niniejszej opinii.

58. W tych okolicznościach już z informacji zawartych w wyroku Novartis Pharma [22] wynika, że produkt leczniczy w ten sposób przepakowany nie może być uważany do celów stosowania dyrektywy 2001/83 za produkt odrębny od produktu leczniczego Avastin [23].

59. Trybunał w tym wyroku zbadał, czy działalność spółki polegająca na podziale i przepakowaniu Avastinu z butelek do strzykawek zawierających jedynie dawkę podaną w recepcie wystawionej przez lekarza w celu dokonania iniekcji doszklistkowej oraz na dostarczaniu tych strzykawek do aptek, które je zamówiły, wymaga uzyskania przez tę spółkę PDO. Zdaniem Trybunału, pod warunkiem że operacje te nie zmieniają produktu leczniczego i są przeprowadzane wyłącznie na podstawie indywidualnych recept lekarskich, działalność ta nie jest tożsama z ponownym wprowadzeniem do obrotu produktu leczniczego określonego w pkt 1 załącznika do rozporządzenia nr 726/2004, a zatem PDO nie jest wymagane. Trybunał powierzył sądowi krajowemu zadanie zbadania spełnienia tych warunków [24], uwzględniając okoliczność, że sąd ten oparł się w swoim postanowieniu odsyłającym na założeniu, zgodnie z którym podział i przepakowanie Avastinu nie zmieniały jego składu [25].

60. Wydaje mi się, że to podejście opiera się na koncepcji, zgodnie z którą – pod warunkiem że składnik aktywny sam w sobie nie zostanie zmieniony – zmiany wprowadzone w dozowaniu, opakowaniu i sposobie podawania Avastinu w celu jego stosowania poza wskazaniami rejestracyjnymi nie prowadzą do stworzenia odrębnego produktu leczniczego do celów stosowania prawa farmaceutycznego Unii [26].

61. Moim zdaniem jeżeli przepakowanie produktu leczniczego objętego zakresem stosowania dyrektywy 2001/83 do indywidualnych dawek nie pociąga za sobą zmiany składnika aktywnego, produkt leczniczy w ten sposób przepakowany pozostaje objęty tą dyrektywą. W konsekwencji produkt ten nadal podlega w szczególności systemowi nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii ustanowionemu przez omawianą dyrektywę [27].

62. Jak bowiem wynika z brzmienia art. 2 i 3 dyrektywy 2001/83, jej stosowanie nie zależy od każdej operacji, jakiej podlega produkt leczniczy, lecz od każdego produktu leczniczego rozpatrywanego jako taki. Jak w istocie podnosi Irlandia, skoro produkt leczniczy jest objęty zakresem stosowania omawianej dyrektywy, wszystkie operacje, jakim on podlega – w tym jego pierwotne wytworzenie, wprowadzanie do obrotu, jak również, w stosownych przypadkach, późniejsze operacje podziału i przepakowania – są regulowane przepisami tej dyrektywy.

63. W tym kontekście motyw 35 dyrektywy 2001/83 stanowi, że dyrektywa ta zmierza do zapewnienia kontroli nad całym łańcuchem dystrybucji produktów leczniczych, od ich wytworzenia aż do zaopatrzenia w nie ludności (przy założeniu, że obowiązki z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii mają zastosowanie po tym zaopatrzeniu ludności). Cel ten zostałby zaprzepaszczony,

22 Wyrok z dnia 11 kwietnia 2013 r., C-535/11, EU:C:2013:226, pkt 40–42.

23 Decyzje AIFA również wydają się odzwierciedlać ten punkt widzenia, ponieważ wprowadziły one produkt leczniczy „bevacizumab – Avastin" do wykazu 648.

24 Sąd ten, czyli Landgericht Hamburg (sąd okręgowy w Hamburgu, Niemcy), orzekł, że rozpatrywane operacje zmieniają produkt, ponieważ nie były one zgodne z warunkami PDO Avastinu [wyrok z dnia 14 stycznia 2014 r., 78/11, HKO (416), pkt 117]. Wyrok ten został uchylony w tym względzie w postępowaniu apelacyjnym przez Oberlandesgericht Hamburg (wyższy sąd krajowy w Hamburgu, Niemcy) [wyrok z dnia 18 grudnia 2015 r. (3 U 43/14), pkt 210]. Sąd apelacyjny uznał, że przesłanka dotycząca braku modyfikacji produktu leczniczego, zawarta w wyroku z dnia 11 kwietnia 2013 r., Novartis Pharma, C-535/11, EU:C:2013:226, pkt 40–42, wymaga jedynie, aby skład produktu leczniczego pozostał niezmieniony.

25 Wyrok z dnia 11 kwietnia 2013 r., NovartisPharma, C-535/11, EU:C:2013:226, pkt 28, 41.

26 Zgodnie z tą samą linią orzeczniczą w wyroku z dnia 23 stycznia 2018 r., F. Hoffmann–La Roche i in. (C-179/16, EU:C:2018:25, pkt 55, 58) Trybunał ocenił rozpatrywaną sytuację jako dotyczącą przepakowania Avastinu w celu umożliwienia jego iniekcji doszklistkowej. Nie uznał on produktu powstałego w wyniku tego przepakowania za nowy produkt leczniczy, odrębny od produktu leczniczego objętego PDO.

