Rättsfallssamlingen

DOMSTOLENS DOM (första avdelningen)

den 21 november 2018*

”Begäran om förhandsavgörande – Humanläkemedel – Direktiv 2001/83/EG – Artikel 3.1 – Artikel 6 – Direktiv 89/105/EEG – Förordning (EG) nr 726/2004 – Artiklarna 3, 25 och 26 – Ompaketering av ett läkemedel i syfte att använda det för en behandling som inte omfattas av läkemedlets godkännande för försäljning (ändamål som inte omfattas av godkännandet för försäljning) – Ersättning genom det nationella sjukförsäkringssystemet”

I mål C-29/17,

angående en begäran om förhandsavgörande enligt artikel 267 FEUF, framställd av Consiglio di Stato (Högsta förvaltningsdomstolen, Italien) genom beslut av den 22 september 2016, som inkom till domstolen den 19 januari 2017, i målet

Novartis Farma SpA

mot

Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA),

Roche Italia SpA,

Consiglio Superiore di Sanità,

ytterligare deltagare i rättegången:

Ministero della Salute,

Regione Veneto,

Società Oftalmologica Italiana (SOI) – Associazione Medici Oculisti Italiani (AMOI),

Regione Emilia-Romagna,

meddelar

DOMSTOLEN (första avdelningen)

sammansatt av domstolens vice ordförande R. Silva de Lapuerta, tillika tillförordnad ordförande på första avdelningen, samt domarna J.-C. Bonichot, A. Arabadjiev, C.G. Fernlund (referent) och S. Rodin,

generaladvokat: H. Saugmandsgaard Øe,

* Rättegångsspråk: italienska.

justitiesekreterare: handläggaren V. Giacobbo-Peyronnel,

efter det skriftliga förfarandet och förhandlingen den 26 april 2018,

med beaktande av de yttranden som avgetts av:

– Novartis Farma SpA, genom G. Origoni della Croce, A. Lirosi, V. Salvatore, P. Fattori och E. Cruellas Sada, avvocati,

– Roche Italia SpA, genom E. Raffaelli, A. Raffaelli, E. Teti och P. Todaro, avvocati,

– Regione Veneto, genom E. Zanon, E. Mio, C. Zampieri, L. Manzi och B. Barel, avvocati,

– Società Oftalmologica Italiana (SOI) – Associazione Medici Oculisti Italiani (AMOI), genom R. La Placa, avvocato,

– Regione Emilia-Romagna, genom M. R. Russo Valentini, avvocatessa och R. Bonatti, avvocato,

– Italiens regering, genom G. Palmieri, i egenskap av ombud, biträdd av M. Russo och P. Gentili, avvocati dello Stato,

– Irland, genom L. Williams, E. Creedon och A. Joyce, samtliga i egenskap av ombud, biträdda av M. Gray, BL,

– Greklands regering, genom V. Karra, M. Vergou och K. Georgiadis, samtliga i egenskap av ombud,

– Polens regering, genom B. Majczyna och M. Malczewska, båda i egenskap av ombud,

– Finlands regering, genom H. Leppo, i egenskap av ombud,

– Sveriges regering, genom A. Falk, C. Meyer-Seitz, H. Shev, L. Zettergren och L. Swedenborg, samtliga i egenskap av ombud,

– Europeiska kommissionen, genom G. Conte, A. Sipos och K. Petersen, samtliga i egenskap av ombud,

och efter att den 25 juli 2018 ha hört generaladvokatens förslag till avgörande,

följande

Dom

1 Begäran om förhandsavgörande rör tolkningen av artikel 3.1 samt artiklarna 5 och 6 i Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel (EGT L 311, 2001, s. 67), i dess lydelse enligt Europaparlamentets och rådets direktiv 2012/26/EU av den 25 oktober 2012 (EUT L 299, 2012, s. 1) (nedan kallat direktiv 2001/83), artiklarna 3, 25 och 26 i samt bilagan till Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 726/2004 av den 31 mars 2004 om inrättande av gemenskapsförfaranden för godkännande av och tillsyn över humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel samt om inrättande av en europeisk läkemedelsmyndighet (EUT L 136, 2004, s. 1), i dess lydelse enligt Europaparlamentets och rådets förordning (EU) nr 1027/2012 av den 25 oktober 2012 (EUT L 316, 2012, s. 38) (nedan kallad förordning nr 726/2004) och artikel 1.3 i rådets direktiv 89/105/EEG av den

21 december 1988 om insyn i de åtgärder som reglerar prissättningen på humanläkemedel och deras inordnande i de nationella sjukförsäkringssystemen (EGT L 40, 1989, s. 8; svensk specialutgåva, område 15, volym 9, s. 45).

2 Begäran har framställts i ett mål mellan å ena sidan Novartis Farma SpA och å andra sidan Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (den italienska läkemedelsmyndigheten), Roche Italia SpA och Consiglio Superiore di Sanità (Högre hälso- och sjukvårdsrådet, Italien) (nedan kallat CSS) angående upptagandet av ett läkemedel, som används för ändamål som inte omfattas av godkännandet för försäljning, nämligen för behandling av ögonsjukdomar, i förteckningen över läkemedel som ersätts genom Servizio Sanitario Nazionale (det nationella hälso- och sjukvårdssystemet i Italien, nedan kallat SSN).

