Oikeustapauskokoelma

JULKISASIAMIEHEN RATKAISUEHDOTUS
HENRIK SAUGMANDSGAARD ØE
25 päivänä heinäkuuta 2018[1]

Asia C-29/17

Novartis Farma SpA
vastaan
Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA),
Roche Italia SpA ja
Consiglio Superiore di Sanità,
Ministero della Saluten,
Regione Veneton,
Società Oftalmologica Italianan (SOI),
Associazione Medici Oculisti Italianin (AMOI) ja
Regione Emilia-Romagnan
osallistuessa asian käsittelyyn

(Ennakkoratkaisupyyntö – Consiglio di Stato (ylin hallintotuomioistuin, Italia))

Ennakkoratkaisupyyntö – Lääkkeet – Direktiivi 2001/83/EY – Soveltamisala – Soveltamisalan ulkopuolelle jääminen – 3 artiklan 1 alakohta – Poikkeamismahdollisuus – 5 artiklan 1 kohta – Myyntilupa – 6 artiklan 1 kohta – Valmistuslupa – 40 artiklan 1 ja 2 kohta – Asetus (EY) N:o 726/2004 – Keskitetyn menettelyn mukaisesti myönnetty myyntilupa – 3 artiklan 1 kohta – Kansallisesta sairausvakuutusjärjestelmästä korvattava lääke, jota käytetään sen myyntilupaan kuulumattomaan hoitoon (myyntiluvan ulkopuolinen käyttö)

I Johdanto

1. Consiglio di Staton (ylin hallintotuomioistuin, Italia) ennakkoratkaisukysymys koskee seuraavien säännösten tulkintaa: direktiivin 2001/83/EY[2] 3 artiklan 1 alakohta, 5 artiklan 1 kohta ja 6 artiklan 1 kohta, asetuksen (EY) N:o 726/2004[3] 3, 25 ja 26 artikla luettuina yhdessä saman asetuksen liitteen kanssa sekä direktiivin 89/105/ETY[4] 1 artiklan 3 kohta.

1 Alkuperäinen kieli: ranska.

2 Ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä koskevista yhteisön säännöistä 6.11.2001 annettu Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi (EYVL 2001, L 311, s. 67), sellaisena kuin se on muutettuna 25.10.2012 annetulla Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivillä 2012/26/EU (EUVL 2012, L 299, s. 1).

3 Ihmisille ja eläimille tarkoitettuja lääkkeitä koskevista yhteisön lupa- ja valvontamenettelyistä ja Euroopan lääkeviraston perustamisesta 31.3.2004 annettu Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus (EUVL 2004, L 136, s. 1) sellaisena kuin se on muutettuna 25.10.2012 annetulla Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksella (EU) N:o 1027/2012 (EUVL 2012, L 316, s. 38).

4 Ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden hintojen sääntelytoimenpiteiden avoimuudesta ja niiden soveltamisesta kansallisissa sairausvakuutusjärjestelmissä 21.12.1988 annettu neuvoston direktiivi (EYVL 1989, L 40, s. 8).

2. Tämä pyyntö on esitetty asiassa, jossa asianosaisina ovat yhtiö Novartis Farma SpA ja Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (Italian lääkevirasto) ja joka koskee sellaisten päätösten laillisuutta, joilla AIFA on sisällyttänyt Servizio Sanitario Nazionalen (SSN) (kansallinen terveydenhuoltojärjestelmä, Italia) korvaamien lääkkeiden luetteloon lääkkeen, jota käytetään myyntilupaan kuulumattomiin terapeuttisiin käyttötarkoituksiin.

3. Kyseinen lääke, Avastin, on hyväksytty tietyntyyppisten syöpien hoitoon. Sillä hoidetaan myös kosteaa silmänpohjan ikärappeumaa (AMD), joka on yleinen verkkokalvosairaus, vaikka myyntiluvassa ei mainita tätä terapeuttista käyttötarkoitusta. Tässä myyntiluvan ulkopuolisessa käytössä Avastin on poistettava alkuperäisestä injektiopullostaan ja pakattava uudelleen niin, että lääkkeen myyntilupa ei enää kata lääkkeen vahvuutta, pakkausta tai antoreittiä.

4. Asiassa kiinnitetään tuomioiden Novartis Pharma [5] ja F. Hoffmann-La Roche ym. [6] jälkeen kolmannen kerran unionin tuomioistuimen huomiota kysymyksiin, jotka perustuvat Avastinin myyntiluvan ulkopuoliseen käyttöön. Ennakkoratkaisua pyytänyt tuomioistuin kysyy pohjimmiltaan, täyttääkö se, että SSN korvaa tämän lääkkeen myyntiluvan ulkopuolisen käytön, lääkkeiden markkinoille saattamista koskevasta Euroopan unionin lääkealan säännöstöstä johtuvat vaatimukset. Kyseinen tuomioistuin tiedustelee unionin tuomioistuimelta myös asetuksessa N:o 726/2004 säädetyn keskitetyn lupamenettelyn piiriin kuuluviin lääkkeisiin liittyvää lääketurvatoimintaa koskevan toimivallan jakautumisesta kansallisten ja unionin viranomaisen välillä.

II Asiaa koskevat oikeussäännöt

A Unionin oikeus

1 Direktiivi 2001/83

5. Direktiivin 2001/83 2 artiklan 1 kohdan mukaan direktiiviä ”sovelletaan ihmisille tarkoitettuihin lääkkeisiin, jotka on tarkoitettu saatettaviksi markkinoille jäsenvaltioissa ja jotka on valmistettu teollisesti tai joiden valmistuksessa käytetään teollista prosessia”.

6. Direktiivin 3 artiklassa säädetään seuraavaa:

”Tätä direktiiviä ei sovelleta:

1) yksittäiselle potilaalle kirjoitetun lääkemääräyksen mukaisesti apteekissa valmistettuihin lääkkeisiin (lääkemääräyksen mukaiset apteekkivalmisteet);

– –”

7. Kyseisen direktiivin 5 artiklan 1 kohdassa säädetään seuraavaa: ”Jäsenvaltio voi voimassa olevan lainsäädännön mukaisesti ja erityistarpeiden täyttämiseksi olla soveltamatta tämän direktiivin säännöksiä lääkkeeseen, joka on valmistettu laillistetun terveydenhuollon ammattihenkilön antamien ohjeiden mukaisesti ja tarkoitettu hänen välittömällä henkilökohtaisella vastuullaan yksittäiselle potilaalle, ja joka toimitetaan vilpittömässä mielessä vapaaehtoisesti tehtyä tilausta vastaan.”

5 Tuomio 11.4.2013 (C-535/11, EU:C:2013:226).

6 Tuomio 23.1.2018 (C-179/16, EU:C:2018:25).

8. Saman direktiivin 6 artiklan 1 kohdassa säädetään seuraavaa:

”Lääkettä ei saa saattaa jäsenvaltion markkinoille, ellei sillä ole kyseisen jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen tämän direktiivin mukaisesti antamaa myyntilupaa tai lupaa, joka on annettu noudattaen asetusta [N:o 726/2004] – –.

Kun lääkkeelle on myönnetty ensimmäinen myyntilupa ensimmäisen alakohdan mukaisesti, kaikille myöhemmille vahvuuksille, lääkemuodoille, antoreiteille, pakkaustyypeille sekä kaikille muutoksille ja laajennuksille on myös myönnettävä lupa ensimmäisen alakohdan mukaisesti tai ne on sisällytettävä samaan myyntilupaan. Kaikkien kyseisten myyntilupien katsotaan kuuluvan samaan yleiseen myyntilupaan – –”

9. Direktiivin 2001/83 8 artiklan 3 kohdassa täsmennetään, mitä tietoja ja asiakirjoja myyntilupahakemukseen on liitettävä. Kyseisen säännöksen j alakohdassa mainitaan erityisesti yhteenveto valmisteen ominaisuuksista. Direktiivin 2001/83 11 artiklan mukaan tästä asiakirjasta käyvät ilmi etenkin seuraavat lääkettä koskevat tiedot: vahvuus, lääkemuoto, kaikkien ainesosien koostumus laadun ja määrän suhteen, terapeuttiset käyttötarkoitukset sekä annostus ja antotapa.

10. Kyseisen direktiivin 40 artiklassa säädetään seuraavaa:

”1. Jäsenvaltioiden on toteutettava kaikki tarvittavat toimenpiteet sen varmistamiseksi, että lääkkeiden valmistamiseksi niiden alueilla tarvitaan lupa. – –

2. Edellä 1 kohdassa tarkoitettu lupa vaaditaan sekä täydellistä että osittaista valmistusta varten sekä osiinjakamista, pakkaamista ja merkitsemistä varten.

Tällaista lupaa ei kuitenkaan vaadita valmistusta, osiinjakamista taikka pakkauksen tai merkitsemisen muuttamista varten, jos nämä suorittaa ainoastaan vähittäisjakelua varten proviisori apteekissa tai muu henkilö, jolla on jäsenvaltion lainsäädännön mukaan lupa tällaisiin toimiin.”

2 Direktiivi 89/105

11. Direktiivin 89/105 1 artiklan 3 kohdan mukaan ”[tässä] direktiivissä säädetyllä ei sallita sellaisen lääkevalmisteen pitämistä kaupan, jolle ei ole myönnetty direktiivin [2001/83 6 artiklan 1 kohdassa] säädettyä lupaa”.

3 Asetus N:o 726/2004

12. Asetuksessa N:o 726/2004 otetaan käyttöön keskitetty menettely, jota noudatetaan myönnettäessä lupia lääkkeille unionin tasolla.

13. Kyseisen asetuksen 3 artiklan 1 kohdan mukaan ”liitteen mukaisia lääkkeitä ei saa saattaa [unionissa] markkinoille ilman, että [unioni] on myöntänyt myyntiluvan tämän asetuksen mukaisesti”. Kyseisessä liitteessä oleva 1 kohta sisältää tietyillä bioteknologisilla menetelmillä kehitetyt lääkkeet.

14. Saman asetuksen 13 artiklan 1 kohdan mukaan keskitetyn menettelyn mukaisesti myönnetty myyntilupa on voimassa koko unionissa ja antaa kussakin jäsenvaltiossa samat oikeudet ja velvollisuudet kuin kyseisen jäsenvaltion direktiivin 2001/83 6 artiklan mukaisesti myöntämä myyntilupa.

15. Asetuksen N:o 726/2004 16 artiklan 2 kohdan mukaan keskitetyn menettelyn mukaisesti myönnetyn myyntiluvan haltijan on välittömästi ilmoitettava Euroopan lääkevirastolle (EMA), Euroopan komissiolle ja jäsenvaltioille uusista tiedoista, jotka voivat aiheuttaa muutoksia direktiivin 2001/83 8 artiklan 3 kohdassa tarkoitettuihin tietoihin tai asiakirjoihin. Näihin tietoihin ”sisältyvät kliinisten tai muiden tutkimusten positiiviset tai negatiiviset tulokset kaikissa käyttötarkoituksissa ja väestöryhmissä riippumatta siitä, sisältyvätkö ne myyntilupaan, sekä tiedot lääkkeen muusta kuin myyntiluvan ehtojen mukaisesta käytöstä”.

16. Kyseisen asetuksen 21–29 artiklassa säädetään lisäksi unionissa hyväksyttyjä lääkkeitä koskevasta lääketurvajärjestelmästä.

17. Kyseisen asetuksen 24 artiklan 1 kohdan mukaan järjestelmään kuuluu EMA:n jäsenvaltioiden ja komission kanssa yhteistyössä perustama ja ylläpitämä tietokanta tietojen keräämiseksi erityisesti ”myyntiluvan mukaisesta samoin kuin muusta kuin myyntiluvan mukaisesta lääkkeen käytöstä – – ihmisillä ilmenevistä epäillyistä haittavaikutuksista”.

18. Saman asetuksen 25 artiklan mukaan ”[EMA] laatii yhteistyössä jäsenvaltioiden kanssa www-pohjaisia jäsenneltyjä standardilomakkeita, joilla terveydenhuollon ammattihenkilöt ja potilaat voivat ilmoittaa epäillyistä haittavaikutuksista – –”.