27 Zgodnie z art. 16 ust. 2 i art. 24 ust. 1 rozporządzenia nr 726/2004, jak również art. 23 ust. 2 akapit drugi i art. 101 ust. 1 dyrektywy 2001/83 obowiązki nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii ciążące na posiadaczach PDO, na EMA oraz na krajowych organach ds. zdrowia dotyczą również wykorzystania poza wskazaniami rejestracyjnymi produktów leczniczych objętych zakresem stosowania tych aktów.

gdyby interwencja apteki zmierzająca do dostosowania dozowania i opakowania produktu leczniczego w celu umożliwienia jego podawania pacjentom – zarówno w ramach stosowania poza wskazaniami rejestracyjnymi, jak i stosowania objętego przez PDO tego produktu leczniczego [28] – skutkowała przerwaniem tego łańcucha kontroli.

64. Byłoby tak nawet gdyby operacje podziału i przepakowania rozpatrywanego produktu leczniczego nie miały charakteru przemysłowego i były dokonywane przez apteki na podstawie indywidualnych recept.

65. Okoliczność ta może natomiast wpłynąć na treść wymogów, od których dyrektywa 2001/83 uzależnia te operacje oraz wydawanie przepakowanego w ten sposób produktu leczniczego szpitalom. Będzie ona zatem miała znaczenia dla celów ustalenia, czy apteki muszą mieć z jednej strony pozwolenie na wytwarzanie na mocy art. 40 ust. 1 owej dyrektywy, do celu przepakowania Avastinu z butelki do strzykawek jednorazowego użytku, a z drugiej strony PDO na podstawie art. 6 ust. 1 omawianej dyrektywy w celu dostarczenia tych strzykawek do szpitali [29].

66. W tym względzie pragnę wyjaśnić już w tym miejscu, że art. 40 ust. 2 akapit drugi dyrektywy 2001/83 przewiduje, iż pozwolenie na wytwarzanie nie jest wymagane dla przygotowania, podziału, zmian opakowania lub prezentacji danego produktu leczniczego, w przypadku gdy procesy te są wykonywane jedynie dla dostawy detalicznej przez farmaceutów w aptekach lub przez osoby prawnie upoważnione w państwach członkowskich. To szczególne odstępstwo pozbawione byłoby effet utile, gdyby okoliczność, że apteka dzieli i przepakowuje produkt leczniczy na podstawie indywidualnych recept, powodowała wyłączenie tego produktu leczniczego z zakresu stosowania tej dyrektywy oraz, co za tym idzie, wyłączenie od samego początku tych operacji z działania reguły, zgodnie z którą pozwolenie na wytwarzanie jest co do zasady wymagane.

67. W trosce o wyczerpujący charakter opinii dodam jednak, iż w przypadku gdyby apteki przeprowadzały na istniejącym produkcie leczniczym posiadającym PDO operacje, które zmieniałyby jego składnik aktywny [30], uzyskany w ten sposób produkt powinien by zostać uznany za nowy produkt leczniczy dla celów stosowania prawa farmaceutycznego Unii. W takim przypadku należałoby zatem sprawdzić, czy produkt ten wchodzi w zakres stosowania dyrektywy 2001/83, a w szczególności czy jest z niego wyłączony na mocy jej art. 3 pkt 1.

68. W wyroku Abcur [31] Trybunał orzekł, że zastosowanie tego przepisu wymaga jedynie spełnienia przesłanek, które są w nim wyraźnie przewidziane. Wyjaśnił również, że warunek, zgodnie z którym apteka musi przygotować produkt leczniczy „w oparciu o receptę lekarską sporządzoną dla indywidualnego pacjenta", wymaga, aby recepta została wystawiona przed tym przygotowaniem. Omawiany preparat musi zatem zostać przygotowany konkretnie dla określonego wcześniej pacjenta.

28 W tym względzie Regione Emilia-Romagna zauważył na rozprawie, że duża część produktów leczniczych, których podawanie jest zastrzeżone dla szpitali, w tym Avastin wykorzystywany w onkologii, musi być przygotowywana w aptece w celu dostosowania ich dawkowania do każdego pacjenta.

29 Zobacz pkt 70 i nast. niniejszej opinii.

30 Ta hipoteza obejmuje przypadek, w którym apteka rozpakowała produkt leczniczy objęty zakresem stosowania dyrektywy 2001/83 w celu pozyskania z niego składników aktywnych i stworzenia na ich podstawie produktu leczniczego odrębnego z punktu widzenia jego składu.

31 Wyrok z dnia 16 lipca 2015 r., C-544/13 i C-545/13, EU:C:2015:481, pkt 55, 71.

69. Trybunał, co więcej, nie wymagał, aby recepty lekarskie były dostosowane do każdego pacjenta w zależności od różnych potrzeb terapeutycznych. Zatem okoliczność, że dawka jest identyczna dla wszystkich pacjentów, zgodnie ze standardowym protokołem lekarskim, nie stanowi przeszkody dla stosowania art. 3 pkt 1 dyrektywy 2001/83 [32]. Nie ma też znaczenia, że rozpatrywany produkt leczniczy jest podawany w instytucji innej niż apteka, która przygotowała ten produkt leczniczy, ponieważ taki warunek nie jest określony w tym przepisie.

3. W przedmiocie wymogów dotyczących wprowadzania do obrotu i wytworzenia

a) W przedmiocie konieczności uzyskania PDO

70. Z postanowienia odsyłającego wynika, że apteki, które przepakowują Avastinu z butelek do pojedynczych strzykawek i dostarczają je do szpitali, nie posiadają PDO w tym zakresie. Leczenie AMD, podobnie jak dawka, droga podawania i prezentacja wymagane dla tego wskazania terapeutycznego nie są zatem objęte ani PDO Avastinu posiadanym przez spółkę z grupy Roche, ani przez nowe PDO, które uzyskałyby te apteki.