Tillämpliga bestämmelser

Unionsrätt

Direktiv 2001/83

3 Skälen 2 och 35 i direktiv 2001/83 har följande lydelse:

”(2) Det främsta syftet med alla föreskrifter som reglerar tillverkningen, distributionen eller användningen av läkemedel måste vara att värna om folkhälsan.

…

(35) För att garantera att dessa produkter lagras, transporteras och hanteras under lämpliga betingelser är det nödvändigt att kontrollera hela distributionskedjan, från det att läkemedlen tillverkas eller importeras till gemenskapen tills de når den enskilde konsumenten. …”

4 I artikel 2.1 i direktiv 2001/83 anges följande:

”Detta direktiv skall tillämpas på sådana humanläkemedel som är avsedda att släppas ut på marknaden i medlemsstaterna och som har tillverkats på industriell väg eller som har tillverkats med hjälp av en industriell process.”

5 Artikel 3 leden 1 och 2 i direktivet har följande lydelse:

”Detta direktiv skall inte gälla

1. varje läkemedel som beretts på apotek enligt ett recept som utfärdats för en enskild patient (dvs. receptpliktiga läkemedel),

2. läkemedel som bereds på apotek enligt indikationerna i en farmakopé och skall utdelas direkt till de patienter som betjänas av apoteket i fråga (vanligen kallat officinal beredning).”

6 Artikel 4.3 i nämnda direktiv har följande lydelse:

”Bestämmelserna i detta direktiv skall inte påverka medlemsstaternas myndigheters befogenheter vare sig i fråga om prissättningen på läkemedel eller i fråga om dessas införlivande i de nationella sjukförsäkringssystemen mot bakgrund av hälsomässiga, ekonomiska och sociala förhållanden.”

7 I artikel 5.1 i direktiv 2001/83 föreskrivs följande:

”I enlighet med gällande lagstiftning och för att tillgodose speciella behov, får en medlemsstat från bestämmelserna i detta direktiv undanta läkemedel som tillhandahålls mot en spontan och i god tro avgiven beställning i enlighet med föreskrifter som lämnats av en behörig person inom hälso- och sjukvården under denna persons direkta personliga ansvar för att användas av en enskild patient.”

8 I artikel 6.1 i direktivet föreskrivs följande:

”Ett läkemedel får saluföras i en medlemsstat endast om den behöriga myndigheten i medlemsstaten har meddelat godkännande för försäljning enligt detta direktiv, eller om godkännande har meddelats enligt förordning (EG) nr 726/2004, jämförd med Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1901/2006 av den 12 december 2006 om läkemedel för pediatrisk användning [(EUT L 378, 2006, s. 1)] och [Europaparlamentets och rådets] förordning (EG) nr 1394/2007 [av den 13 november 2007 om läkemedel för avancerad terapi och om ändring av direktiv 2001/83/EG och förordning (EG) nr 726/2004 (EUT L 324, 2007, s. 121)].

När ett läkemedel har beviljats ett ursprungligt godkännande för försäljning i enlighet med första stycket skall eventuella ytterligare styrkor, läkemedelsformer, administreringsvägar och förpackningsformer, liksom varje ändring och utvidgning, också godkännas i enlighet med första stycket eller inkluderas i det ursprungliga godkännandet för försäljning. Alla dessa godkännanden för försäljning skall anses tillhöra samma övergripande godkännande för försäljning …”

9 I artikel 23.2 i nämnda direktiv anges följande:

”Innehavaren av godkännandet för försäljning ska snarast möjligt till den nationella behöriga myndigheten lämna nya uppgifter som kan medföra ändringar av de uppgifter och handlingar som avses i artiklarna 8.3, 10, 10a, 10b och 11 eller artikel 32.5 eller i bilaga I.

Särskilt ska innehavaren av godkännandet för försäljning skyndsamt underrätta den nationella behöriga myndigheten om förbud eller begränsningar som införts av de behöriga myndigheterna i något land där läkemedlet saluförs och om annan ny information som kan påverka bedömningen av nyttan och riskerna med läkemedlet i fråga. Informationen ska innehålla både positiva och negativa resultat av kliniska prövningar eller andra studier vid alla indikationer och i alla populationer, oberoende av om detta är infört i godkännandet för försäljning, samt uppgifter om läkemedlets användning där denna användning inte omfattas av de villkor som anges i godkännandet för försäljning.”

10 Artikel 40.1 och 40.2 i direktiv 2001/83 har följande lydelse:

”1. Medlemsstaterna skall vidta alla lämpliga åtgärder för att säkerställa att läkemedelstillverkning inom deras territorier sker endast med särskilt tillstånd. Sådant tillstånd till tillverkning skall krävas även i de fall läkemedlen är avsedda för export.

2. Det tillstånd som åsyftas i punkt 1 krävs oavsett om tillverkningen avser hela eller delar av läkemedlet, vissa steg i tillverkningsprocessen eller olika procedurer för uppdelning, förpackning eller emballering.

Sådant tillstånd skall dock inte krävas för beredning, uppdelning och ändring av förpackning eller emballage när dessa procedurer utförs uteslutande i samband med utlämnande till enskilda genom farmaceuter på apotek eller av de som enligt gällande lagstiftning inom medlemsstaterna är behöriga att ombesörja detta.”