19. Asetuksen N:o 726/2004 26 artiklan mukaan EMA perustaa yhteistyössä jäsenvaltioiden ja komission kanssa Euroopan lääkkeitä käsittelevän www-portaalin ja pitää sitä yllä, jotta voidaan levittää tietoa lääkkeistä, joille on myönnetty myyntilupa unionissa.

B Italian oikeus

20. Asetuksen nro 536, joka on annettu 21.10.1996 ja muutoksitta muunnettu laiksi 23.12.1996 annetulla lailla nro 648 (decreto-legge n. 536, 21 ottobre 1996, convertito senza modificazioni dalla legge n. 648, 23 dicembre 1996; jäljempänä laki nro 648/96), 1 §:n 4 momentissa säädetään seuraavaa:

”Kun pätevää hoitovaihtoehtoa ei ole, voidaan määrätä innovatiivisia lääkkeitä, joiden myynti on luvallista muissa valtioissa mutta ei kansallisella alueella, lääkkeitä, joita ei vielä ole hyväksytty mutta joita testataan kliinisissä tutkimuksissa, sekä lääkkeitä, joita käytetään muussa kuin hyväksytyssä terapeuttisessa käyttötarkoituksessa, ja nämä sisällytetään luetteloon, jonka laatii ja jota päivittää säännöllisesti Commissione unica del farmaco [yhteinen lääkekomitea] [jäljempänä luettelo 648] niiden menettelyjen ja kriteerien mukaisesti, jotka se itse hyväksyy, ja [SSN] voi korvata ne kokonaan 1.1.1997 alkaen – –”

21. Asetuksen nro 36, joka on annettu 20.3.2014 ja muunnettu tietyin muutoksin laiksi 16.5.2014 annetulla lailla nro 79 (decreto-legge n. 36, 20 marzo 2014, convertito con modificazioni dalla legge n. 79, 16 maggio 2014; jäljempänä laki nro 79/2014), 3 §:n 2 momentilla on täydennetty lain nro 648/96 1 §:ää 4 bis momentilla, jossa säädetään seuraavaa:

”Vaikka toinen hoitovaihtoehto hyväksytyn lääkkeen muodossa olisi olemassa, [AIFA:n] suorittaman arvioinnin jälkeen lääkkeet, joita voidaan käyttää muuhun kuin hyväksyttyyn terapeuttiseen käyttötarkoitukseen, lisätään [luetteloon 648] ja [SSN] voi korvata ne edellyttäen, että kyseinen käyttötarkoitus on tunnettu ja kansallisen ja kansainvälisen lääketieteellisen ja tieteellisen yhteisön puitteissa suoritettujen tutkimusten mukainen, ja soveltaen taloudellisia ja tarkoituksenmukaisuutta koskevia kriteerejä. Tässä tapauksessa AIFA ottaa käyttöön asianmukaiset seurantavälineet, jotta voidaan varmistaa potilaiden turvallisuus ja tehdä tarvittavat päätökset nopeasti.”

III Pääasia, ennakkoratkaisukysymykset ja menettely unionin tuomioistuimessa

22. Novartis-konserniin kuuluvalla yhtiöllä on myyntilupa Lucentis-nimiselle bioteknologiselle lääkkeelle, jonka vaikuttava aine on ranibitsumabi. Tämä myyntilupa on myönnetty asetuksessa N:o 726/2004 säädetyn keskitetyn menettelyn mukaisesti. Myyntilupa kattaa AMD:n hoidon. Lucentis-valmistetta myydään 0,23 millilitraa lääkeliuosta sisältävissä injektiopulloissa. Pulloa käytetään yhteen 0,05 millilitran lasiaisensisäiseen injektioon. SSN korvaa Lucentis-valmisteen.

23. Roche-konserniin kuuluvalla yhtiöllä on myyntilupa toiselle bioteknologiselle lääkkeelle, Avastinille, jonka vaikuttava aine on bevasitsumabi. Avastinin ja Lucentisin välillä on joitakin rakenteellisia ja farmakologisia eroja. Myös Avastin on hyväksytty keskitetyn menettelyn mukaisesti syöpäsairauksien hoitoon. Sitä myydään injektiopulloissa, jotka sisältävät 4 millilitraa lääkeainetta infuusiokonsentraattina, liuosta varten.

24. Jotkin lääkärit määräävät Avastinia myös AMD:n hoitoon, vaikka sen myyntilupa ei kata tätä terapeuttista käyttötarkoitusta. Ennakkoratkaisupyynnöstä käy ilmi, että Italian lainsäädännössä sallitaan lääkkeen myyntiluvan ulkopuolinen käyttö silloin, kun lääkäri, joka käyttää ammatilleen ominaista hoitotyöhön kuuluvaa vapautta, katsoo sen olevan potilaansa terveyden kannalta hyödyllistä. Avastin on tätä varten pakattava uudelleen poistamalla lääkeaine alkuperäisestä injektiopullosta ja jakamalla se useisiin kertakäyttöisiin 0,1 millilitran injektioruiskuihin lasiaisensisäistä injektiota varten.

25. AIFA antoi 24.6.2014 päätöksen nro 622 (jäljempänä päätös nro 622/2014) bevasitsumabi-Avastin-lääkkeen lisäämisestä luetteloon 648 (joka sisältää SSN:n korvaamat lääkkeet)[7] AMD:n hoitoa varten lain nro 648/96 1 §:n 4 bis momentin sekä 15.4.2014 annetun Consiglio Superiore di Sanitàn (ylin terveyslautakunta, Italia) lausunnon mukaisesti.[8]

26. Ennakkoratkaisua pyytänyt tuomioistuin täsmentää, että Italian lainsäätäjän päätös hyväksyä tämä lisääminen perustui todennäköisesti puhtaasti taloudellisiin syihin. Consiglio Superiore di Sanitàn edellä mainitun lausunnon mukaan Lucentisia sisältävä injektiopullo maksaa SSN:lle 902 euroa, kun yhtä lasiaisensisäistä injektiota varten tarvittava annos Avastinia maksaa 82 euroa. Kyseinen lautakunta katsoi lausunnossaan, että lasiaisensisäiseen käyttöön tarkoitettu bevasitsumabi-valmiste on ”steriili lääkemääräyksen mukainen apteekkivalmiste”.

27. Päätöksen nro 622/2014 2 §:n 1 momentissa määrätään seuraavaa:

”Bevasitsumabi-Avastin-lääke toimitetaan seuraavin edellytyksin, joiden tarkoituksena on suojella potilasta, kun kyseistä lääkettä käytetään myyntilupaan kuulumattomaan käyttötarkoitukseen:

a) steriiliyden varmistamiseksi bevasitsumabi-lääkettä voidaan pakata kertakäyttöannoksiksi lasiaisensisäistä käyttöä varten yksinomaan vaatimukset täyttävissä sairaala-apteekeissa moitteettoman valmistuksen takaavia sääntöjä noudattaen;

b) lasiaisensisäistä käyttöä varten tarkoitettua bevasitsumabi-lääkettä voidaan antaa vain [Italian] hallintoalueiden nimeämien julkisten sairaaloiden pitkälle erikoistuneilla silmäsairauksien osastoilla;

7 Ks. tämän ratkaisuehdotuksen 21 kohta.

8 Vaikka ennakkoratkaisua pyytänyt tuomioistuin ei ole toistanut näitä tosiseikkoja koskevia täsmennyksiä, on mielestäni aiheellista muistuttaa, kuten unionin tuomioistuin on todennut tuomiossa 23.1.2018, F. Hoffmann-La Roche ym. (C-179/16, EU:C:2018:25, 27–29 kohta), että Avastinin myyntiluvan ulkopuolinen käyttö alkoi jo ennen AMD:n hoitoon hyväksyttyjen lääkkeiden markkinoille saattamista. AIFA lisäsi vuonna 2007 Avastinin käytön AMD:n hoidossa luetteloon 648 lain nro 648/96 1 §:n 4 momentin nojalla, koska tähän terapeuttiseen käyttötarkoitukseen ei tuolloin ollut saatavissa hyväksyttyä hoitovaihtoehtoa. Sen jälkeen, kun Lucentis ja muita kyseiseen tarkoitukseen hyväksyttyjä lääkkeitä oli lisätty tähän luetteloon vuonna 2008, AIFA poisti Avastinin lääkekorvauksen AMD:n hoidon osalta. Kun lain nro 648/96 1 §:ään oli lisätty 4 bis momentti, AIFA saattoi palauttaa Avastinin luetteloon 648 AMD:n hoitoa varten, vaikka markkinoilla oli lääkkeitä, joiden myyntilupa kattoi tämän terapeuttisen käyttötarkoituksen.

c) lääkettä voidaan antaa vasta, kun potilas on allekirjoittanut tieteellisiä syitä koskevan tietoisen suostumuksen ja hänelle on annettu riittävästi tietoja hyväksytyistä hoitovaihtoehdoista, joiden kustannukset SSN:lle ovat kuitenkin korkeammat;

d) perustetaan seurantarekisteri, johon liitetään lomake haittavaikutusten ilmoittamista varten."

28. Kyseisen päätöksen 3 §:ssä määrätään seuraavaa: "Kun lääkettä käyttävät yksiköt määräävät SSN:n korvaamaa lääkettä, niiden on täytettävä jokaisen potilaan osalta sähköinen lääkemääräyslomake – –."

29. Päätöksen 4 §:ssä määrätään, että "AIFA varaa itselleen mahdollisuuden hyväksyä muita arvioita ja antaa muita, potilaiden turvallisuuden varmistamisen kannalta asianmukaisempia päätöksiä – – seurannan avulla kerättyjen tietojen tai muiden käytettävissä olevien tieteellisten todisteiden analysoinnin jälkeen".

30. Päätöstä nro 622/2014 on muutettu 30.1.2015 annetulla päätöksellä nro 79 (jäljempänä päätös nro 79/2015 ja yhdessä päätöksen nro 622/2014 kanssa AIFA:n päätökset) kyseisen lääkkeen antamiseen oikeutettujen henkilöiden määrittämisen osalta. Alueiden nimeämien julkisten sairaaloiden pitkälle erikoistuneiden silmäsairauksien osastojen lisäksi oikeutettuja ovat nykyään myös kaikki hallintoalueiden nimeämät pitkälle erikoistuneet sairaalat.[9]

31. Ennakkoratkaisua pyytänyt tuomioistuin toteaa myös, että apteekit valmistavat silmissä käytettävää Avastinia yksittäisten lääkemääräysten perusteella. Näitä lääkemääräyksiä ei kuitenkaan ole kirjoitettu henkilökohtaisesti potilaiden yksilöllisten tarpeiden mukaisesti, joten lääke valmistetaan samalla tavalla kaikille potilaille sarjatuotantona ja toistuvasti.[10]

32. Novartis Farma on riitauttanut AIFA:n päätösten laillisuuden Tribunale amministrativo regionale per il Laziossa (Lazion alueellinen hallintotuomioistuin, Italia). Sen mukaan päätökset ovat omiaan suosimaan sen kilpailijaa Roche Italia SpA:ta supistamalla huomattavasti Lucentisin osuutta AMD:n hoitoa koskevista markkinoista.

33. Kanne hylättiin 13.1.2016 annetulla tuomiolla. Novartis Farma valitti asiasta Consiglio di Statoon.

34. Novartis Farma vetoaa valituksessaan AIFA:n päätösten välilliseen laittomuuteen sillä perusteella, että lain nro 79/2014 3 §:n 2 momentti, jolla lisättiin lakiin nro 648/96 1 §:n 4 bis momentti, joka on näiden päätösten oikeusperusta, on unionin oikeuden vastainen sikäli, että siinä sallitaan sellaisten lääkkeiden lisääminen luetteloon 648, joita käytetään niiden myyntilupaan kuulumattomiin terapeuttisiin käyttötarkoituksiin, vaikka kyseisiin käyttötarkoituksiin hyväksyttyjä lääkkeitä on saatavissa.