71. Jak wskazałem powyżej, Trybunał orzekł już w wyroku Novartis Pharma [33], że spółka może podzielić i przepakować Avastin z butelek oraz dostarczyć do aptek gotowe strzykawki jednorazowego użytku bez uprzedniego uzyskania nowego PDO, pod warunkiem że podział i przepakowanie, po pierwsze, nie prowadzą do zmiany produktu leczniczego, a po drugie, zostały dokonane na podstawie indywidualnych recept.

72. Pierwsza z przesłanek określonych w tym wyroku, już wcześniej przeanalizowana, wydaje się być spełniona w niniejszym przypadku [34]. Druga jest natomiast spełniona pod warunkiem, że rozpatrywany produkt leczniczy został przygotowany wyłącznie w oparciu o indywidualne recepty lekarskie, bez dodatkowego wymogu, by każda z tych recept przewidywała indywidualne dawkowanie. Trybunał nie uznał bowiem, że okoliczność, iż spółka rozpatrywana w sprawie, w której wydano wspomniany wyrok, wytwarzała seryjnie standardowe dawki Avastinu w celu ich wykorzystania do oczu, uniemożliwiała spełnienie tej przesłanki.

73. Podejście przyjęte przez Trybunał opierało się raczej na przekonaniu, zgodnie z którym podział i przepakowanie produktów leczniczych na podstawie recept lekarskich następują na dalszym etapie jego wprowadzenia do obrotu i stanowią operacje, które bez udziału rozpatrywanej spółki „mogłyby być lub mogły były być wykonywane w inny sposób […] przez przepisujących lekarzy, a nawet przez same apteki w ich laboratoriach lub też w szpitalach, na odpowiedzialność tych podmiotów” [35]. Innymi słowy, operacje te wpisują się nie we wprowadzanie do obrotu dla całego nieokreślonego kręgu osób, ale w dostawę dla indywidualnych pacjentów wskazanych wcześniej przez lekarza prowadzącego. W tym przypadku podziału i przepakowania Avastinu muszą dokonywać, na mocy decyzji AIFA, właśnie apteki szpitalne [36].

32 Jak wynika z pkt 42 wyroku z dnia 16 lipca 2015 r., Abcur (C-544/13 i C-545/13, EU:C:2015:481), przed sądem krajowym podnoszono, że jeden z rozpatrywanych produktów leczniczych był wytwarzany w sposób standaryzowany. Trybunał nie uznał, że okoliczność ta uniemożliwia sama w sobie stosowania art. 3 pkt 1 dyrektywy 2001/83.

33 Wyrok z dnia 11 kwietnia 2013 r., C-535/11, EU:C:2013:226, pkt 41–43.

34 Zobacz pkt 57–60 niniejszej opinii.

35 Wyrok z dnia 11 kwietnia 2013 r., Novartis Pharma, C-535/11, EU:C:2013:226, pkt 43.

36 Operacje te, na podstawie decyzji nr 799/2017, mogą również obecnie być wykonywane w aptekach komercyjnych, które spełniają określone wymogi (zob. przypis 9 do niniejszej opinii).

74. W konsekwencji działalność aptek upoważnionych do tego w decyzjach AIFA polegająca na podziale i przepakowaniu Avastinu z butelek na podstawie indywidualnych recept, bez zmiany jego składnika aktywnego, a następnie wydawanie dawek indywidualnych pochodzących z takich operacji szpitalom, które podają je pacjentom, nie wymaga uzyskania PDO.

75. Zważywszy na powyższe, jak podkreślił Trybunał w wyroku Novartis Pharma [37], Avastin w formie przygotowanej w celu leczenia AMD nadal podlega przepisom dyrektywy 2001/83, w szczególności w odniesieniu do jego wytworzenia. W związku z tym należy zbadać, czy podział i przepakowanie Avastinu wymagają uzyskania pozwolenia na wytwarzanie zgodnie z art. 40 ust. 1 tej dyrektywy. Chociaż sąd odsyłający nie wymienił tego przepisu w treści swoich pytań, analiza taka jest konieczna w celu udzielenia mu użytecznej odpowiedzi. Roche Italia, Regione Emilia-Romagna i Regione Veneto, SOI-AMOI, rząd polski oraz Komisja przedstawiły zresztą Trybunałowi na ten temat uwagi na piśmie.

b) W przedmiocie konieczności uzyskania pozwolenia na wytwarzanie

76. Artykuł 40 ust. 1 dyrektywy 2001/83 zobowiązuje państwa członkowskie do uzależnienia wytwarzania produktów leczniczych objętych zakresem stosowania tej dyrektywy od wydania pozwolenia na mocy ich prawa krajowego. Zgodnie z art. 40 ust. 2 akapit pierwszy omawianej dyrektywy pozwolenie takie wymagane jest zarówno dla wytwarzania całościowego i częściowego, jak i dla wszelkich procesów podziału, pakowania czy też prezentacji produktu leczniczego (które mogą następować, jak w niniejszej sprawie, po wprowadzeniu do obrotu tego produktu leczniczego).