11 Artikel 101.1 i detta direktiv har följande lydelse:

”Medlemsstaterna ska ha ett system för säkerhetsövervakning för att fullgöra sin säkerhetsövervakning och för sitt deltagande i unionens säkerhetsövervakning.

Systemet för säkerhetsövervakning ska användas för att samla in information om riskerna med läkemedel med avseende på användarnas hälsa eller folkhälsan. Information ska särskilt gälla biverkningar hos människor vid användning av ett läkemedel på de villkor som anges i godkännandet för försäljning men också vid användning som inte omfattas av de villkor som anges i godkännandet för försäljning, samt de biverkningar som har samband med exponering i arbetet.”

Direktiv 89/105

12 Artikel 1.3 i direktiv 89/105 har följande lydelse:

”Ingenting som sägs i detta direktiv innebär tillstånd att försälja en farmaceutisk specialitet för vilken tillstånd i enlighet med vad som föreskrivs i artikel [6] i direktiv [2001/83] inte har meddelats.”

Förordning nr 726/2004

13 Artikel 1 andra stycket i förordning nr 726/2004 har följande lydelse:

”Bestämmelserna i denna förordning skall inte inverka på de befogenheter som medlemsstaternas myndigheter har i fråga om prissättning på läkemedel eller i fråga om beslut att låta läkemedel omfattas av nationella sjukkassor eller sjukförsäkringssystem på grundval av hälsorelaterade, ekonomiska och sociala förhållanden. Medlemsstaterna får själva bland uppgifterna i godkännandet för försäljning välja de terapeutiska indikationer och de förpackningsstorlekar som täcks av deras socialförsäkringsorgan.”

14 I artikel 3.1 i denna förordning föreskrivs följande:

”Sådana läkemedel som avses i bilagan får släppas ut på marknaden inom gemenskapen endast om gemenskapen har beviljat godkännande för försäljning enligt bestämmelserna i denna förordning.”

15 I artikel 4 i förordningen anges att ansökningar om godkännande för försäljning ska lämnas in till den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA). De närmare bestämmelserna om inlämning och handläggning av ansökningar finns i artiklarna 5–15 i förordningen.

16 Artiklarna 25, 25a och 26 i förordning nr 726/2004 har följande lydelse:

”*Artikel 25*

Myndigheten ska i samarbete med medlemsstaterna utarbeta standardblanketter i webbformat som hälso- och sjukvårdspersonal och patienter kan använda för att rapportera misstänkta biverkningar i enlighet med de bestämmelser som avses i artikel 107a i direktiv 2001/83/EG.

Artikel 25a

Myndigheten ska tillsammans med de nationella behöriga myndigheterna och kommissionen upprätta och förvalta ett arkiv för periodiska säkerhetsrapporter (nedan kallat arkivet) och motsvarande utredningsrapporter, så att de är fullständigt och ständigt tillgängliga för kommissionen, de nationella

behöriga myndigheterna, kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, kommittén för humanläkemedel och samordningsgruppen som avses i artikel 27 i direktiv 2001/83/EG (nedan kallad samordningsgruppen).

Myndigheten ska tillsammans med de nationella behöriga myndigheterna och kommissionen, och efter samråd med kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, utarbeta de funktionella kraven för arkivet.

Myndighetens styrelse ska, på grundval av en oberoende revisionsrapport som beaktar rekommendationer från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel, bekräfta och meddela när arkivet är fullt funktionsdugligt och uppfyller de funktionella krav som fastställs i enlighet med andra stycket.

Varje väsentlig ändring av databasen och de funktionella kraven ska ta hänsyn till rekommendationer från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel.

Artikel 26

1. Myndigheten ska tillsammans med medlemsstaterna och kommissionen skapa och underhålla en europeisk webbportal för läkemedel för att sprida information om läkemedel som är godkända i unionen. Genom denna portal ska myndigheten offentliggöra minst följande:

a) Ledamöterna i de kommittéer som avses i artikel 56.1 a och aa i denna förordning och ledamöterna i samordningsgruppen, deras yrkeskvalifikationer samt förklaringar i enlighet med artikel 63.2 i denna förordning.

b) Dagordningar och protokoll från varje möte i de kommittéer som avses i artikel 56.1 a och aa i denna förordning och i samordningsgruppen, avseende säkerhetsövervakning.

c) En sammanfattning av riskhanteringsplanerna för läkemedel som godkänts i enlighet med denna förordning.

d) En förteckning över läkemedel enligt artikel 23 i denna förordning.

e) En förteckning över de platser i unionen där master files för systemet för säkerhetsövervakning förvaras och kontaktuppgifter för frågor om säkerhetsövervakning avseende alla läkemedel som är godkända i unionen.

f) Information om hur man till nationella behöriga myndigheter rapporterar misstänkta läkemedelsbiverkningar …

g) Referensdatum för unionen och inlämningsintervall för periodiska säkerhetsrapporter i enlighet med artikel 107c i direktiv 2001/83/EG.

h) Protokoll och offentliga sammanfattningar av resultaten av … säkerhetsstudier efter det att produkten godkänts …

i) Inledandet av förfarandet i artiklarna 107i–107k i direktiv 2001/83/EG …

j) Slutsatser av bedömningar, rekommendationer, yttranden, godkännanden och beslut från de kommittéer som avses i artikel 56.1a och aa i denna förordning …

2. Innan portalen lanseras, och vid senare översyner, ska myndigheten samråda med berörda parter, däribland patient- och konsumentgrupper, hälso- och sjukvårdspersonal och företrädare för industrin.”