35. Novartis Farma väittää, että tällä säännöksellä rikotaan direktiivin 2001/83 6 artiklan 1 kohtaa, jonka mukaan kaikille muutoksille, erityisesti lääkkeen terapeuttisiin käyttötarkoituksiin, vahvuuksiin, antoreitteihin tai pakkaustyyppeihin tehdyille muutoksille, on myönnettävä uusi myyntilupa tai olemassa olevaa myyntilupaa on muutettava niitä vastaavasti. Säännöksestä voidaan poiketa vain

9 Unionin tuomioistuimelle toimitetusta asiakirja-aineistosta käy ilmi, että päätöstä nro 79/2015 on puolestaan muutettu 28.4.2017 annetulla päätöksellä nro 799 (jäljempänä päätös nro 799/2017) Avastinin uudelleenpakkaamiseen kertakäyttöannoksiksi oikeutettujen henkilöiden määrittämisen osalta. Tämä uudelleenpakkaaminen voidaan nykyään suorittaa kaikissa vaatimukset täyttävissä apteekeissa, myös yleisölle avoimissa apteekeissa, eikä enää vain sairaala-apteekeissa. AIFA antoi tämän päätöksen sen jälkeen, kun Consiglio di Stato oli 9.1.2017 antanut tuomion, joka on liitetty käsiteltävän asian asiakirja-aineistoon ja jossa kumottiin päätöksen nro 622/2014 2 §:n 1 momentin a kohta siltä osin kuin tämä oikeus annettiin vain sairaala-apteekeille. Asiakirja-aineiston mukaan Roche Italia teki tästä tuomiosta kolmannen osapuolen kantelun.

10 Nämä seikat käyvät ilmi toisesta ennakkoratkaisukysymyksestä.

direktiivin 2001/83 3 artiklan 1 alakohdan tai 5 artiklan 1 kohdan mukaisesti; näitä säännöksiä ei kuitenkaan voida soveltaa nyt käsiteltävässä asiassa. Kyseisen direktiivin 6 artiklan 1 kohdan rikkominen tarkoittaa Novartis Farman mukaan myös direktiivin 89/105 1 artiklan 3 kohdan rikkomista.

36. Novartis Farma väittää lisäksi, että koska lain nro 79/2014 3 §:n 2 momentilla annetaan AIFA:lle lääkkeiden myyntiluvan ulkopuolisen käytön seurantaa koskeva toimivalta, sillä puututaan toimivaltaan, joka asetuksella N:o 726/2004 on annettu EMA:lle lääkkeiden myyntilupien ja lääketurvatoiminnan aloilla.

37. AIFA väittää vastineessaan erityisesti, että Avastinin valmistus silmissä käytettäväksi ei ole luonteeltaan teollista. Näin saatava lääke ei siksi sen mukaan kuulu direktiivin 2001/83 soveltamisalaan, ja se on kyseisen direktiivin 3 artiklan 1 alakohdassa tarkoitettu ”lääkemääräyksen mukainen apteekkivalmiste”. Italian tasavalta voisi AIFA:n mukaan lisäksi vedota oikeuteensa poiketa kyseisen direktiivin säännöksistä direktiivin 5 artiklan 1 kohdan nojalla. Joka tapauksessa AIFA katsoo ensinnäkin, ettei pääasia koske tietyn lääkkeen markkinoille saattamista vaan pelkästään sen myyntiluvan ulkopuolista käyttöä. Toiseksi kyseisen direktiivin 40 artiklan 2 kohdan toisessa alakohdassa sallitaan kyseisten toimien suorittaminen ilman valmistuslupaa. Lisäksi antamalla AIFA:lle seurantaa koskeva toimivalta ei sen mukaan millään tavalla puututa EMA:n toimivaltaan.

38. Tässä tilanteessa Consiglio di Stato päätti lykätä asian käsittelyä ja esittää unionin tuomioistuimelle seuraavat ennakkoratkaisukysymykset:

”1) Ovatko direktiivin [2001/83] säännökset ja erityisesti sen 5 ja 6 artikla, kun huomioon otetaan myös direktiivin toinen perustelukappale, esteenä sellaisen kansallisen lain soveltamiselle – –, jossa pyritään saavuttamaan menojen hillitsemistä koskeva tavoite siten, että sisällyttämällä lääke [SSN:stä] korvattavien lääkkeiden luetteloon pyritään kannustamaan sen käyttöä muuhun kuin kaikille potilaille hyväksyttyyn terapeuttiseen käyttötarkoitukseen ilman, että otettaisiin huomioon mitään yksittäisen potilaan terapeuttisiin tarpeisiin liittyviä näkökohtia, ja huolimatta siitä, että on olemassa ja markkinoilla saatavissa lääkkeitä, jotka on hyväksytty kyseiseen käyttötarkoitukseen?

2) Voidaanko direktiivin [2001/83] 3 artiklan 1 alakohtaa – – soveltaa silloin, kun lääke valmistetaan apteekissa kylläkin yksittäistä potilasta koskevan lääkemääräyksen perusteella mutta sarjavalmistuksena samalla tavalla ja toistuvasti ja ottamatta huomioon yksittäisen potilaan erityistarpeita niin, että lääke toimitetaan sairaalaan eikä potilaalle (kun otetaan huomioon, että lääke on luokiteltu luokkaan H-OSP [vain sairaalakäyttöön tarkoitetut lääkkeet]) ja että sitä myös käytetään muussa laitoksessa kuin siinä, jossa se on valmistettu?

3) Ovatko asetuksen [N:o 726/2004] säännökset ja erityisesti sen 3, 25 ja 26 artikla sekä liite, joissa annetaan [EMA:lle] yksinomainen toimivalta arvioida lääkkeiden, joiden terapeuttisena käyttötarkoituksena on syöpäsairauksien hoito, laatua, turvallisuutta ja tehoa sekä myyntiluvan myöntämismenettelyn (pakollinen keskitetty menettely) yhteydessä että lääkkeen markkinoille saattamisen jälkeisten lääketurvatoimien seuraamiseksi ja yhteensovittamiseksi, esteenä sellaisen kansallisen lain soveltamiselle, jossa annetaan kansalliselle sääntelyviranomaiselle (AIFA) toimivalta tehdä lääkkeiden turvallisuutta koskevia päätöksiä, jotka liittyvät niiden myyntiluvan ulkopuoliseen käyttöön, kun on kysymys lääkkeistä, joiden hyväksyminen kuuluu [komission] yksinomaiseen toimivaltaan, jota käyttäessään tämä ottaa huomioon EMA:n suorittamat tekniset ja tieteelliset arvioinnit?

4) Ovatko direktiivin [89/105] säännökset ja erityisesti sen 1 artiklan 3 kohta esteenä sellaisen kansallisen lain soveltamiselle, jonka mukaan jäsenvaltio saa päätöksissään, jotka koskevat vakuutetulle aiheutuneiden terveydenhoitokulujen korvattavuutta, määrätä, että lääke korvataan,

kun sitä käytetään muuhun kuin [komission] tai eurooppalaisen erikoistuneen viraston keskitetyn arviointimenettelyn jälkeen myöntämässä myyntiluvassa mainittuihin terapeuttisiin käyttötarkoituksiin, vaikka direktiivin [2001/83] 3 ja 5 artiklassa säädetyt edellytykset eivät täyty?"

39. Kirjallisia huomautuksia ovat esittäneet Novartis Farma, Roche Italia, Società Oftalmologica Italiana (SOI) – Associazione Medici Oculisti Italiani (AMOI) (SOI-AMOI), Regione Emilia-Romagna (Emilia-Romagnan hallintoalue, Italia), Regione Veneto (Veneton hallintoalue, Italia), Irlanti sekä Italian, Kreikan, Puolan, Suomen ja Ruotsin hallitukset ja komissio.

40. Osapuolten kuulemiseksi 26.4.2018 pidettyyn istuntoon osallistuivat Novartis Farma, Roche Italia, SOI-AMOI, Regione Emilia-Romagna, Regione Veneto, Italian ja Puolan hallitukset sekä komissio.

IV Asian tarkastelu

A Ensimmäinen ja toinen kysymys

1 Alustavat toteamukset

41. Consiglio di Stato kysyy ensimmäisellä kysymyksellään, onko unionin lääkealan säännöstö esteenä lain nro 648/96 1 §:n 4 bis momentin kaltaiselle kansalliselle säännökselle, jossa sallitaan myyntiluvan ulkopuolisiin terapeuttisiin käyttötarkoituksiin käytettävien lääkkeiden korvaaminen vain kansalliselle sairausvakuutusjärjestelmälle aiheutuvien kustannusten rajoittamiseksi, vaikka saatavissa on lääkkeitä, joiden myyntilupa kattaa kyseiset käyttötarkoitukset. Kyseisen tuomioistuimen mukaan tämä korvaamismahdollisuus kannustaa myyntiluvan ulkopuoliseen käyttöön riippumatta kullekin potilaalle ominaisista terapeuttisista tarpeista.

42. Kysymys koskee ensinnäkin sitä, onko kyseisenlainen säännös direktiivin 2001/83 6 artiklan 1 kohdan mukainen. Tämän säännöksen mukaan lääkkeen voi saattaa jäsenvaltioissa markkinoille vasta, kun sille on myönnetty myyntilupa. Kun lääkkeelle on myönnetty ensimmäinen myyntilupa, kaikille lisäyksille ja muutoksille, jotka koskevat vahvuutta, antoreittiä, pakkaustyyppiä tai terapeuttista käyttötarkoitusta, on myös myönnettävä lupa tai ne on sisällytettävä samaan myyntilupaan.[11]

43. Ennakkoratkaisua pyytänyt tuomioistuin kysyy ensimmäisellä kysymyksellään toiseksi, onko jäsenvaltiolla direktiivin 2001/83 5 artiklan 1 kohdan nojalla oikeus poiketa kyseisen direktiivin 6 artiklan 1 kohdasta johtuvista vaatimuksista pääasiassa kyseessä olevan kaltaisessa tilanteessa, eli jos lain nro 648/96 1 §:n 4 bis momentin kaltainen säännös ei ole yhteensopiva näiden vaatimusten kanssa.

44. Kyseinen tuomioistuin katsoo, että lain nro 648/96 1 §:n 4 bis momentin yhteensopimattomuus direktiivin 2001/83 kanssa tarkoittaa, että päätökset, joilla AIFA on kyseisen säännöksen mukaisesti lisännyt Avastinin korvattavien lääkkeiden luetteloon AMD:n hoidon osalta ja määrittänyt edellytykset, joilla kyseinen lääke voidaan pakata uudelleen ja antaa potilaille, ovat lainvastaisia.

11 Direktiivin 2001/83 6 artiklan 1 kohdassa ei mainita erikseen terapeuttisia käyttötarkoituksia koskevia muutoksia, mutta näitä on pidettävä tässä säännöksessä tarkoitettuina "muutoksina" tai "laajennuksina", kuten käy ilmi ihmisille ja eläimille tarkoitettujen lääkkeiden myyntilupien ehtojen muutosten tutkimisesta annetun asetuksen (EY) N:o 1234/2008 (EUVL 2008, L 334, s. 7) liitteessä II olevasta 2 kohdasta ja liitteessä V olevasta 1 osasta.

45. Tässä yhteydessä on korostettava, että terveyspalvelujen järjestäminen ja tarjoaminen sekä niihin osoitettujen voimavarojen kohdentaminen kuuluvat SEUT 168 artiklan 7 kohdan mukaisesti jäsenvaltioiden toimivaltaan. Tämä toimivalta vahvistetaan myös direktiivin 2001/83 4 artiklan 3 kohdassa ja asetuksen N:o 726/2004 1 artiklan toisessa kohdassa, joiden mukaan kyseisen asetuksen säännökset eivät vaikuta jäsenvaltioiden viranomaisten toimivaltaan lääkkeiden hinnoittelussa tai sen osalta, kuuluvatko ne terveydellisillä, taloudellisilla tai sosiaalisilla perusteilla kansallisten sairausvakuutus- tai sosiaaliturvajärjestelmien soveltamisalaan.