77. Artykuły 41–53 dyrektywy 2001/83 określają warunki, jakie muszą spełnić takie krajowe systemy wydawania pozwoleń. W szczególności zainteresowany producent musi złożyć wniosek, na poparcie którego przedstawi szereg informacji [38]. Właściwy organ danego państwa członkowskiego wydaje więc pozwolenie dopiero po upewnieniu się o prawdziwości tych informacji [39]. Pozwolenie na wytwarzanie wymaga zatem nie tylko samego spełnienia wymogów postawionych przez krajowe przepisy w zakresie wytwarzania produktów leczniczych, ale także wydania szczególnego indywidualnego aktu upoważniającego jego posiadacza do wytwarzania produktów leczniczych.

78. W niniejszej sprawie decyzje AIFA stanowią, że jedynie „apteki szpitalne, które spełniają niezbędne wymogi, zgodnie z przepisami zapewniającymi prawidłowe przygotowanie" mogą dokonać podziału i przepakowania Avastinu w celu zastosowania do oczu [40]. Ani te decyzje, ani inne informacje zawarte w aktach sprawy przedłożonych Trybunałowi nie wskazują natomiast, że apteki te powinny posiadać pozwolenie na wytwarzanie. Podczas rozprawy rząd włoski oświadczył, że zgodnie z informacjami, którymi dysponuje, operacje te nie są objęte zakresem pozwoleń na wytwarzanie w rozumieniu art. 40 ust. 1 dyrektywy 2001/83.

79. Również przy założeniu, że sąd odsyłający potwierdzi, iż apteki uprawnione do dokonania podziału i przepakowania Avastinu na mocy decyzji AIFA nie posiadają takich pozwoleń, operacje te mogą jednak wchodzić w zakres odstępstwa przewidzianego w art. 40 ust. 2 akapit drugi tej dyrektywy [41].

80. W celu skorzystania z tego odstępstwa wymagane jest, po pierwsze, aby rozpatrywane czynności były wykonywane „przez farmaceutów w aptekach lub przez osoby prawnie upoważnione w państwach członkowskich". Warunek ten powinno się uznać za spełniony, ponieważ operacje te są prowadzone z poszanowaniem zasad ustanowionych przez decyzje AIFA.

37 Wyrok z dnia 11 kwietnia 2013 r., C-535/11, EU:C:2013:226, pkt 44.

38 Zobacz art. 41 akapit drugi dyrektywy 2001/83.

39 Zobacz art. 42 ust. 1 dyrektywy 2001/83.

40 Zobacz pkt 27 i 30 niniejszej opinii. Od czasu wejścia w życie decyzji nr 799/2017 apteki komercyjne mogą również dokonywać tych operacji.

41 Zobacz wyroki: z dnia 11 kwietnia 2013 r., Novartis Pharma, C-535/11, EU:C:2013:226, pkt 52; z dnia 23 stycznia 2018 r., F. Hoffmann–La Roche i in., C-179/16, EU:C:2018:25, pkt 58.

81. Należy jeszcze zbadać, po drugie, czy podział i przepakowanie Avastinu są przeprowadzane „jedynie dla dostawy detalicznej".

82. Pojęcie „dostawy detalicznej" nie jest zdefiniowane w dyrektywie 2001/83. Oznacza ono, zgodnie z jego potocznym znaczeniem, dostarczanie ludności produktów pojedynczych lub w małych ilościach. W wyroku Caronna [42] Trybunał rozumiał to pojęcie jako przeciwstawne pojęciu „dystrybucji hurtowej". To ostatnie pojęcie jest zdefiniowane w art. 1 pkt 17 dyrektywy 2001/83, który właśnie odróżnia je od dostaw produktów leczniczych dla ludności [43].

83. Jak wynika z wyroku Novartis Pharma [44], spełnienie tego warunku nie wymaga, by produkty lecznicze, które zostały poddane procesom podziału i przepakowania, były dostarczane bezpośrednio pacjentom, dla których są przeznaczone [45]. W sprawie, w której zapadł ten wyrok, pojedyncze strzykawki uzyskane z butelki Avastinu były bowiem dostarczane do aptek, które złożyły na nie zamówienie. Trybunał nie uznał, że okoliczność ta uniemożliwia spełnienie omawianego warunku, ponieważ wymaga on jedynie, aby rozpatrywane operacje rzeczywiście mieściły się w logice dystrybucji detalicznej przez apteki. Położył on w tym kontekście szczególny nacisk na kwestię tego, czy operacje te były dokonywane wyłącznie na podstawie indywidualnych recept lekarskich [46].

84. W niniejszej sprawie z postanowienia odsyłającego wynika, że Avastin jest dzielony i przepakowywany po przedstawieniu takich recept. Przygotowane w ten sposób dawki indywidualne są dostarczane do szpitali, gdzie zostają następnie podane danym pacjentom. Avastin należy zresztą do kategorii produktów leczniczych, które mogą być podawane tylko w warunkach szpitalnych, w związku z czym nie może on być dostarczany bezpośrednio pacjentom. W tych okolicznościach podział i przepakowanie Avastinu nie wymagają moim zdaniem pozwolenia na wytwarzanie.

85. Roche Italia poinformowała jednak Trybunał, że apteki komercyjne przepakowywały Avastin na dużą skalę bez uprzedniego uzyskania recept imiennych, jak tego wymaga prawo włoskie i prawo Unii. Co więcej, apteki te dostarczały przepakowany w ten sposób produkt leczniczy okulistom w celu jego podawania w ich prywatnych gabinetach, podczas gdy uregulowanie krajowe wymaga, aby był on podawany tylko w szpitalach.