Italiensk rätt

17 Enligt vad den hänskjutande domstolen har uppgett föreskrivs följande i artikel 1 i decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, recante ”Misure per il contenimento della spesa farmaceutica e la rideterminazione del tetto di spesa per l'anno 1996”, convertito dalla legge del 23 dicembre 1996, n. 648 (lagdekret nr 536 av den 21 oktober 1996 om ”Åtgärder för kontroll av utgifter för läkemedel och ny fastställelse av en högsta utgiftsnivå för år 1996”, omvandlat till lag nr 648 av den 23 december 1996) (GURI nr 11, av den 15 januari 1997), i dess lydelse enligt decreto-legge del 20 marzo 2014, n. 36, convertito dalla legge del 16 maggio 2014, n. 79 (lagdekret nr 36, av den 20 mars 2014, omvandlat till lag nr 79 av den 16 maj 2014) (GURI nr 115, av den 20 maj 2014) (nedan kallad lagdekret nr 536/96):

”4. När det inte finns någon lämplig alternativ behandling får innovativa läkemedel som godkänts för försäljning i andra stater, men inte på det nationella territoriet, läkemedel som ännu inte har godkänts men som genomgått kliniska prövningar och läkemedel som är avsedda att användas för en annan terapeutisk indikation än den godkända indikationen, som förts upp på en förteckning som ska upprättas och uppdateras regelbundet av Commissione unica del farmaco [(Centrala läkemedelsnämnden)], i enlighet med de förfaranden och kriterier som fastställts av den sistnämnda, förskrivas och helt bekostas av det nationella hälso- och sjukvårdssystemet från och med den 1 januari 1997. Den kostnad första stycket medför, uppskattad till 30 miljarder lire per år, ska bekostas av det nationella hälso- och sjukvårdssystemet inom ramen för det utgiftstak som fastställts för subventionering av läkemedel.

4 bis. Även om det bland de läkemedel som godkänts efter AIFA:s bedömning finns en alternativ behandling, ska de läkemedel som får användas för en annan terapeutisk indikation än den godkända föras upp på den förteckning som avses i punkt 4 … och ersättas av [SSN], förutsatt att denna indikation är känd och förenlig med den forskning som bedrivs i det nationella och det internationella läkemedelsvetenskapliga samfundet, i enlighet med parametrar som avser ekonomi och lämplighet. AIFA ska i ett sådant fall se till att lämpliga uppföljningsverktyg används för att garantera patientsäkerheten och att nödvändiga beslut antas inom rimlig tid.”

Målet vid den nationella domstolen och tolkningsfrågorna

18 Lucentis och Avastin är biotekniska läkemedel som omfattas av det centraliserade förfarandet för godkännande för försäljning som föreskrivs i förordning nr 726/2004.

19 Godkännandet för försäljning av Avastin, vilket beviljades år 2005, avser endast onkologiska indikationer. Innehavare av detta godkännande för försäljning är ett bolag i läkemedelskoncernen Roche.

20 Godkännandet för försäljning av Lucentis beviljades år 2007. Det avser ögonsjukdomar, bland annat åldersrelaterad makuladegeneration. Innehavare av detta godkännande för försäljning är ett bolag i läkemedelskoncernen Novartis, i vilken Novartis Farma ingår.

21 Det framgår av de förklaringar som getts av den hänskjutande domstolen att dessa läkemedel skiljer sig åt i strukturellt och farmakologiskt hänseende och med avseende på deras förpackning och pris per enhet. Trots att de grundar sig på samma teknik innehåller dessa läkemedel olika aktiva substanser. Lucentis innehåller ranibizumab och Avastin innehåller bevacizumab. Det sistnämnda säljs i flaskor innehållande 4 milliliter (ml). Lucentis säljs i injicerbar form (2,3 milligram (mg) per 0,23 ml lösning) för att injiceras genom en spruta direkt in i ögat (nedan kallat intravitrealt bruk), för engångsbruk och i en dos av 0,5 mg per månad.

22 Avastin förskrivs ofta för behandling av ögonsjukdomar vilka inte anges i godkännandet för försäljning. För att kunna användas på detta sätt måste Avastin extraheras ur sin originalflaska och delas upp i sprutor för engångsbruk som rymmer 0,1 ml vardera, avsedda för intravitreal injektion. Avastin som på detta sätt ompaketerats för oftalmologiskt bruk kostar 82 euro per dos för SSN, och Lucentis 902 euro.

23 Autorità Garante della Concorrenza e del Mercato (myndighet med tillsynsansvar för den fria konkurrensen och efterlevnaden av marknadsekonomiska principer) ålade i beslut nr 24823 av den 27 februari 2014 bolagen Roche och Novartis sanktioner för att de åsidosatt konkurrensreglerna. I samband med ett överklagande av detta beslut ställde Consiglio di Stato (Högsta förvaltningsdomstolen, Italien) tolkningsfrågor till EU-domstolen. EU-domstolen besvarade dessa frågor i sin dom av den 23 januari 2018, F. Hoffmann-La Roche m.fl. (C-179/16, EU:C:2018:25).