46. Oikeuskäytännöstä käy ilmi, että jäsenvaltioilla on lisäksi toimivalta säätää lääkkeiden korvaamisesta sairausvakuutusjärjestelmiensä taloudellisen tasapainon turvaamiseksi,[12] mutta myös edellytyksistä, joilla lääkärit voivat määrätä lääkkeitä.[13] Näin ollen vain jäsenvaltiot voivat tarvittaessa rajoittaa lääkärien oikeutta käyttää hoitotyöhön kuuluvaa vapauttaan.[14]

47. Unionin tuomioistuin on kuitenkin toistuvasti katsonut, että jäsenvaltioiden on toimivaltaansa käyttäessään noudatettava unionin oikeutta.[15] Mielestäni tästä seuraa, ettei unionin oikeus estä jäsenvaltioiden sairausvakuutusjärjestelmiä korvaamasta myyntiluvan ulkopuolisesti käytettyä lääkettä, edellyttäen kuitenkin erityisesti, että kyseinen lääke on saatettu markkinoille ja valmistettu unionin lääkealan säännöstön mukaisesti. Kyseinen säännöstö menettää tehokkaan vaikutuksensa, jos jäsenvaltio lääkekorvauspolitiikkansa välityksellä hyväksyy pätevästi sellaisten lääkkeiden markkinoille saattamisen tai valmistamisen, joilla ei ole lääkealan säännöstön mukaisesti vaadittavia lupia.

48. Näin ollen lain nro 648/96 1 §:n 4 bis momentti, jossa annetaan AIFA:lle oikeus säätää, että SSN korvaa myyntiluvan ulkopuolisesti käytettäviä lääkkeitä, vaikka saatavissa olisi hyväksyttyjä vaihtoehtoisia lääkkeitä, ei sinänsä ole unionin oikeuden vastainen riippumatta siitä, katsotaanko korvaamisen kannustavan määräämään tällaisia lääkkeitä.[16] Korvattavia voivat kuitenkin olla vain lääkkeet, jotka on valmistettu ja saatettu markkinoille unionin lääkealan säännöstön mukaisesti.

49. Jotta ennakkoratkaisua pyytäneelle tuomioistuimelle voidaan antaa hyödyllinen vastaus,[17] on edellä esitetyt seikat huomioon ottaen tärkeää tarjota sille tiedot, joiden perusteella se voi ratkaista, koskevatko pääasian kohteena olevat päätökset, joilla AIFA on käyttänyt sille lain nro 648/96 1 §:n 4 bis momentissa annettua oikeutta, tällaisia lääkkeitä. Totean tässä yhteydessä, että AIFA:n päätökset

12 Ks. vastaavasti tuomio 2.4.2009, A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite ym. (C-352/07–C-356/07, C-365/07–C-367/07 ja C-400/07, EU:C:2009:217, 19 kohta); tuomio 22.4.2010, Association of the British Pharmaceutical Industry (C-62/09, EU:C:2010:219, 36 kohta) ja tuomio 29.3.2012, komissio v. Puola (C-185/10, EU:C:2012:181, 47 kohta).

13 Ks. tältä osin tuomio 23.1.2018, F. Hoffmann-La Roche ym. (C-179/16, EU:C:2018:25, 59 kohta). Ks. myös tuomio 11.6.2015, Laboratoires CTRS v. komissio (T-452/14, ei julkaistu, EU:T:2015:373, 79 kohta).

14 Tuomion 23.1.2018, F. Hoffmann-La Roche ym. (C-179/16, EU:C:2018:25) 56 kohdassa unionin tuomioistuin totesi, että lääkäri voi määrätä lääkkeen myyntiluvan ulkopuoliseen käyttöön tapauksissa, joita koskee direktiivin 2001/83 5 artiklan 1 kohdassa säädetty oikeus poiketa kyseisen direktiivin soveltamisalasta. Tämän kohdan ei pidä ymmärtää tarkoittavan lääkärin hoitotyöhön kuuluvan vapauden rajoittamista niin, että hän voi määrätä tällaisen lääkkeen vain kyseisissä poikkeusolosuhteissa. Mielestäni kohdassa tarkoitetaan pelkästään sitä, että vaikka lääke olisi saatettu markkinoille tai valmistettu noudattamatta direktiivistä 2001/83 johtuvia vaatimuksia, jäsenvaltio voi tietyissä erityisolosuhteissa olla soveltamatta siihen kyseistä direktiiviä, kun tarkoituksena on antaa lääkärille mahdollisuus käyttää hoitotyöhön kuuluvaa vapauttaan potilaidensa hyväksi (ks. tämän ratkaisuehdotuksen 90 kohta ja sitä seuraavat kohdat).

15 Ks. erityisesti tuomio 2.4.2009, A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite ym. (C-352/07–C-356/07, C-365/07–C-367/07 ja C-400/07, EU:C:2009:217, 20 kohta) ja tuomio 29.3.2012, komissio v. Puola (C-185/10, EU:C:2012:181, 47 kohta).

16 Regione Emilia-Romagna, Regione Veneto, SOI-AMOI sekä Italian ja Puolan hallitukset kiistävät tämän ensimmäiseen ennakkoratkaisukysymykseen perustuvan väitteen; kysymyksen mukaan lain nro 648/96 1 §:n 4 bis momentilla kannustetaan lääkäreitä määräämään lääkkeitä myyntiluvan ulkopuoliseen käyttöön. Regione Emilia-Romagna, Regione Veneto, SOI-AMOI sekä Italian ja Puolan hallitukset katsovat kyseisen säännöksen vain mahdollistavan sen, että lääkärit voivat käyttää hoitotyöhön kuuluvaa vapauttaan. Tältä osin totean, että unionin tuomioistuin on joka tapauksessa katsonut tuomiossa 22.4.2010, Association of the British Pharmaceutical Industry (C-62/09, EU:C:2010:219, 32–37 kohta), että kansanterveydestä vastaavat kansalliset viranomaiset voivat unionin lääkealan säännöstön mukaisesti säädellä lääkkeiden kulutusta sairausvakuutusjärjestelmien taloudellisen tasapainon saavuttamiseksi ottamalla tarvittaessa käyttöön taloudellisten kannustinten järjestelmän lääkkeiden määräämiseksi, kunhan järjestelmässä noudatetaan puolueettomia perusteita eikä kotimaisten ja muista jäsenvaltioista peräisin olevien lääkkeiden välillä harjoiteta syrjintää.

17 SEUT 267 artiklalla luodussa menettelyssä unionin tuomioistuimen tehtävänä on antaa kansalliselle tuomioistuimelle hyödyllinen vastaus, jonka perusteella kansallinen tuomioistuin voi ratkaista siinä vireillä olevan asian, ja tarvittaessa muotoiltava sille esitetyt kysymykset uudelleen (ks. erityisesti tuomio 22.2.2018, SAKSA (C-185/17, EU:C:2018:108, 28 kohta oikeuskäytäntöviittauksineen)).

koskevat lääkkeitä, jotka saadaan, kun apteekeissa pakataan kyseisissä päätöksissä säädetyissä olosuhteissa uudelleen Avastin-injektiopullot useisiin injektioruiskuihin, jotka sisältävät vain yhteen lasiaisensisäiseen injektioon tarvittavan annoksen, ja nämä ruiskut toimitetaan sairaaloihin, joissa niiden sisältö sen jälkeen annetaan potilaille.

50. Asian ratkaisemiseksi kyseisen tuomioistuimen on ensinnäkin tutkittava, kuuluvatko kyseiset lääkkeet direktiivin 2001/83 soveltamisalaan (jäljempänä 2 kohta). Myös ennakkoratkaisua pyytäneen tuomioistuimen toinen kysymys liittyy tähän ongelmaan. Jos oletetaan, että direktiiviä todellakin sovelletaan kyseisiin lääkkeisiin, on seuraavaksi täsmennettävä niiden vaatimusten sisältö, joita direktiivi asettaa lääkkeiden markkinoille saattamiselle ja valmistukselle pääasiassa kyseessä olevan kaltaisessa tilanteessa (jäljempänä 3 kohta). Jos kävisi ilmi, että näitä vaatimuksia ei ole nyt käsiteltävässä asiassa noudatettu, olisi kolmanneksi tarkasteltava, onko kyseisellä jäsenvaltiolla siitä huolimatta oikeus poiketa vaatimuksista direktiivin 2001/83 5 artiklan 1 kohdan nojalla (jäljempänä 4 kohta).

51. Päättelyketju, jonka avulla näihin kysymyksiin voidaan vastata, on suureksi osaksi jo esitetty tuomiossa Novartis Pharma.[18] Tähän tuomioon johtaneen asian tosiseikat eroavat kuitenkin pääasian tosiseikoista sikäli, että tuomiossa Novartis Pharma oli kyse yhtiöstä, joka pakkasi Avastinia uudelleen ja toimitti sen jälkeen yksittäiset annokset ne tilanneisiin apteekkeihin. Koska uudelleenpakkaamista ei suoritettu apteekissa, direktiivin 2001/83 3 artiklan 1 alakohdan sovellettavuus ei tullut kyseeseen, joten unionin tuomioistuin ei käsitellyt tätä näkökohtaa. Tämä säännös koskee nimittäin yksinomaan yksittäiselle potilaalle kirjoitetun lääkemääräyksen mukaisesti apteekissa valmistettuja lääkkeitä, joita kutsutaan yleisesti ”lääkemääräyksen mukaisiksi apteekkivalmisteiksi”. Nyt käsiteltävässä asiassa on kuitenkin kyse Avastinin uudelleenpakkaamisesta apteekeissa sairaaloihin toimittamista varten.

2 AMD:n hoitoa varten valmistetun Avastinin sisältyminen direktiivin 2001/83 soveltamisalaan

52. Toisella kysymyksellään ennakkoratkaisua pyytänyt tuomioistuin tiedustelee, jääkö lääke, jollainen saadaan jakamalla Avastin osiin ja pakkaamalla se uudelleen silmätautien hoitoa varten AIFA:n päätösten mukaisesti, direktiivin 2001/83 soveltamisalan ulkopuolelle kyseisen direktiivin 3 artiklan 1 alakohdan mukaisesti.

53. Tuomioistuin kysyy etenkin, kattaako tässä säännöksessä tarkoitettu ”lääkemääräyksen mukaisen apteekkivalmisteen” käsite tällaisen lääkkeen silloin, kun osiinjakaminen ja uudelleenpakkaaminen suoritetaan apteekissa yksittäisten lääkemääräysten perusteella sarjatuotantona niin, että vahvuus on sama kaikille potilaille. Se kysyy unionin tuomioistuimelta myös, miten tässä tilanteessa vaikuttaa se, että lääke annetaan potilaille muussa laitoksessa kuin siinä, jossa osiinjakaminen ja uudelleenpakkaaminen on suoritettu.

54. Toisessa ennakkoratkaisukysymyksessä ei mainita erikseen tätä ongelmaa, mutta Regione Veneto, SOI-AMOI ja Kreikan hallitus väittävät lisäksi, että Avastinin osiinjakaminen ja uudelleenpakkaaminen AMD:n hoitoa varten ei ole luonteeltaan teollista. Tästä seuraisi, että saatavaa tuotetta koskisi direktiivin 2001/83 3 artiklan 1 alakohdassa säädetty soveltamisalaa koskeva poikkeus, ja lisäksi se jäisi direktiivin soveltamisalan ulkopuolelle sellaisena kuin se on positiivisesti määritelty 2 artiklan 1 kohdassa.[19]

18 Tuomio 11.4.2013 (C-535/11, EU:C:2013:226).

19 Unionin tuomioistuin täsmensi tuomiossa 16.7.2015, Abcur (C-544/13 ja C-545/13, EU:C:2015:481, 39 kohta) ja toistanut tuomiossa 26.10.2016, Hecht-Pharma (C-276/15, EU:C:2016:801, 29 kohta), että kuuluakseen kyseisen direktiivin soveltamisalaan lääkkeen on yhtäältä täytettävä sen 2 artiklan 1 kohdassa vahvistetut edellytykset ja toisaalta se ei saa kuulua direktiivin 3 artiklassa säädettyjen poikkeusten alaan.

55. Tähdennän heti aluksi, että jos tuomioistuimen toiseen kysymykseen vastattaisiin myöntävästi, kyseiseen tuotteeseen ei sovellettaisi markkinoille saattamista ja valmistusta koskevia vaatimuksia mutta ei myöskään mitään muita kyseisestä direktiivistä johtuvia vaatimuksia, mukaan lukien lääketurvaa koskevat vaatimukset. Direktiivin 2001/83 II osaston säännöksillä, joita ovat myös 2 ja 3 artikla, nimittäin rajataan koko direktiivin soveltamisala.