86. Moim zdaniem nawet gdyby okazało się, że rzeczywiście niektóre apteki przygotowywały i dostarczały ten produkt leczniczy niezgodnie z wymogami wynikającymi z prawa włoskiego i prawa Unii, to okoliczność ta nie ma znaczenia dla udzielenia odpowiedzi na pytania postawione przez sąd odsyłający. Takie praktyki wykraczają bowiem poza ramy określone w decyzjach AIFA i w art. 1 ust. 4a ustawy nr 648/96, która stanowi dla nich podstawę prawną. Nie mogą one zatem mieć wpływu na ich zgodność z prawem. Jak podkreśliły SOI-AMOI, rząd włoski i Komisja na rozprawie, obowiązkiem władz włoskich jest karanie takich nielegalnych praktyk w przypadku ich wystąpienia [47].

42 Wyrok z dnia 28 czerwca 2012 r., C-7/11, EU:C:2012:396, pkt 35, 36.

43 Pojęcie „dystrybucji hurtowej produktów leczniczych" zostało zdefiniowane w art. 1 pkt 17 dyrektywy 2001/83 jako „jakakolwiek działalność obejmująca zaopatrzenie, przechowywanie, dostawę lub wywóz produktów leczniczych, *oprócz dostaw dla ludności*. Obszar takiej działalności obejmuje producentów lub ich składnice hurtowe, importerów, innych hurtowników czy też farmaceutów i osoby uprawnione do dostaw produktów leczniczych dla ludności w danym państwie członkowskim" (podkreślenie moje).

44 Wyrok z dnia 11 kwietnia 2013 r., C-535/11, EU:C:2013:226, pkt 53.

45 Co więcej, gdy prawodawca zamierzał uzależnić stosowanie przepisu dyrektywy 2001/83 od warunku, że rozpatrywany produkt leczniczy jest dostarczany bezpośrednio pacjentom, tak jak to uczynił w odniesieniu do wyłączenia formuł objętych lekospisem przewidzianego w art. 3 pkt 2 tej dyrektywy, wyraźnie wskazał ów warunek (zob. w tym względzie wyrok z dnia 16 lipca 2015 r., Abcur, C-544/13 i C-545/13, EU:C:2015:481, pkt 69, 70).

46 Jednakże nie wynika z tego, że korzystanie z odstępstwa przewidzianego w art. 40 ust. 2 akapit drugi dyrektywy 2001/83 jest zawsze zastrzeżone dla operacji wykonywanych na podstawie recept lekarskich. Przepis ten może bowiem mieć zastosowanie również do operacji dotyczących produktów leczniczych wydawanych bez recepty.

47 Podczas rozprawy Roche Italia wskazała ponadto na wyrok z dnia 7 marca 2018 r., w którym Tribunale amministrativo regionale per la Lombardia (sąd administracyjny regionu Lombardia, Włochy) potwierdził zgodność z prawem kar administracyjnych nałożonych na aptekę komercyjną za niezgodne z prawem przygotowanie Avastinu do stosowania do oczu.

87. Biorąc pod uwagę powyższe rozważania, operacje podziału i przepakowania Avastinu, o ile są one dokonywane na podstawie indywidualnych recept przez apteki upoważnione do tego na mocy decyzji AIFA, nie wymagają pozwolenia na wytwarzanie zgodnie z art. 40 ust. 1 dyrektywy 2001/83. Dostarczanie w ten sposób uzyskanych produktów ośrodkom szpitalnym w celu podawania ich pacjentom nie musi samo w sobie być przedmiotem PDO na podstawie art. 6 ust. 1 tej dyrektywy w związku z art. 3 ust. 1 rozporządzenia nr 726/2004.

88. W zakresie, w jakim działania takie jak określone w decyzjach AIFA spełniają wymogi wynikające z przepisów dyrektywy 2001/83 dotyczące wprowadzania do obrotu i wytwarzania leków, zgodność z prawem tych decyzji nie zależy od kwestii – będącej przedmiotem drugiego aspektu pierwszego pytania prejudycjalnego – czy Republika Włoska jest upoważniona do zastosowania odstępstwa od przepisów tej dyrektywy zgodnie z jej art. 5 ust. 1.

89. Niemniej jednak pragnę poruszyć tę kwestię w trosce o wyczerpujący charakter wywodu, ponieważ odpowiedź na to pytanie okazałaby się niezbędna do rozstrzygnięcia sporu w postępowaniu głównym, gdyby Trybunał miał orzec, że takie działania nie spełniają tych wymogów.

4. W przedmiocie stosowania art. 5 ust. 1 dyrektywy 2001/83

90. Drugi aspekt pierwszego pytania prejudycjalnego dotyczy możliwości skorzystania, w sytuacji takiej jak rozpatrywana w postępowaniu głównym, z przyznanej państwom członkowskim w art. 5 ust. 1 dyrektywy 2001/83 możliwości wyłączenia, zgodnie z ich ustawodawstwem krajowym, niektórych produktów leczniczych ze stosowania przepisów tej dyrektywy [48].

91. Skorzystanie z tego uprawnienia wymaga spełnienia dwóch warunków. Po pierwsze, dane państwo członkowskie musi zmierzać do zaspokojenia „szczególnych potrzeb"; po drugie, produkty lecznicze muszą być dostarczane „na złożone w dobrej wierze [niewywołane] zamówienie, sporządzone zgodnie ze specyfikacją upoważnionej osoby wykonującej zawód związany z ochroną zdrowia oraz do celów stosowania przez indywidualnego pacjenta na jej bezpośrednią osobistą odpowiedzialność".