24 Den 15 april 2014 utfärdade CSS ett utlåtande angående användningen av Avastin inom det oftalmologiska området. I utlåtandet anges bland annat att beredningen av detta läkemedel ”för intravitrealt bruk utgör en steril receptpliktig läkemedelsberedning”.

25 I enlighet med detta utlåtande från CSS förde AIFA, genom beslut nr 622 av den 24 juni 2014 (nedan kallat beslut nr 622/2014), upp användningen av Avastin för behandling av åldersrelaterad makuladegeneration på förteckningen över de läkemedel för vilka ersättning utgår i enlighet med artikel 1.4 bis i lagdekret nr 536/96.

26 Artikel 2 i beslut nr 622/2014 har följande lydelse:

”1. Läkemedlet bevacizumab – (Avastin) får tillhandahållas på följande villkor, som är avsedda att skydda patienten vid användning av läkemedlet för en indikation som inte omfattas av registreringen:

a) För att säkerställa steriliteten får paketering av läkemedlet bevacizumab i engångsdoser för intravitreal användning enbart utföras av sjukhusapotek som uppfyller föreskrivna krav, under iakttagande av regler som garanterar en god beredning.

b) Bevacizumab för intravitreal användning får endast administreras av högspecialiserade oftalmologiska avdelningar vid offentliga sjukhus som anvisats av regionerna.

c) Innan läkemedlet får administreras ska patienten skriftligen ha lämnat sitt informerade samtycke avseende de vetenskapliga skälen och ha fått lämplig information avseende förekomsten av alternativa behandlingsmetoder som är godkända men innebär större kostnader för SSN.

d) Ett uppföljningsregister ska upprättas, till vilket ska bifogas ett formulär för rapportering om biverkningar.”

27 Artikel 3 i beslut nr 622/2014 har följande lydelse:

”Användarenheterna ska förskriva läkemedlet, som ersätts av SSN, för varje enskild patient genom att fylla i det elektroniska receptformuläret enligt de anvisningar som anges på webbsidan https://www.agenziafarmaco.gov.it/registri/, vilken ingår som en del i detta beslut.”

28 I artikel 4 i beslut nr 622/2014, avseende ”[o]mprövning av villkor”, föreskrivs följande:

”AIFA förbehåller sig rätten att göra en annan bedömning och fatta de beslut som är lämpliga för att garantera patientsäkerheten, med tillämpning av artikel 1.4 bis i [lagdekret nr 536/96], efter att ha analyserat uppgifter som inhämtats genom uppföljning eller andra tillgängliga vetenskapliga bevis.”

29 AIFA:s beslut nr 79 av den 30 januari 2015 hänger samman med beslut nr 622/2014 och innehåller endast en ändring av vissa uppgifter avseende de personer som får administrera Avastin för oftalmologiskt bruk.

30 Novartis Farma överklagade CSS:s utlåtande av den 15 april 2014 samt AIFA:s beslut nr 622/2014 och nr 79 av den 30 januari 2015 till Tribunale amministrativo regionale per il Lazio (Regionala förvaltningsdomstolen i Lazio, Italien).

31 Efter det att detta överklagande hade ogillats överklagade Novartis Farma det avgörandet till Consiglio di Stato (Högsta förvaltningsdomstolen). Novartis Farma har i samband med detta förfarande gjort gällande att den rätt till ersättning från SSN när Avastin används för oftalmologiska ändamål som föreskrivs i artikel 1.4 bis i lagdekret nr 536/96 inte är förenlig med unionens läkemedelslagstiftning.

32 Novartis Farma har således gjort gällande att artikel 1.4 bis i lagdekret nr 536/96 vidgar möjligheten att använda ett läkemedel utan att de villkor som anges i godkännandet för försäljning följs, även när det finns en alternativ behandling, och att detta sker av rent ekonomiska skäl, utan att användningen av det billigaste läkemedlet i stor skala har föregåtts av en undersökning av tillgängliga läkemedels bristande effekt. Denna bestämmelse strider mot den tvingande karaktären av godkännandet för försäljning, som följer av artikel 6.1 i direktiv 2001/83 och är oförenlig med direktiv 89/105.

33 Novartis Farma har vidare gjort gällande att det finns en risk för att artikel 1.4 bis i lagdekret nr 536/96, genom att den ger AIFA behörighet att ”se till att lämpliga uppföljningsverktyg används för att garantera patientsäkerheten och att nödvändiga beslut antas inom rimlig tid”, leder till att denna nationella myndighet inkräktar på de verksamhetsområden som enligt förordning nr 726/2004 är förbehållna EMA.

34 Novartis Farma har påstått att ompaketeringen av Avastin inte uppfyller de krav som ställs i unionens läkemedelslagstiftning för att det ska omfattas av det undantag för läkemedel som beretts på apotek som anges i artikel 3.1 i direktiv 2001/83.