56. Nähdäkseni toiseen ennakkoratkaisukysymykseen annettava vastaus määräytyy ensisijaisesti sen perusteella, onko tuotetta, joka saadaan poistamalla Avastin alkuperäisestä injektiopullostaan ja siirtämällä se useisiin kertakäyttöisiin injektioruiskuihin silmätautien hoitoa varten, pidettävä kyseistä direktiiviä sovellettaessa eri lääkkeenä kuin Avastin, joka on Roche-konsernin kehittämä ja jonka myyntilupa kattaa syöpäsairauksiin liittyvät terapeuttiset käyttötarkoitukset.[20]

57. Muistutan tässä yhteydessä, että valmistettaessa Avastinia AMD:n hoitoa varten tehdään muutoksia tämän lääkkeen vahvuuteen, pakkaukseen ja antoreittiin. Ennakkoratkaisupyynnöstä tai unionin tuomioistuimelle toimitetusta asiakirja-aineistosta ei kuitenkaan käy ilmi, että valmistaminen vaikuttaisi varsinaiseen lääkeaineeseen. Päinvastoin, AIFA:n päätöksissä sallitaan vain Avastinin pakkaaminen uudelleen yksittäisannoksiksi olosuhteissa, joiden tarkoituksena on taata steriiliys.[21]

58. Näin ollen jo tuomiosta Novartis Pharma[22] ilmenee, ettei näin uudelleenpakattua lääkettä voida direktiiviä 2001/83 sovellettaessa pitää eri tuotteena kuin Avastin.[23]

59. Mainitussa tuomiossa unionin tuomioistuin tutki, oliko sellaisen yhtiön hankittava myyntilupa, jonka toiminta muodostui Avastinin osiinjakamisesta ja uudelleenpakkaamisesta ruiskuiksi, jotka sisälsivät ainoastaan yhtä lasiaisensisäistä injektiota varten tarvittavan annoksen sellaisena kuin se oli lääkärin lääkemääräyksessä vahvistettu, sekä näiden ruiskujen toimittamisesta tilauksen tehneisiin apteekkeihin. Unionin tuomioistuin katsoi, että sikäli kuin asianomaiset toimet eivät johda lääkinnällisen tuotteen muuttamiseen ja ne toteutetaan yksinomaan yksittäisten lääkemääräysten perusteella, toimintaa ei voida rinnastaa asetuksen N:o 726/2004 liitteessä olevassa 1 kohdassa mainitun lääkkeen uuteen markkinoille saattamiseen, joten asianomaiselta yhtiöltä ei edellytetä myyntilupaa. Unionin tuomioistuin totesi, että kansallisen tuomioistuimen on varmistettava, täyttyvätkö nämä edellytykset,[24] koska kyseisen tuomioistuimen ennakkoratkaisupyynnön lähtökohtana oli, että Avastinin osiinjakaminen ja uudelleenpakkaaminen eivät muuttaneet sen koostumusta.[25]

60. Tämän lähestymistavan taustalla oli nähdäkseni ajatus siitä, että kunhan lääkinnällinen tuote itsessään ei muutu, Avastinin vahvuuteen, pakkaukseen ja antoreittiin myyntiluvan ulkopuolista käyttöä varten tehtävät muutokset eivät johda sellaisen lääkkeen syntymiseen, joka eroaa Avastinista unionin lääkealan säännöstöä sovellettaessa.[26]

20 On selvää, että Avastin on asetuksen N:o 726/2004 liitteessä olevassa 1 kohdassa tarkoitettu bioteknologinen lääke. Lääke saatettiin markkinoille sen jälkeen, kun sille oli myönnetty myyntilupa kyseisen asetuksen 3 artiklan 1 kohdan mukaisesti. On myös kiistatonta, että Avastin kuuluu direktiivin 2001/83 soveltamisalaan teollisesti valmistettuna lääkkeenä, joka on tarkoitettu saatettavaksi markkinoille jäsenvaltioissa ja johon ei sovelleta mitään kyseisen direktiivin 3 artiklassa säädetyistä soveltamiseen liittyvistä poikkeuksista.

21 Ks. tämän ratkaisuehdotuksen 27 kohta.

22 Tuomio 11.4.2013 (C-535/11, EU:C:2013:226, 40–42 kohta).

23 Tämä näkemys kuvastuu myös AIFA:n päätöksissä, sillä niillä lisättiin bevasitsumabi-Avastin luetteloon 648.

24 Kyseinen tuomioistuin, Landgericht Hamburg (Hampurin alueellinen alioikeus, Saksa), totesi, että kyseisillä toimilla muutettiin tuotetta, koska ne eivät olleet Avastinin myyntiluvan mukaiset (tuomio 14.1.2014 (416 HKO 78/11), 117 kohta). Tuomiosta valitettiin Oberlandesgericht Hamburgiin (Hampurin osavaltion ylioikeus, Saksa), joka kumosi sen (tuomio 18.12.2015 (3 U 43/14), 210 kohta). Muutoksenhakutuomioistuimen mukaan tuomiossa 11.4.2013, Novartis Pharma (C-535/11, EU:C:2013:226, 40–42 kohta) ilmaistu ehto, joka koskee lääkinnällisen tuotteen muuttumattomuutta, edellyttää ainoastaan, että lääkkeen koostumus pysyy samana.

25 Tuomio 11.4.2013, Novartis Pharma (C-535/11, EU:C:2013:226, 28 ja 41 kohta).

26 Tuomiossa 23.1.2018, F. Hoffmann-La Roche ym. (C-179/16, EU:C:2018:25, 55 ja 58 kohta) unionin tuomioistuin on samansuuntaisesti katsonut kyseisen tilanteen koskevan Avastinin uudelleenpakkaamista lasiaisensisäistä injektiota varten. Se ei ole pitänyt tämän uudelleenpakkaamisen seurauksena syntyvää tuotetta uutena lääkkeenä, joka eroaisi lääkkeestä, jolla jo on myyntilupa.

61. Kun direktiivin 2001/83 soveltamisalaan kuuluvan lääkkeen uudelleenpakkaaminen useiksi yksittäisiksi annoksiksi ei aiheuta lääkeaineen muuttumista, direktiivi kattaa mielestäni uudelleenpakatun lääkkeen. Tämä merkitsee erityisesti, että kyseinen lääke pysyy kyseisellä direktiivillä käyttöön otetun lääketurvajärjestelmän piirissä. [27]

62. Direktiivin 2001/83 2 ja 3 artiklasta nimittäin ilmenee, ettei direktiivin sovellettavuus määräydy lääkkeeseen kohdistuvien eri toimien vaan lääkkeen itsensä perusteella. Irlanti onkin todennut, että jos lääke kuuluu kyseisen direktiivin soveltamisalaan, direktiivillä säännellään kaikkia siihen kohdistuvia toimia – joita ovat muun muassa sen alkuperäinen valmistus, markkinoille saattaminen sekä tarvittaessa sen myöhemmät osiinjakaminen ja uudelleenpakkaaminen.

63. Direktiivin 2001/83 johdanto-osan 35 perustelukappaleessa todetaan tältä osin, että direktiivillä pyritään varmistamaan koko jakeluketjun valvonta lääkkeiden valmistuksesta niiden yleisölle toimittamiseen asti (ottaen huomioon, että lääketurvaan liittyviä velvollisuuksia sovelletaan tämän yleisölle toimittamisen jälkeen). Tämä tavoite romuttuisi, jos se, että apteekki mukauttaa tietyn lääkkeen vahvuutta ja pakkausta potilaille antamista varten, katkaisisi tämän valvontaketjun – riippumatta siitä, tapahtuuko mukauttaminen lääkkeen myyntiluvan ulkopuolisen käytön vai sen myyntiluvan kattaman hoidon yhteydessä. [28]

64. Näin olisi myös, vaikka lääkkeen osiinjakaminen ja uudelleenpakkaaminen eivät itsessään olisi luonteeltaan teollista toimintaa ja ne suoritettaisiin apteekissa yksittäisten lääkemääräysten perusteella.

65. Tämä seikka kuitenkin vaikuttaa niiden vaatimusten sisältöön, jotka on direktiivin 2001/83 mukaisesti täytettävä toteutettaessa kyseisiä toimia ja toimitettaessa sairaaloille näin uudelleenpakattuja lääkkeitä. Sillä on näin ollen merkitystä ratkaistaessa, onko apteekeilla oltava yhtäältä direktiivin 2001/83 40 artiklan 1 kohdan mukaisesti valmistuslupa, jotta ne voivat pakata Avastin-injektiopullot useisiin kertakäyttöruiskuihin, ja toisaalta myyntilupa saman direktiivin 6 artiklan 1 kohdan mukaisesti, jotta ne voivat toimittaa ruiskut sairaaloille. [29]

66. Tältä osin totean jo nyt, että direktiivin 2001/83 40 artiklan 2 kohdan toisessa alakohdassa säädetään, että valmistuslupaa ei vaadita valmistusta, osiinjakamista taikka pakkauksen tai merkitsemisen muuttamista varten, jos nämä suorittaa ainoastaan vähittäisjakelua varten proviisori apteekissa tai muu henkilö, jolla on jäsenvaltion lainsäädännön mukaan lupa tällaisiin toimiin. Tämä erityispoikkeus menettäisi tehokkaan vaikutuksensa, jos se, että apteekki jakaa lääkkeen osiin ja pakkaa sen uudelleen yksittäisten lääkemääräysten perusteella, johtaisi lääkkeen jäämiseen kyseisen direktiivin soveltamisalan ulkopuolelle – ja siten myös siihen, että kyseisiin toimiin ei sovellettaisi sääntöä, jonka mukaan lähtökohtaisesti vaaditaan valmistuslupa.

67. Kattavuuden vuoksi lisään, että jos apteekit sitä vastoin suorittaisivat olemassa olevalle lääkkeelle, jolle on myönnetty myyntilupa, sen lääkeainetta muuttavia toimia, [30] syntyvää tuotetta olisi pidettävä uutena lääkkeenä sovellettaessa unionin lääkealan säännöstöä. Tällöin olisi tarkistettava, kuuluuko tuote direktiivin 2001/83 soveltamisalaan ja jääkö tuote etenkin sen ulkopuolelle direktiivin 3 artiklan 1 alakohdan nojalla.

27 Asetuksen N:o 726/2004 16 artiklan 2 kohdan ja 24 artiklan 1 kohdan sekä direktiivin 2001/83 23 artiklan 2 kohdan toisen alakohdan ja 101 artiklan 1 kohdan mukaisesti myyntiluvan haltijoiden, EMA:n ja kansallisten terveysviranomaisten lääketurvaan liittyvät velvollisuudet koskevat myös näiden välineiden soveltamisalaan kuuluvien lääkkeiden myyntiluvan ulkopuolisia käyttöjä.

28 Emilia-Romagnan alue on istunnossa todennut tältä osin, että suuri osa yksinomaan sairaaloissa annettavista lääkkeistä, myös syöpähoidossa käytettävä Avastin, on valmistettava apteekissa, jotta lääkkeen vahvuus voidaan mukauttaa kutakin potilasta varten.

29 Ks. tämän ratkaisuehdotuksen 70 kohta ja sitä seuraavat kohdat.

30 Tämä oletus kattaa myös tilanteen, jossa apteekki purkaa direktiivin 2001/83 soveltamisalaan kuuluvan lääkkeen pakkauksestaan erottaakseen siitä vaikuttavat aineet ja valmistaakseen näistä koostumukseltaan toisenlaisen lääkkeen.

68. Tuomiossa Abcur [31] unionin tuomioistuin katsoi, että tässä säännöksessä edellytetään vain siinä nimenomaisesti säädettyjen edellytysten täyttymistä. Se on myös täsmentänyt, että edellytys, jonka mukaan apteekin on täytynyt valmistaa lääke ”yksittäiselle potilaalle kirjoitetun lääkemääräyksen mukaisesti”, tarkoittaa, että lääkemääräyksen täytyy olla kirjoitettu ennen lääkkeen valmistusta. Lääkkeen on siis oltava erikseen valmistettu etukäteen yksilöidylle potilaalle.