92. W wyroku Komisja/Polska [49] Trybunał zbadał, w jakim zakresie art. 5 ust. 1 dyrektywy 2001/83 zezwalał, aby produkt leczniczy został wprowadzony do obrotu w państwie członkowskim bez uzyskania PDO na podstawie art. 6 ust. 1 tej dyrektywy.

93. Po ustaleniu, że art. 5 ust. 1 dyrektywy 2001/83 powinien być interpretowany w sposób ścisły ze względu na jego wyjątkowy charakter, Trybunał orzekł, po pierwsze, że pojęcie „szczególnych potrzeb", o którym mowa w tym przepisie, odnosi się wyłącznie do indywidualnych sytuacji uzasadnionych względami medycznymi i wymaga, aby produkt leczniczy był niezbędny do zaspokojenia potrzeb pacjentów. Po drugie, wymóg, aby rozpatrywany produkt leczniczy był dostarczany na „złożone w dobrej wierze niewywołane zamówienie", oznacza, że ten produkt leczniczy powinien być przepisany przez lekarza w wyniku obiektywnej oceny stanu zdrowia jego pacjentów i w oparciu o względy wyłącznie terapeutyczne [50].

48 Jak podkreślił rzecznik generalny N. Jääskinen w opinii w sprawie Komisja/Polska (C-185/10, EU:C:2011:622, pkt 27), art. 5 ust. 1 dyrektywy 2001/83 przyznaje państwom członkowskim pewną elastyczność pozwalającą im „skutecznie sprostać indywidualnym okolicznościom lub określonym nagłym wypadkom wymagającym natychmiastowej reakcji".

49 Wyrok z dnia 29 marca 2012 r., C-185/10, EU:C:2012:181.

50 Wyrok z dnia 29 marca 2012 r., Komisja/Polska, C-185/10, EU:C:2012:181, pkt 31, 34, 35.

94. Trybunał wywnioskował z tego, że uprawnienie przewidziane w tym przepisie może dotyczyć tylko sytuacji, w których lekarz uzna, iż stan zdrowia jego poszczególnych pacjentów wymaga podania produktu leczniczego, dla którego nie ma zatwierdzonego odpowiednika – a więc produktu leczniczego zawierającego te same składniki aktywne, tę samą dawkę i postać – na rynku krajowym lub który jest niedostępny na tym rynku [51].

95. Ponadto Trybunał wyjaśnił, że względy finansowe nie mogą same w sobie prowadzić do uznania istnienia takich szczególnych potrzeb. W sposób wyraźny odrzucił on możliwość powołania się przez państwo członkowskie na art. 5 ust. 1 dyrektywy 2001/83, którego stosowanie powinno pozostać wyjątkiem, wyłącznie w celu wspierania równowagi finansowej swojego systemu zabezpieczenia społecznego lub w celu umożliwienia pacjentom z ograniczonymi środkami finansowymi dostępu do niezbędnej opieki [52].

96. W wyroku Novartis Pharma [53] Trybunał zastosował te zasady w celu określenia tego, na jakich warunkach art. 5 ust. 1 dyrektywy 2001/83 umożliwia zwolnienie operacji podziału i przepakowania Avastinu w celu jego wykorzystania w dziedzinie okulistyki od wymogu uzyskania pozwolenia na wytwarzanie zgodnie z art. 40 ust. 1 tej dyrektywy.

97. Wyciągnął on z nich wniosek, że skoro składniki aktywne Avastinu i Lucentisu są różne, „lekarz może – w odniesieniu do konkretnej patologii i w oparciu wyłącznie o względy terapeutyczne właściwe przypadkom jego pacjentów, w tym w zakresie zasad podawania produktu leczniczego – uznać, że leczenie nieobjęte [PDO], na podstawie postaci galenowej i dawkowania, jakie uznaje za właściwe, za pomocą Avastinu objętego [PDO] jest bardziej adekwatne niż leczenie za pomocą Lucentisu” [54].

98. W świetle tego orzecznictwa państwo członkowskie może powołać się na odstępstwo przewidziane w art. 5 ust. 1 dyrektywy 2001/83 w celu wyłączenia Avastinu przygotowanego do leczenia AMD z wymogów tej dyrektywy – dotyczących wprowadzania na rynek lub wytwarzania produktów leczniczych – jedynie w przypadku, gdy pacjent nie może być leczony za pomocą produktu leczniczego zatwierdzonego dla tego wskazania terapeutycznego [55]. Tak byłoby w przypadku, gdyby produkty lecznicze, których PDO obejmuje leczenie AMD, takie jak Lucentis, były nieskuteczne lub niewskazane dla konkretnego pacjenta albo niedostępne na rynku danego państwa członkowskiego.

99. Natomiast wbrew temu, co podnosiły w istocie Regione Emilia-Romagna i rząd włoski, hipoteza ta nie obejmuje sytuacji, w której lekarz wybiera produkt leczniczy stosowany poza wskazaniami rejestracyjnymi ze względów dotyczących wyłącznie ograniczenia kosztów ciążących na systemie ubezpieczeń zdrowotnych. Nawet gdyby ten produkt leczniczy był równie skuteczny i bezpieczny jak produkty lecznicze, których PDO obejmuje leczenie AMD, taki przypadek nie uzasadnia zastosowania odstępstwa przewidzianego w art. 5 ust. 1 dyrektywy 2001/83.

100. Okoliczność, że na mocy art. 1 ust. 4a ustawy nr 648/96 AIFA wprowadziła Avastin do wykazu 648 dla celów leczenia AMD, upewniając się uprzednio o skuteczności terapeutycznej i bezpieczeństwie tego produktu leczniczego, nie wystarcza zatem do spełnienia warunków określonych w art. 5 ust. 1 dyrektywy 2001/83.