35 AIFA har gjort gällande att direktiv 2001/83 inte är avsett att reglera en sådan situation som den i det nationella målet. Bestämmelserna i artikel 1.4 bis i lagdekret nr 536/96 avser nämligen inte ett läkemedels godkännande för försäljning, utan villkoren för att det ska utgå ersättning för läkemedlet. Omständigheterna i det nationella målet omfattas inte av tillämpningsområdet för direktiv 2001/83, enligt artikel 5 i detta direktiv.

36 Enligt AIFA är direktiv 2001/83 inte tillämpligt med avseende på beredningen av Avastin i syfte att använda det för att behandla ögonsjukdomar, enligt artikel 2.1 och artikel 3 första stycket led 1 i direktiv 2001/83. Domstolen har dessutom redan, i dom av den 11 april 2013, Novartis Pharma (C-535/11, EU:C:2013:226), slagit fast att ompaketeringen av Avastin för intravitrealt bruk inte kräver något tillverkningstillstånd i den mening som avses i artikel 40.2 i direktiv 2001/83.

37 AIFA har därutöver gjort gällande att artikel 1.4 bis i lagdekret nr 536/96 inte inkräktar på de befogenheter som tilldelats EMA enligt förordning nr 726/2004.

38 Den hänskjutande domstolen har redogjort för de tvivel domen av den 16 juli 2015, Abcur (C-544/13 och C-545/13, EU:C:2015:481) har gett upphov till när det gäller att tolka artikel 3.1 i direktiv 2001/83.

39 Mot denna bakgrund har Consiglio di Stato (Högsta förvaltningsdomstolen) beslutat att vilandeförklara målet och ställa följande frågor till EU-domstolen:

”1) Utgör bestämmelserna i direktiv 2001/83 … och i synnerhet artiklarna 5 och 6 [i direktivet], jämförda med skäl 2 i direktivet, hinder för att tillämpa en nationell bestämmelse, vilken i utgiftsbegränsande syfte, genom att uppföra ett läkemedel i förteckningen över läkemedel som subventioneras av [SSN], främjar läkemedlets användning för ändamål som inte omfattas av den terapeutiska indikation som har godkänts för alla patienter, utan att det tas någon hänsyn till den enskilda patientens behandlingsbehov och trots att läkemedel som är godkända för den specifika terapeutiska indikationen redan finns och är tillgängliga på marknaden?

2) Är artikel 3 led 1 i direktiv 2001/83 … tillämplig i det fall där färdigställandet av läkemedlet, även om läkemedlet bereds på apotek enligt ett recept som utfärdats för en enskild patient, icke desto mindre sker i serie, på samma återkommande sätt, utan att det tas någon hänsyn till den enskilda patientens specifika behov och produkten sedan lämnas ut till sjukhuset och inte till patienten (med hänsyn till att läkemedlet är H-OSP-klassat, vilket innebär att det uteslutande får användas på sjukhus) och används även i en annan verksamhet än den där produkten har förpackats?

3) Utgör bestämmelserna i förordning … nr 726/2004, … och i synnerhet artiklarna 3, 25 och 26 [i förordningen] samt bilagan [till förordningen] – enligt vilka [läkemedelsmyndigheten] är ensam behörig att bedöma kvaliteten, säkerheten och effekten hos läkemedel vars terapeutiska indikation är behandling av cancersjukdomar, både inom ramen för förfarandet för beviljande av godkännande för försäljning (centraliserat obligatoriskt förfarande) och för att övervaka och samordna åtgärderna för säkerhetsövervakning efter det att läkemedlet har släppts ut på marknaden – hinder för att tillämpa en nationell bestämmelse enligt vilken [AIFA] är ensam behörig att fatta beslut vad gäller läkemedelssäkerhet när läkemedlen används för andra ändamål än de som omfattas av godkännandet av försäljning (off label), då Europeiska kommissionen, med beaktande av EMA:s vetenskapliga och tekniska bedömningar, har exklusiv behörighet att bevilja godkännande?

4) Utgör bestämmelserna i direktiv 89/105 … och i synnerhet artikel 1.3 [i detta direktiv] hinder för att tillämpa en nationell bestämmelse enligt vilken medlemsstaten inom ramen för dess beslut angående ersättning av patienters sjukvårdskostnader kan subventionera ett läkemedel som används för andra ändamål än de terapeutiska indikationer som preciseras i godkännandet för försäljning utfärdat av Europeiska kommissionen, eller av en särskild europeisk byrå, efter ett centraliserat bedömningsförfarande, utan att villkoren i artiklarna 3 och 5 i direktiv 2001/83 är uppfyllda?”

Huruvida tolkningsfrågorna kan tas upp till prövning

40 Den italienska regeringen har gjort gällande att tolkningsfrågorna inte omfattas av tillämpningsområdet för unionsrätten och att de inte är nödvändiga för att avgöra det nationella målet. Eftersom unionsrätten inte reglerar off label-användning av ett läkemedel är det uppenbart att de frågor som ställts till domstolen inte kan tas upp till prövning.

41 Irland anser att tolkningsfrågorna inte kan tas upp till prövning på grund av deras hypotetiska karaktär. Den hänskjutande domstolens redogörelse för de faktiska omständigheterna i målet och för relevansen av de frågor som ställts för att kunna avgöra det nationella målet är otillräcklig.