69. Unionin tuomioistuin ei myöskään ole vaatinut, että lääkemääräysten on oltava laadittu henkilökohtaisesti kunkin potilaan omia hoitotarpeita varten. Näin ollen se, että kaikille potilaille määrätään sama vahvuus standardoidun hoito-ohjeen mukaisesti, ei estä soveltamasta direktiivin 2001/83 3 artiklan 1 alakohtaa. [32] Myöskään sillä ei ole merkitystä, annetaanko lääke muussa laitoksessa kuin lääkkeen valmistaneessa apteekissa, koska tällaista edellytystä ei kyseisessä säännöksessä mainita.

3 Markkinoille saattamista ja valmistusta koskevat vaatimukset

a) Myyntiluvan tarpeellisuus

70. Ennakkoratkaisupyynnöstä ilmenee, että Avastin-injektiopullot yksittäisiksi ruiskuiksi uudelleenpakkaavilla ja ne sairaaloille toimittavilla apteekeilla ei ole myyntilupaa tätä varten. AMD:n hoitoa taikka tätä terapeuttista käyttötarkoitusta varten tarvittavaa vahvuutta, antotapaa tai merkitsemistä eivät näin ollen kata Roche-konserniin kuuluvalla yhtiöllä oleva Avastinia koskeva myyntilupa eivätkä uudet myyntiluvat, jotka apteekit olisivat hankkineet.

71. Kuten olen edellä esittänyt, unionin tuomioistuin totesi jo tuomiossa Novartis Pharma, [33] että yhtiö saattoi jakaa injektiopulloissa olevan Avastinin osiin ja pakata sen uudelleen sekä toimittaa näin saatavat kertakäyttöruiskut apteekkeihin hankkimatta ensin myyntilupaa, kunhan osiinjakaminen ja uudelleenpakkaaminen eivät ensinnäkään johtaneet lääkinnällisen tuotteen muuttumiseen ja toiseksi ne toteutettiin yksinomaan yksittäisten lääkemääräysten perusteella.

72. Kyseisessä tuomiossa mainittu ensimmäinen edellytys, jota on jo tarkasteltu edellä, näyttää täyttyvän nyt käsiteltävässä asiassa. [34] Toinen edellytys puolestaan täyttyy, kunhan lääke valmistetaan ainoastaan yksittäisten lääkemääräysten perusteella; jokaisen lääkemääräyksen ei myöskään tarvitse sisältää yksilöllistä vahvuutta. Unionin tuomioistuin ei nimittäin ole katsonut, että se, että tuomiossa kyseessä oleva yhtiö valmisti silmissä käytettävää Avastinia vakiovahvuuksina ja sarjatuotantona, estäisi edellytyksen täyttymisen.

73. Unionin tuomioistuimen lähestymistapa perustui pikemminkin siihen, että lääkkeen osiinjakaminen ja uudelleenpakkaaminen lääkemääräysten perusteella tapahtuivat markkinoille saattamisen jälkeen ja olivat tosiasiassa toimia, jotka ilman kyseisen yhtiön toimintaa ”lääkemääräyksen antaneet lääkärit voisivat tehdä tai ne olisi voitu tehdä heidän vastuullaan tai jopa apteekeissa tai vieläpä sairaaloissa”. [35] Toisin sanoen nämä toimet olivat osa lääkkeen toimittamista hoitavan lääkärin etukäteen yksilöimille yksittäisille potilaille eikä sen markkinoille saattamista määrittämätöntä henkilöryhmää varten. Nyt käsiteltävässä asiassa Avastinin osiinjakaminen ja uudelleenpakkaaminen on AIFA:n päätösten mukaisesti tehtävä nimenomaan sairaala-apteekeissa. [36]

31 Tuomio 16.7.2015 (C-544/13 ja C-545/13, EU:C:2015:481, 55 ja 71 kohta).

32 16.7.2015 annetun tuomion Abcur (C-544/13 ja C-545/13, EU:C:2015:481) 42 kohdan mukaan kansallisessa tuomioistuimessa oli väitetty, että yhtä kyseessä olevista lääkkeistä valmistettiin standardoidulla tavalla. Unionin tuomioistuin ei ole katsonut, että tämä seikka sinänsä estäisi direktiivin 2001/83 3 artiklan 1 alakohdan soveltamisen.

33 Tuomio 11.4.2013 (C-535/11, EU:C:2013:226, 41–43 kohta).

34 Ks. tämän ratkaisuehdotuksen 57–60 kohta.

35 Tuomio 11.4.2013, Novartis Pharma (C-535/11, EU:C:2013:226, 43 kohta).

36 Kyseiset toimet voidaan päätöksen nro 799/2017 nojalla nyttemmin suorittaa myös vaatimukset täyttävissä yleisölle avoimissa apteekeissa (ks. tämän ratkaisuehdotuksen alaviite 9).

74. Näin ollen AIFA:n päätösten mukaisesti laillisesti toimivien apteekkien toiminta, joka muodostuu Avastin-pullojen sisällön osiinjakamisesta ja uudelleenpakkaamisesta yksilöllisten lääkemääräysten perusteella lääkeaineen muuttumatta ja sen jälkeen näiden toimien seurauksena syntyvien yksittäisten annosten toimittamisesta sairaaloille, jotka antavat ne potilaille, ei edellytä myyntilupaa.

75. Kuten unionin tuomioistuin korosti tuomiossa Novartis Pharma,[37] AMD:n hoitoa varten valmistettuun Avastiniin sovelletaan kuitenkin edelleen direktiivin 2001/83 säännöksiä etenkin valmistamisen osalta. Tästä syystä on tärkeää tutkia, edellyttääkö Avastinin osiinjakaminen ja uudelleenpakkaaminen valmistuslupaa kyseisen direktiivin 40 artiklan 1 kohdan mukaisesti. Vaikka ennakkoratkaisua pyytänyt tuomioistuin ei ole maininnut kyseistä säännöstä kysymyksissään, mielestäni asia on selvitettävä, jotta sille voidaan antaa hyödyllinen vastaus. Roche Italia, Regione Emilia-Romagna, Regione Veneto, SOI-AMOI, Puolan hallitus ja komissio ovat lisäksi toimittaneet unionin tuomioistuimelle asiasta kirjallisia huomautuksia.

b) Valmistusluvan tarpeellisuus

76. Jäsenvaltiot velvoitetaan direktiivin 2001/83 40 artiklan 1 kohdassa säätämään kansallisessa lainsäädännössään kyseisen direktiivin soveltamisalaan kuuluvien lääkkeiden valmistaminen luvanvaraiseksi. Kyseisen direktiivin 40 artiklan 2 kohdan ensimmäisen alakohdan mukaan tämä lupa vaaditaan sekä lääkkeen täydellistä että sen osittaista valmistusta varten sekä lääkkeen osiinjakamista, pakkaamista ja merkitsemistä varten (jotka voidaan suorittaa lääkkeen markkinoille saattamisen jälkeen, kuten nyt käsiteltävässä asiassa).

77. Direktiivin 2001/83 41–53 artiklassa tarkennetaan edellytykset, jotka tällaisten kansallisten lupajärjestelmien on täytettävä. Valmistajan on etenkin tehtävä hakemus, jonka tueksi hänen on esitettävä erilaisia tietoja.[38] Kyseisen jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen myöntää luvan vasta varmistuttuaan tietojen todenmukaisuudesta.[39] Valmistuslupa edellyttää siis lääkkeiden valmistamista koskevan kansallisen säännöstön noudattamisen lisäksi sellaisen tietyn yksittäistoimen toteuttamista, jolla sen saaja oikeutetaan valmistamaan lääkkeitä.

78. Nyt käsiteltävässä asiassa AIFA:n päätöksissä säädetään, että silmissä käytettävää Avastinia voidaan jakaa osiin ja pakata uudelleen yksinomaan ”vaatimukset täyttävissä sairaala-apteekeissa moitteettoman valmistuksen takaavia sääntöjä noudattaen”.[40] Näistä päätöksistä tai muista unionin tuomioistuimelle toimitetuista asiakirjoista ei kuitenkaan käy ilmi, että kyseisillä apteekeilla pitäisi olla valmistuslupa. Italian hallitus totesi istunnossa, että sen käytettävissä olevien tietojen mukaan direktiivin 2001/83 40 artiklan 1 kohdassa tarkoitetut valmistusluvat eivät kata kyseisiä toimia.

79. Jos oletetaan, että ennakkoratkaisua pyytänyt tuomioistuin vahvistaa, että Avastinin osiinjakamiseen ja uudelleenpakkaamiseen AIFA:n päätösten mukaisesti oikeutetuilla apteekeilla ei ole valmistuslupia, kyseiset toimet voivat siitä huolimatta kuulua direktiivin 2001/83 40 artiklan 2 kohdan toisen alakohdan mukaisen poikkeuksen soveltamisalaan.[41]

80. Poikkeuksen soveltaminen edellyttää ensinnäkin, että kyseiset toimet suorittaa ”proviisori apteekissa tai muu henkilö, jolla on jäsenvaltion lainsäädännön mukaan lupa tällaisiin toimiin”. Edellytys täyttyy todennäköisesti, koska toimet suoritetaan AIFA:n päätöksissä vahvistettuja puitteita noudattaen.

37 Tuomio 11.4.2013 (C-535/11, EU:C:2013:226, 44 kohta).

38 Direktiivin 2001/83 41 artiklan toinen kohta.

39 Direktiivin 2001/83 42 artiklan 1 kohta.

40 Ks. tämän ratkaisuehdotuksen 27 ja 30 kohta. Päätöksen nro 799/2017 voimaantulon jälkeen myös yleisölle avoimet apteekit ovat voineet suorittaa kyseisiä toimia.

41 Ks. tuomio 11.4.2013, Novartis Pharma (C-535/11, EU:C:2013:226, 52 kohta) ja tuomio 23.1.2018, F. Hoffmann-La Roche ym. (C-179/16, EU:C:2018:25, 58 kohta).

81. Toiseksi on tarkistettava, suoritetaanko osiinjakaminen ja uudelleenpakkaaminen ”vain vähittäisjakelua varten”.

82. Käsitettä ”vähittäisjakelua varten” ei määritellä direktiivissä 2001/83. Yleensä sillä tarkoitetaan tuotteiden toimittamista yleisölle yksittäin tai vähäisinä määrinä. Tuomiossa Caronna [42] unionin tuomioistuin määritteli käsitteen vastakohtana ”tukkukaupan” käsitteelle. Viimeksi mainittu käsite määritellään direktiivin 2001/83 1 artiklan 17 alakohdassa, jossa se erotetaan nimenomaan lääkkeiden yleisestä jakelusta. [43]

83. Kuten tuomiosta Novartis Pharma [44] ilmenee, tämä edellytys täyttyy, vaikka osiinjaettuja ja uudelleenpakattuja lääkkeitä ei toimitettaisi suoraan potilaille, joille ne on tarkoitettu. [45] Tähän tuomioon johtaneessa asiassa Avastin-pullojen sisällöstä valmistetut yksittäiset ruiskut toimitettiin tilauksen tehneisiin apteekkeihin. Unionin tuomioistuin ei katsonut, että tämä seikka estäisi kyseisen edellytyksen täyttymisen, sillä sen täyttymiseen riittää, että toimet todella kuuluvat lääkkeiden vähittäisjakeluun apteekeissa. Se piti tässä yhteydessä erityisen tärkeänä sen selvittämistä, suoritettiinko toimet yksinomaan yksittäisten lääkemääräysten perusteella. [46]

84. Nyt käsiteltävässä asiassa ennakkoratkaisupyynnöstä ilmenee, että Avastin jaetaan osiin ja pakataan uudelleen tällaisten lääkemääräysten perusteella. Näin valmistetut yksittäiset annokset toimitetaan sairaaloihin, joissa ne annetaan sen jälkeen asianomaisille potilaille. Avastin kuuluu lisäksi sellaisten lääkkeiden luokkaan, jotka voidaan antaa vain sairaalassa, joten lääkettä ei voitaisi toimittaa suoraan potilaille. Avastinin osiinjakaminen ja uudelleenpakkaaminen eivät näin ollen mielestäni edellytä valmistuslupaa.