51 Wyrok z dnia 29 marca 2012 r., Komisja/Polska, C-185/10, EU:C:2012:181, pkt 36, 37. Zobacz także wyroki: z dnia 16 lipca 2015 r., Abcur, C-544/13 i C-545/13, EU:C:2015:481, pkt 56, 57; z dnia 23 stycznia 2018 r., F. Hoffmann–La Roche i in., C-179/16, EU:C:2018:25, pkt 57.

52 Wyrok z dnia 29 marca 2012 r., Komisja/Polska, C-185/10, EU:C:2012:181, pkt 38, 46–48.

53 Wyrok z dnia 11 kwietnia 2013 r., C-535/11, EU:C:2013:226, pkt 46.

54 Wyrok z dnia 11 kwietnia 2013 r., Novartis Pharma, C-535/11, EU:C:2013:226, pkt 48.

55 Conseil d'État (rada stanu, Francja) przyjęła to podejście w swoim wyroku nr 392459 z dnia 24 lutego 2017 r. (FR:CECHR:2017:392459.20170224, pkt 12–17), do którego Roche Italia odniosła się w swoich uwagach.

101. Do sądu krajowego należało będzie, w razie potrzeby, zbadanie, czy na podstawie prawa wewnętrznego Avastin może być używany poza wskazaniami rejestracyjnymi tylko w sytuacjach, w których, ze względów czysto terapeutycznych, lekarz uzna, że określony pacjent nie może być leczony za pomocą produktu leczniczego zatwierdzonego do leczenia AMD i dostępnego na rynku krajowym [56].

B. W przedmiocie pytania trzeciego

102. Poprzez pytanie trzecie sąd krajowy dąży do ustalenia, czy kompetencja, jaką w art. 1 ust. 4a ustawy nr 648/96 przyznano AIFA, do „użyt[cia] odpowiednich narzędzi monitorujących umożliwiających zapewnienie bezpieczeństwa pacjentów oraz zapewnienie w odpowiednim czasie koniecznych dostosowań", gdy produkt leczniczy stosowany poza wskazaniami rejestracyjnymi zostaje wprowadzony do wykazu 648, narusza wyłączną kompetencję EMA do oceny skuteczności, bezpieczeństwa i jakości produktów leczniczych w celu wydania PDO dla produktów leczniczych podlegających procedurze scentralizowanej na podstawie art. 3 rozporządzenia nr 726/2004. Zapytuje on również, czy ta kompetencja AIFA jest nie do pogodzenia z kompetencjami EMA w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii określonymi w szczególności w art. 25 i 26 tego rozporządzenia.

103. Nie ulega według mnie wątpliwości, że na pytania te należy udzielić odpowiedzi przeczącej.

104. Wyłączna kompetencja, jaką rozporządzenie nr 726/2004 przyznaje EMA, dotyczy bowiem jedynie ocen przeprowadzanych w celu wydania przez Komisję PDO dla produktu leczniczego [57]. Tymczasem uprawnienie do monitorowania, które powierzono AIFA, w żaden sposób nie odnosi się do takich ocen.

105. Ta kompetencja AIFA nie ogranicza również korzystania przez EMA, przy wydawaniu PDO, z jej kompetencji w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Jak wynika w szczególności z art. 25 i 26 owego rozporządzenia, system nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii prowadzony jest przez EMA w koordynacji z organami krajowymi. Artykuł 1 ust. 4a ustawy nr 648/96 nie wpływa w żaden sposób na kompetencje EMA w zakresie, w jakim przyznaje AIFA kompetencję do monitorowania, uzupełniającą w stosunku do tej, którą wykonuje EMA w odniesieniu do stosowania leków poza wskazaniami rejestracyjnymi.

C. W przedmiocie pytania czwartego

106. W pytaniu czwartym sąd odsyłający pyta w istocie Trybunał o zgodność decyzji AIFA z art. 1 ust. 3 dyrektywy 89/105, zgodnie z którym żaden element tej dyrektywy nie zezwala na wprowadzenie do obrotu produktu leczniczego, dla którego nie otrzymano PDO przewidzianego w art. 6 ust. 1 dyrektywy 2001/83.

56 Jak wynika z postanowienia odsyłającego, decyzje AIFA nie wydają się ograniczać refundacji Avastinu do tych przypadków [zob. w szczególności art. 2 ust. 1 lit. c) decyzji nr 622/2014] a przyjęcie art. 1 ust. 4a ustawy nr 648/96 nastąpiło prawdopodobnie ze względów finansowych (zob. pkt 26 i 27 niniejszej opinii). Mając to na uwadze, Novartis Farma, Roche Italia, SOI-AMOI i rząd włoski zauważyły, że zgodnie z włoskim ustawodawstwem lekarze mogą przepisywać dany produkt leczniczy poza wskazaniami rejestracyjnymi tylko w przypadku, gdy pacjent nie może być leczony za pomocą produktu leczniczego stosowanego w sposób zgodny z jego PDO. Powołują się one w szczególności na art. 3 decreto-legge n. 23, 17 febbraio 1998, convertito con modificazioni dalla legge n. 94, 8 aprile 1998 (dekretu z mocą ustawy nr 23 z dnia 17 lutego 1998 r. przekształconego ze zmianami w ustawę nr 94 z dnia 8 kwietnia 1998 r., tzw. „ustawy Di Bella"). Sąd odsyłający wskazał natomiast, że lekarze mogą przepisywać produkt leczniczy poza wskazaniami rejestracyjnymi, w przypadku gdy uznają to za przydatne dla zdrowia pacjentów, bez sprecyzowania, czy ta sytuacja wymaga braku dopuszczonej alternatywnej terapii, odpowiedniej do leczenia danego pacjenta (zob. pkt 24 niniejszej opinii). W przypadku gdy sąd ten ustali, że ustawodawstwo dotyczące przepisywania leków poza wskazaniami rejestracyjnymi formułuje taki wymóg, do niego należała będzie ocena, czy z łącznej lektury tych przepisów i decyzji AIFA wynika, iż zgodnie z włoskim prawem Avastin może być stosowany, a tym bardziej refundowany, tylko w celu sprostania potrzebom terapeutycznym określonych pacjentów.