42 Regione Emilia-Romagna (Regionen Emilia-Romagna, Italien) och Società Oftalmologica Italiana (SOI) – Associazione Medici Oculisti Italiani (AMOI) har gjort gällande att den första frågan inte kan tas upp till prövning, eftersom den saknar relevans för att avgöra det nationella målet. Regionen Emilia-Romagna anser, av samma skäl, att inte heller den andra frågan kan tas upp till prövning.

43 EU-domstolen erinrar om att det inom ramen för det samarbete mellan EU-domstolen och de nationella domstolarna som har införts genom artikel 267 FEUF uteslutande ankommer på den nationella domstolen, vid vilken målet anhängiggjorts och vilken har ansvaret för det rättsliga avgörandet, att mot bakgrund av de särskilda omständigheterna i målet bedöma såväl om ett förhandsavgörande är nödvändigt för att döma i saken som relevansen av de frågor som ställs till EU-domstolen. EU-domstolen är följaktligen i princip skyldig att meddela ett förhandsavgörande när de frågor som ställts avser tolkningen av unionsrätten (dom av den 6 september 2016, Petruhhin, C-182/15, EU:C:2016:630, punkt 19 och där angiven rättspraxis).

44 Av detta följer att nationella domstolars frågor om tolkningen av unionsrätten presumeras vara relevanta. Dessa frågor ställs mot bakgrund av den beskrivning av omständigheterna i målet och tillämplig lagstiftning som den nationella domstolen på eget ansvar har lämnat och vars riktighet det inte ankommer på EU-domstolen att pröva. En begäran från en nationell domstol kan bara avvisas då det är uppenbart att den begärda tolkningen av unionsrätten inte har något samband med de verkliga omständigheterna eller saken i det nationella målet eller då frågorna är hypotetiska eller EU-domstolen inte har tillgång till sådana uppgifter om de faktiska eller rättsliga omständigheterna som är nödvändiga för att kunna ge ett användbart svar på de frågor som ställts till den (dom av den 26 juli 2017, Persidera, C-112/16, EU:C:2017:597, punkt 24 och där angiven rättspraxis).

45 I förevarande mål har frågorna, som rör tolkningen av direktiv 89/105, samt direktiv 2001/83 och förordning nr 726/2004, ställts i ett mål som avser huruvida nationella bestämmelser, som innebär att Avastin får användas för indikationer som inte omfattas av detta läkemedels godkännande för försäljning, är förenliga med nämnda unionsrättsakter. Frågorna har därför ett direkt samband med saken i det nationella målet och är inte hypotetiska.

46 Av detta följer att tolkningsfrågorna kan tas upp till prövning.

Prövning av tolkningsfrågorna

Inledande synpunkter

47 Den hänskjutande domstolen har ställt frågorna för att få klarhet i huruvida de nationella bestämmelser som är aktuella i det nationella målet, som innehåller de villkor som ska vara uppfyllda för att det nationella hälso- och sjukvårdssystemet, av ekonomiska skäl, ska bekosta Avastin som ompaketerats för att administreras till patienter för behandling av oftalmologiska indikationer som inte omfattas av detta läkemedels godkännande för försäljning, undergräver den ändamålsenliga verkan av direktiv 89/105 och direktiv 2001/83 samt den befogenhet unionen tilldelats i samband med det centraliserade förfarande som infördes genom förordning nr 726/2004.

48 EU-domstolen erinrar om att unionsrätten enligt artikel 168.7 FEUF inte inkräktar på medlemsstaternas behörighet att själva utforma sina system för social trygghet eller, i synnerhet, att anta bestämmelser som reglerar förbrukningen av läkemedel i syfte att uppnå finansiell jämvikt i sina sjukförsäkringssystem (dom av den 22 april 2010, Association of the British Pharmaceutical Industry, C-62/09, EU:C:2010:219, punkt 36).

49 Organisationen och förvaltningen av hälso- och sjukvården och fördelningen av de resurser som anslagits för detta omfattas av medlemsstaternas befogenhet. Det anges således i artikel 4.3 i direktiv 2001/83 och i artikel 1 andra stycket i förordning nr 726/2004 att bestämmelserna i dessa rättsakter inte ska påverka medlemsstaternas myndigheters befogenheter vare sig i fråga om prissättningen på läkemedel eller i fråga om dessas införlivande i de nationella sjukförsäkringssystemen mot bakgrund av hälsomässiga, ekonomiska och sociala förhållanden.

50 Även om unionsrätten, och särskilt direktiv 89/105, inte inkräktar på medlemsstaternas befogenhet inom detta område, är medlemsstaterna emellertid vid utövandet av denna befogenhet skyldiga att iaktta unionsrätten (dom av den 2 april 2009, A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite m.fl., C-352/07–C-356/07, C-365/07–C-367/07 och C-400/07, EU:C:2009:217, punkterna 19 och 20).

51 Dessutom innehåller unionens läkemedelslagstiftning inte något förbud mot att förskriva ett läkemedel off-label och inte heller mot att läkemedel ompaketeras i syfte att användas off-label, men dessa procedurer måste utföras med iakttagande av kraven i nämnda lagstiftning (dom av den 23 januari 2018, F. Hoffmann-La Roche m.fl., C-179/16, EU:C:2018:25, punkt 59).