85. Roche Italia on kuitenkin ilmoittanut unionin tuomioistuimelle, että yleisölle avoimet apteekit harjoittavat laajamittaista Avastinin uudelleenpakkaamista ilman, että ne saavat etukäteen Italian ja unionin oikeudessa edellytettyjä tietyille henkilöille kirjoitettuja lääkemääräyksiä. Roche Italian mukaan nämä apteekit myös toimittavat näin uudelleenpakatut lääkkeet silmälääkäreille, jotka antavat niitä potilaille yksityisvastaanotoillaan, vaikka kansallisen säännöstön mukaan tämä on sallittua vain sairaalassa.

86. Vaikka osoittautuisi, että tietyt apteekit valmistavat ja toimittavat Avastinia Italian ja unionin oikeudesta johtuvien vaatimusten vastaisesti, tämä seikka ei mielestäni vaikuta siihen, miten ennakkoratkaisua pyytäneen tuomioistuimen esittämiin kysymyksiin on vastattava. Tällaiset käytännöt eivät nimittäin ole AIFA:n päätöksillä ja niiden oikeusperustalla, eli lain nro 648/96 1 §:n 4 bis momentilla, perustettujen puitteiden mukaiset. Ne eivät näin ollen vaikuta niiden pätevyyteen. Kuten SOI-AMOI, Italian hallitus ja komissio ovat istunnossa tähdentäneet, on Italian viranomaisten tehtävä määrätä seuraamuksia näistä mahdollisista lainvastaisista käytännöistä. [47]

42 Tuomio 28.6.2012 (C-7/11, EU:C:2012:396, 35 ja 36 kohta).

43 Direktiivin 2001/83 1 artiklan 17 alakohdassa säädetään ”lääkkeiden tukkukaupalla” tarkoitettavan ”kaikkia toimintoja, jotka muodostuvat lääkkeiden hankkimisesta, hallussapidosta, toimittamisesta tai maastaviennistä, *lukuun ottamatta lääkkeiden yleistä jakelua*; nämä toiminnot suoritetaan valmistajien tai niiden varastonpitäjien, maahantuojien, muiden tukkukauppiaiden tai proviisoreiden ja muiden henkilöiden kanssa, joilla on lupa tai oikeus lääkkeiden yleiseen jakeluun kyseisessä jäsenvaltiossa” (kursivointi tässä).

44 Tuomio 11.4.2013 (C-535/11, EU:C:2013:226, 53 kohta).

45 Silloin kun lainsäätäjä on tarkoittanut, että direktiivin 2001/83 jotakin säännöstä sovelletaan sillä ehdolla, että kyseinen lääke toimitetaan suoraan potilaille, se on ilmaissut tämän ehdon nimenomaisesti, kuten direktiivin 2001/83 3 artiklan 2 alakohdassa säädetyn apteekkivalmisteita koskevan soveltamispoikkeuksen kohdalla (ks. tältä osin tuomio 16.7.2015, Abcur (C-544/13 ja C-545/13, EU:C:2015:481, 69 ja 70 kohta)).

46 Tästä ei kuitenkaan seuraa, että direktiivin 2001/83 40 artiklan 2 kohdan toisessa alakohdassa säädettyä poikkeusta sovellettaisiin ainoastaan lääkemääräysten perusteella suoritettuihin toimiin. Säännöstä voidaan nimittäin soveltaa myös toimiin, jotka koskevat ilman lääkemääräystä toimitettuja lääkkeitä.

47 Roche Italia on istunnossa myös viitannut 7.3.2018 annettuun tuomioon, jossa Tribunale amministrativo regionale per la Lombardia (Lombardian alueellinen hallintotuomioistuin, Italia) on vahvistanut sellaisten hallinnollisten seuraamusten laillisuuden, jotka oli määrätty yleisölle avoimelle apteekille silmissä käytettävän Avastinin lainvastaisesta valmistamisesta.

87. Kun otetaan huomioon edellä esitetty, Avastinin osiinjakaminen ja uudelleenpakkaaminen eivät edellytä direktiivin 2001/83 40 artiklan 1 kohdan mukaista valmistuslupaa, jos ne suoritetaan siihen AIFA:n päätösten mukaisesti oikeutetuissa apteekeissa yksilöllisten lääkemääräysten perusteella. Näin saatujen tuotteiden toimittaminen sairaaloille potilaille annettaviksi ei puolestaan edellytä myyntilupaa, josta säädetään kyseisen direktiivin 6 artiklan 1 kohdassa luettuna yhdessä asetuksen N:o 726/2004 3 artiklan 1 kohdan kanssa.

88. Mikäli AIFA:n päätöksissä tarkoitetun kaltaisessa toiminnassa noudatetaan direktiivin 2001/83 lääkkeiden markkinoille saattamista ja valmistusta koskevista säännöksistä johtuvia vaatimuksia, kyseisten päätösten laillisuus ei riipu siitä, onko Italian tasavallalla oikeus olla soveltamatta kyseisen direktiivin säännöksiä direktiivin 5 artiklan 1 kohdan nojalla, mitä ensimmäisen ennakkoratkaisukysymyksen toinen osa koskee.

89. Käsittelen kattavuuden vuoksi kuitenkin tätä kysymystä siltä varalta, että siihen annettava vastaus osoittautuu tarpeelliseksi pääasian ratkaisemisen kannalta, jos unionin tuomioistuin katsoo, että tällainen toiminta on mainittujen vaatimusten vastaista.

4 Direktiivin 2001/83 5 artiklan 1 kohdan sovellettavuus

90. Ensimmäisen ennakkoratkaisukysymyksen toinen osa koskee direktiivin 2001/83 5 artiklan 1 kohdassa jäsenvaltioille annetun oikeuden sovellettavuutta pääasiassa kyseessä olevan kaltaisessa tilanteessa; tämän oikeuden mukaisesti jäsenvaltiot voivat olla oman lainsäädäntönsä mukaisesti soveltamatta tiettyihin lääkkeisiin kyseisen direktiivin säännöksiä. [48]

91. Oikeuden käyttäminen edellyttää kahden ehdon täyttymistä. Ensinnäkin kyseisen jäsenvaltion tarkoituksena on oltava ”erityistarpeiden” täyttäminen, ja lisäksi kyseessä on oltava lääke, joka on ”valmistettu laillistetun terveydenhuollon ammattihenkilön antamien ohjeiden mukaisesti ja tarkoitettu hänen välittömällä henkilökohtaisella vastuullaan yksittäiselle potilaalle, ja joka toimitetaan vilpittömässä mielessä vapaaehtoisesti tehtyä tilausta vastaan”.

92. Tuomiossa komissio v. Puola [49] unionin tuomioistuin tutki, missä määrin direktiivin 2001/83 5 artiklan 1 kohta sallii sellaisen lääkkeen myymisen jäsenvaltiossa, jolle ei ole kyseisen direktiivin 6 artiklan 1 kohdan mukaista myyntilupaa.

93. Tarkennettuaan, että direktiivin 2001/83 5 artiklan 1 kohtaa on tulkittava suppeasti, koska se muodostaa poikkeuksen, unionin tuomioistuin katsoi ensinnäkin, että kyseisessä säännöksessä oleva käsite ”erityistarpeet” viittaa yksinomaan sellaisiin yksilöllisiin tilanteisiin, jotka ovat perusteltuja lääketieteellisten seikkojen perusteella, ja edellyttää, että lääke on välttämätön potilaan tarpeiden täyttämiseksi. Lisäksi vaatimus, jonka mukaan lääkkeet on toimitettava ”vilpittömässä mielessä vapaaehtoisesti tehtyä tilausta vastaan”, tarkoittaa, että lääkärin on täytynyt määrätä lääke sen jälkeen, kun hän on tosiasiassa tutkinut potilaansa, ja että hänen päätöksensä on täytynyt perustua pelkästään hoidollisiin seikkoihin. [50]

48 Kuten julkisasiamies Jääskinen on korostanut ratkaisuehdotuksessaan komissio v. Puola (C-185/10, EU:C:2011:622, 27 kohta), direktiivin 2001/83 5 artiklan 1 kohdassa annetaan jäsenvaltioille tietty joustovara, jonka ansiosta ne voivat ”käsitellä tehokkaasti yksittäisiä tapauksia tai tiettyjä hätätilanteita, joissa nopea toiminta on olennaisen tärkeää”.

49 Tuomio 29.3.2012 (C-185/10, EU:C:2012:181).

50 Tuomio 29.3.2012, komissio v. Puola (C-185/10, EU:C:2012:181, 31, 34 ja 35 kohta).

94. Unionin tuomioistuin päätteli tämän perusteella, että tässä säännöksessä säädetty oikeus voi koskea ainoastaan tilanteita, joissa lääkäri arvioi, että hänen yksittäisten potilaittensa terveydentila vaatii sellaisen lääkkeen antamista, jota vastaavaa luvan saanutta lääkettä – eli lääkettä, jossa on samat vaikuttavat aineet, sama vahvuus ja sama muoto – ei ole kansallisilla markkinoilla tai jota ei ole saatavilla niillä. [51]

95. Unionin tuomioistuin tarkensi lisäksi, etteivät taloudelliset seikat yksinään voi johtaa erityistarpeiden olemassaolon hyväksymiseen. Se on nimenomaisesti hylännyt sen mahdollisuuden, että jäsenvaltio voi vedota direktiivin 2001/83 5 artiklan 1 kohtaan – jonka soveltamisen on jäätävä poikkeukselliseksi – vain kansallisen sosiaaliturvajärjestelmän tasapainon edistämiseksi tai sen takaamiseksi, että potilaat, joilla on käytössään ainoastaan vähän varoja, voivat saada tarvitsemaansa hoitoa. [52]

96. Tuomiossa Novartis Pharma [53] unionin tuomioistuin sovelsi käytännössä näitä periaatteita täsmentäessään, millä edellytyksillä direktiivin 2001/83 5 artiklan 1 kohta sallii sen, että kyseisen direktiivin 40 artiklan 1 kohdan mukaista valmistusluvan hankkimisvelvollisuutta ei sovelleta Avastinin osiinjakamiseen ja uudelleenpakkaamiseen silmätautien hoitoa varten.

97. Se päätteli, että koska Avastinin ja Lucentisin vaikuttavat ainesosat ovat erilaisia, ”lääkäri voi tietyn sairauden yhteydessä ja tukeutuen yksinomaan potilailleen ominaisiin terapeuttisiin perusteisiin – myös lääkkeen annostustavan kannalta – katsoa, että myyntiluvan ulkopuolinen hoito lääkärin asianmukaiseksi arvioiman lääkemuodon ja annostuksen mukaan ja Avastinia [jolla on unionin myyntilupa] käyttäen on parempi vaihtoehto kuin hoito Lucentisilla”. [54]

98. Tämän oikeuskäytännön perusteella jäsenvaltio voisi direktiivin 2001/83 5 artiklan 1 kohdassa säädetyn poikkeuksen perusteella olla soveltamatta AMD:n hoitoa varten valmistettuun Avastiniin kyseisen direktiivin – lääkkeiden markkinoille saattamista tai valmistusta koskevia – vaatimuksia vain, jos potilasta ei voitaisi hoitaa kyseiseen terapeuttiseen käyttötarkoitukseen hyväksytyllä lääkkeellä. [55] Näin olisi, jos Lucentisin kaltaiset lääkkeet, joiden myyntilupa kattaa AMD:n hoidon, eivät tehoaisi tai ne olisivat vasta-aiheisia kyseisellä potilaalla taikka niitä ei olisi saatavilla kyseisen jäsenvaltion markkinoilla.

99. Toisin kuin Regione Emilia-Romagna ja Italian hallitus ovat väittäneet, tämä oletus ei sen sijaan sisällä tilannetta, jossa lääkäri valitsee lääkkeen myyntiluvan ulkopuolisen käytön yksinomaan syistä, jotka liittyvät sairausvakuutusjärjestelmälle aiheutuvien kustannusten vähentämiseen. Vaikka kyseinen lääke olisi aivan yhtä tehokas ja turvallinen kuin lääkkeet, joiden myyntilupa kattaa AMD:n hoidon, tällaisessa tilanteessa direktiivin 2001/83 5 artiklan 1 kohtaan turvautuminen ei ole sallittua.