57 Zobacz w szczególności art. 5–9 rozporządzenia nr 726/2004.

107. Nie ma potrzeby udzielania odpowiedzi na to pytanie, jako że przedstawione powyżej rozważania pozwalają stwierdzić, że apteki upoważnione do tego przez decyzje AIFA mogą dostarczać szpitalom Avastin podzielony i przepakowany na podstawie indywidualnych recept nie będąc w posiadaniu PDO.

108. W każdym wypadku art. 1 ust. 3 dyrektywy 89/105 ma, jak mi się wydaje, jedynie wyjaśnić, że dyrektywa ta pozostaje bez uszczerbku dla przepisów Unii dotyczących wprowadzania do obrotu produktów leczniczych. Przepis ten nie może być interpretowany w ten sposób, że sprzeciwia się on sam w sobie uregulowaniu krajowemu przewidującemu refundację produktu leczniczego przez system ubezpieczeń zdrowotnych, nawet jeżeli wymogi wynikające z tego uregulowania nie zostały spełnione.

V. Wnioski

109. W świetle całości powyższych rozważań proponuję, aby na pytania przedłożone przez Consiglio di Stato (radę stanu, Włochy) Trybunał odpowiedział w następujący sposób:

1) Artykułu 3 pkt 1 dyrektywy Parlamentu Europejskiego i Rady 2001/83/WE z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi, zmienionej dyrektywą Parlamentu Europejskiego i Rady 2012/26/UE z dnia 25 października 2012 r., nie stosuje się do produktu leczniczego będącego przedmiotem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (PDO), który to produkt, po wprowadzeniu do obrotu, podlegał operacjom podziału i przepakowania dokonanym przez apteki, bez zmiany zawartego w nim składnika aktywnego.

2) Artykuł 6 ust. 1 dyrektywy 2001/83 w związku z art. 3 ust. 1 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 r. ustanawiającego wspólnotowe procedury wydawania pozwoleń dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi i do celów weterynaryjnych i nadzoru nad nimi oraz ustanawiającego Europejską Agencję Leków, zmienionego rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) nr 1027/2012 z dnia 25 października 2012 r., nie sprzeciwia się zastosowaniu przepisów krajowych, które wyłącznie w celu zmniejszenia obciążenia budżetu systemu ubezpieczeń zdrowotnych umożliwiają refundowanie przez ten system produktu leczniczego stosowanego dla wskazań terapeutycznych nieobjętych jego PDO, niezależnie od dostępności na rynku produktów leczniczych, których PDO obejmuje to wskazanie terapeutyczne, pod warunkiem że ten produkt leczniczy został wprowadzony do obrotu i wytworzony zgodnie z przepisami tego rozporządzenia i tej dyrektywy.

   W tym kontekście działania, poprzez które prawnie upoważnione w tym celu apteki dokonują podziału i przepakowania na indywidualne dawki produktu leczniczego na podstawie indywidualnych recept lekarskich bez zmiany jego składnika aktywnego oraz dostarczają te indywidualne dawki do szpitali, gdzie zostaną one podane danym pacjentom, nie wymagają uzyskania PDO na mocy art. 6 ust. 1 dyrektywy 2001/83 w związku z art. 3 ust. 1 rozporządzenia nr 724/2006.

   Zgodnie z art. 40 ust. 2 akapit drugi dyrektywy 2001/83 operacje te nie wymagają również uzyskania pozwolenia na wytwarzanie na mocy art. 40 ust. 1 tej dyrektywy.

3) Artykuł 5 ust. 1 dyrektywy 2001/83 zezwala państwu członkowskiemu na wyłączenie produktu leczniczego ze stosowania przepisów tej dyrektywy wyłącznie w przypadkach, gdy lekarz uzna, w wyniku obiektywnej oceny stanu zdrowia jego poszczególnych pacjentów i w oparciu o względy wyłącznie terapeutyczne, że leczenie za pomocą tego produktu leczniczego jest niezbędne dla zaspokojenia potrzeb terapeutycznych jego pacjentów, które nie mogą być zaspokojone przez żaden produkt leczniczy posiadający wymagane na mocy rzeczonej dyrektywy pozwolenia

i dostępny na rynku krajowym. Artykuł 5 ust. 1 dyrektywy 2001/83 sprzeciwia się zatem temu, aby państwo członkowskie powoływało się na uprawnienie przewidziane w tym przepisie wyłącznie ze względów o charakterze finansowym.

4) Żaden z przepisów rozporządzenia nr 726/2004 nie stoi na przeszkodzie ustawodawstwu krajowemu, które przyznaje organowi krajowemu uprawnienie do podejmowania decyzji dotyczących bezpieczeństwa produktów leczniczych w związku z ich wykorzystywaniem do wskazań nieobjętych ich PDO.