100. Se, että AIFA on lisännyt lain nro 648/96 1 §:n 4 bis momentin mukaisesti Avastinin luetteloon 648 AMD:n hoidon osalta varmistuttuaan ensin lääkkeen terapeuttisesta tehosta ja turvallisuudesta, ei siis riitä täyttämään direktiivin 2001/83 5 artiklan 1 kohdassa säädettyjä edellytyksiä.

51 Tuomio 29.3.2012, komissio v. Puola (C-185/10, EU:C:2012:181, 36 ja 37 kohta). Ks. myös tuomio 16.7.2015, Abcur (C-544/13 ja C-545/13, EU:C:2015:481, 56 ja 57 kohta) ja tuomio 23.1.2018, F. Hoffmann-La Roche ym. (C-179/16, EU:C:2018:25, 57 kohta).

52 Tuomio 29.3.2012, komissio v. Puola (C-185/10, EU:C:2012:181, 38 ja 46–48 kohta).

53 Tuomio 11.4.2013 (C-535/11, EU:C:2013:226, 46 kohta).

54 Tuomio 11.4.2013, Novartis Pharma (C-535/11, EU:C:2013:226, 48 kohta).

55 Conseil d’État (ylin hallintotuomioistuin, Ranska) on omaksunut tämän lähestymistavan 24.2.2017 antamassaan tuomiossa nro 392459 (FR:CECHR:2017:392459.20170224, 12–17 kohta), johon Roche Italia on huomautuksissaan viitannut.

101. Olisi siis kansallisen tuomioistuimen tehtävä tarvittaessa tutkia, voidaanko Avastinia kansallisen oikeuden mukaisesti käyttää muuhun kuin myyntiluvassa hyväksyttyyn tarkoitukseen vain tilanteissa, joissa lääkäri puhtaasti hoidollisista syistä katsoo, ettei tiettyä potilasta voida hoitaa kansallisilla markkinoilla saatavissa olevalla, AMD:n hoitoon hyväksytyllä lääkkeellä.[56]

B Kolmas kysymys

102. Ennakkoratkaisua pyytänyt tuomioistuin tiedustelee kolmannella kysymyksellään, puututaanko lain nro 648/96 1 §:n 4 bis momentilla AIFA:lle annetulla toimivallalla ”ottaa käyttöön asianmukaiset seurantavälineet, jotta voidaan varmistaa potilaiden turvallisuus ja tehdä tarvittavat päätökset nopeasti”, kun muuhun kuin myyntiluvassa hyväksyttyyn tarkoitukseen käytettävä lääke lisätään luetteloon 648, EMA:n yksinomaiseen toimivaltaan arvioida asetuksen N:o 726/2004 3 artiklassa säädetyn keskitetyn lupamenettelyn piiriin kuuluvien lääkkeiden tehokkuutta, turvallisuutta ja laatua myyntiluvan myöntämiseksi niille. Se kysyy myös, onko tämä AIFA:n toimivalta ristiriidassa EMA:n lääketurvatoimintaa koskevan toimivallan kanssa sellaisena kuin siitä säädetään erityisesti kyseisen asetuksen 25 ja 26 artiklassa.

103. Mielestäni on selvää, että näihin kysymyksiin on vastattava kieltävästi.

104. Asetuksella N:o 726/2004 EMA:lle annettu yksinomainen toimivalta koskee nimittäin ainoastaan arviointeja, joiden perusteella komissio voi myöntää lääkkeelle myyntiluvan.[57] AIFA:lle annettu seurantaa koskeva toimivalta ei liity millään lailla näihin arviointeihin.

105. Kyseinen AIFA:n toimivalta ei myöskään estä EMA:ta käyttämästä lääketurvatoimintaan liittyvää toimivaltaansa myyntiluvan myöntämisen jälkeen. Kuten erityisesti kyseisen asetuksen 25 ja 26 artiklasta ilmenee, EMA huolehtii lääketurvajärjestelmän toiminnasta yhteistyössä kansallisten viranomaisten kanssa. Lain nro 648/96 1 §:n 4 bis momentti, jolla annetaan AIFA:lle EMA:n toimivaltaa täydentävä lääkkeiden myyntiluvan ulkopuolista käyttöä koskeva seurantatoimivalta, ei vaikuta millään tavalla EMA:n toimivaltaan.

C Neljäs kysymys

106. Ennakkoratkaisua pyytänyt tuomioistuin tiedustelee neljännellä kysymyksellään unionin tuomioistuimelta, ovatko AIFA:n päätökset direktiivin 89/105 1 artiklan 3 kohdan mukaisia; tämän säännöksen mukaan kyseisessä direktiivissä säädetyllä ei sallita sellaisen lääkevalmisteen pitämistä kaupan, jolle ei ole myönnetty direktiivin 2001/83 6 artiklan 1 kohdassa säädettyä myyntilupaa.

107. Tähän kysymykseen ei tarvitse vastata, koska katson, että siihen AIFA:n päätösten mukaisesti oikeutetut apteekit voivat toimittaa sairaaloihin yksittäisten lääkemääräysten perusteella osiinjaettua ja uudelleenpakattua Avastinia, vaikka niillä ei ole myyntilupaa.

56 Ennakkoratkaisupyynnöstä ilmenee, että AIFA:n päätöksillä ei rajoiteta Avastinin korvaamista tällaisissa tilanteissa (ks. erityisesti päätöksen nro 622/2014 2 §:n 1 momentin c kohta) ja että lain nro 648/96 1 §:n 4 bis momentin hyväksymisen taustalla olivat todennäköisesti taloudelliset syyt (ks. tämän ratkaisuehdotuksen 26 ja 27 kohta). Novartis Farma, Roche Italia, SOI-AMOI ja Italian hallitus ovat huomauttaneet, että Italian lainsäädännön mukaan lääkärit voivat määrätä lääkkeitä myyntiluvan ulkopuoliseen käyttöön vain, jos potilasta ei voida hoitaa lääkkeellä, jota käytetään sen myyntiluvan mukaisesti. Ne vetoavat erityisesti 17.2.1998 annetun asetuksen nro 23, joka on muunnettu tietyin muutoksin laiksi 8.4.1998 annetulla lailla nro 94 (decreto-legge n. 23, 17 febbraio 1998, convertito con modificazioni dalla legge n. 94, 8 aprile 1998; ns. Di Bella -laki), 3 §:ään. Ennakkoratkaisua pyytänyt tuomioistuin on puolestaan todennut, että lääkärit voivat määrätä lääkkeen myyntiluvan ulkopuoliseen käyttöön, kun he pitävät sitä potilaansa terveyden kannalta hyödyllisenä, täsmentämättä, että tällöin edellytetään, ettei käytettävissä ole kyseisen potilaan hoitoon sopivaa, hyväksyttyä vaihtoehtoa (ks. tämän ratkaisuehdotuksen 24 kohta). Jos kyseinen tuomioistuin vahvistaa, että myyntiluvan ulkopuoliseen käyttöön määräämistä koskevassa lainsäädännössä asetetaan tällainen ehto, sen on arvioitava, seuraako tästä lainsäädännöstä luettuna yhdessä AIFA:n päätösten kanssa, että Italian oikeuden mukaisesti Avastinia ei voida käyttää eikä etenkään korvata kuin tiettyjen potilaiden hoitotarpeiden täyttämiseksi.

57 Ks. erityisesti asetuksen N:o 726/2004 5–9 artikla.

108. Mielestäni direktiivin 89/105 1 artiklan 3 kohdan tarkoituksena on joka tapauksessa vain täsmentää, että kyseisen direktiivin soveltaminen ei rajoita lääkkeiden markkinoille saattamista koskevan unionin säännöstön soveltamista. Kyseistä säännöstä ei voida tulkita niin, että se on sellaisenaan esteenä kansalliselle säännöstölle, jonka mukaan sairausvakuutusjärjestelmästä korvataan lääke, vaikka kyseisestä säännöstöstä johtuvat vaatimukset eivät täyttyisi.

V Ratkaisuehdotus

109. Kaiken edellä esitetyn perusteella ehdotan, että unionin tuomioistuin vastaa Consiglio di Staton esittämiin kysymyksiin seuraavasti:

1) Ihmisille tarkoitettuja lääkkeitä koskevista yhteisön säännöistä 6.11.2001 annetun Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivin 2001/83/EY, sellaisena kuin se on muutettuna 25.10.2012 annetulla Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivillä 2012/26/EU, 3 artiklan 1 alakohtaa ei sovelleta lääkkeeseen, jolle on myönnetty myyntilupa ja joka on markkinoille saattamisensa jälkeen jaettu osiin ja pakattu uudelleen apteekeissa muuttamatta lääkeainetta, josta se koostuu.

2) Direktiivin 2001/83 6 artiklan 1 kohta, jota luetaan yhdessä ihmisille ja eläimille tarkoitettuja lääkkeitä koskevista yhteisön lupa- ja valvontamenettelyistä ja Euroopan lääkeviraston perustamisesta 31.3.2004 annetun Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EY) N:o 726/2004, sellaisena kuin se on muutettuna 25.10.2012 annetulla Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksella (EU) N:o 1027/2012, 3 artiklan 1 kohdan kanssa, ei estä sellaisen kansallisen lainsäädännön soveltamista, jossa sallitaan yksinomaan sairausvakuutusjärjestelmän talousarvion keventämiseksi sellaisen lääkkeen korvaaminen kyseisestä järjestelmästä, jota käytetään sen myyntilupaan kuulumattomassa terapeuttisessa käyttötarkoituksessa, siitä huolimatta, että markkinoilla on saatavissa lääkkeitä, joiden myyntilupa kattaa kyseisen terapeuttisen käyttötarkoituksen, kunhan kyseinen lääke on saatettu markkinoille ja valmistettu kyseisen asetuksen ja kyseisen direktiivin säännösten mukaisesti.

   Toiminta, jolla siihen laillisesti oikeutetut apteekit jakavat lääkkeen osiin ja pakkaavat sen uudelleen useiksi yksittäisiksi annoksiksi yksilöllisten lääkemääräysten perusteella ja muuttamatta sen lääkeainetta sekä toimittavat nämä yksittäiset annokset sairaaloihin, joissa ne annetaan potilaille, ei edellytä myyntilupaa, josta säädetään direktiivin 2001/83 6 artiklan 1 kohdassa luettuna yhdessä asetuksen N:o 724/2006 3 artiklan 1 kohdan kanssa.

   Direktiivin 2001/83 40 artiklan 2 kohdan toisen alakohdan mukaan tällainen toiminta ei myöskään edellytä kyseisen direktiivin 40 artiklan 1 kohdan mukaista valmistuslupaa.

3) Direktiivin 2001/83 5 artiklan 1 kohdan mukaan jäsenvaltion on sallittua olla soveltamatta kyseisen direktiivin säännöksiä tiettyyn lääkkeeseen ainoastaan silloin, kun lääkäri potilaansa tosiasiassa tutkittuaan ja pelkästään hoidollisiin seikkoihin tukeutuen katsoo, että hoitaminen kyseisellä lääkkeellä on tarpeen kyseisille potilaille ominaisten hoitotarpeiden täyttämiseksi, eikä näitä hoitotarpeita voida täyttää lääkkeillä, joilla on kyseisen direktiivin mukainen myyntilupa ja joita on saatavissa kansallisilla markkinoilla. Direktiivin 2001/83 5 artiklan 1 kohdan vastaista on näin ollen se, että jäsenvaltio vetoaa kyseisen säännöksen mukaiseen oikeuteen yksinomaan taloudellisista syistä.

4) Mikään asetuksen N:o 726/2004 säännöksistä ei ole esteenä kansalliselle lainsäädännölle, jolla annetaan kansalliselle viranomaiselle toimivalta tehdä lääkkeiden turvallisuutta koskevia päätöksiä, jotka liittyvät lääkkeiden käyttöön niiden myyntilupaan kuulumattomissa käyttötarkoituksissa.