52 Av detta följer att det, i syfte att avgöra om de krav som föreskrivs i nämnda regelverk utgör hinder för sådana bestämmelser som är aktuella i det nationella målet, är lämpligt att först pröva den andra tolkningsfrågan som rör avgränsningen av tillämpningsområdet för direktiv 2001/83, för att därefter successivt pröva den första, den fjärde och den tredje tolkningsfrågan.

Den andra frågan

53 Den hänskjutande domstolen har ställt den andra frågan för att få klarhet i huruvida artikel 3.1 i direktiv 2001/83 ska tolkas så, att Avastin, efter att ha ompaketerats i enlighet med de villkor som fastställs i de nationella bestämmelser som är aktuella i det nationella målet, omfattas av tillämpningsområdet för nämnda direktiv.

54 I det nationella målet har det inte ifrågasatts att direktiv 2001/83 är tillämpligt med avseende på Avastin. Den hänskjutande domstolen frågar sig däremot om de förändringar detta läkemedel genomgår när det paketeras om för att användas för behandling av ögonsjukdomar som inte omfattas av lydelsen i godkännandet för försäljning, på sådana villkor som anges i de nationella bestämmelser vars lagenlighet ifrågasatts, kan omfattas av artikel 3.1 i direktivet. Detta skulle i så fall innebära att Avastin i denna ändrade form undantas från direktivets tillämpningsområde.

55 Som ett led i svaret på denna fråga erinrar domstolen om att tillämpningsområdet för direktiv 2001/83 är positivt bestämt i artikel 2.1 i direktivet, i vilken det anges att direktivet ska tillämpas på sådana humanläkemedel som är avsedda att släppas ut på marknaden i medlemsstaterna och som har tillverkats på industriell väg eller med hjälp av en industriell process. I artikel 3 leden 1 och 2 i det direktivet föreskrivs att direktivet inte ska gälla läkemedel som beretts på apotek antingen enligt ett recept som utfärdats för en enskild patient eller enligt indikationerna i en farmakopé för att lämnas ut direkt till de patienter som betjänas av apoteket i fråga. Av detta följer att det berörda läkemedlet, för att omfattas av direktiv 2001/83, dels ska uppfylla rekvisiten i artikel 2.1 i direktivet, dels inte omfattas av något av de undantag som är uttryckligen föreskrivna i artikel 3 i samma direktiv (dom av den 16 juli 2015, Abcur, C-544/13 och C-545/13, EU:C:2015:481, punkterna 38 och 39).

56 Det som är avgörande för om ett läkemedel omfattas av tillämpningsområdet för direktiv 2001/83 är således huruvida tillverkningen av läkemedlet är av industriell karaktär. I detta sammanhang har unionslagstiftaren sett till att precisera att läkemedel som beretts på apotek enligt de villkor som anges i artikel 3 i direktivet är specifikt uteslutna från direktivets tillämpningsområde.

57 Det ska konstateras att de läkemedel som enligt artikel 3 i direktiv 2001/83 inte omfattas av detta direktivs tillämpningsområde endast är läkemedel som ”beretts” på apotek, det vill säga läkemedel som framställts på apoteket, nämligen receptpliktiga läkemedel och officinal beredning. Läkemedlet Avastin tillhör emellertid inte någon av dessa kategorier. Avastin är inte framställt på öppenvårdsapotek eller sjukhusapotek, utan på industriell väg i laboratorier som tillhör företaget Roche, som är innehavare av läkemedlets godkännande för försäljning.

58 Det framgår vidare av handlingarna i målet att den ompaketering av Avastin som gjorts i enlighet med de nationella bestämmelser som är aktuella i det nationella målet inte på ett väsentligt sätt förändrar läkemedlets sammansättning, form eller andra grundläggande egenskaper. Denna ompaketering kan inte likställas med ”beredningen” av ett nytt läkemedel avlett från Avastin genom en beredning enligt recept eller en officinal beredning. Den kan således inte omfattas av undantagen i artikel 3 i direktiv 2001/83.

59 Det ska tilläggas att en tolkning av artikel 3 i direktiv 2001/83 som innebär att Avastin, som har ompaketerats på ett sådant sätt som avses i de nationella bestämmelser som är aktuella i det nationella målet, inte omfattas av tillämpningsområdet för någon av bestämmelserna i direktivet, skulle medföra att den kontroll som detta direktiv inför över hela läkemedlets distributionskedja bryts.

60 Det kan i detta hänseende påpekas att det i skäl 35 i direktiv 2001/83, i enlighet med direktivets huvudsakliga målsättningar, bland annat att värna om folkhälsan, framhålls att direktivet syftar till att ”kontrollera hela distributionskedjan, från det att läkemedlen tillverkas eller importeras till [unionen] tills de når den enskilde konsumenten” för att ”garantera att dessa produkter lagras, transporteras och hanteras under lämpliga betingelser”. Såsom generaladvokaten har påpekat, i punkt 63 i förslaget till avgörande, skulle det uppenbart strida mot denna målsättning om en ompaketering som gjorts efter det att läkemedlet släppts ut på marknaden kunde medföra att det inte längre omfattas av tillämpningsområdet för direktiv 2001/83, vilket det dittills gjort.

61 Att tillämpa artikel 3 i direktiv 2001/83 i en sådan situation som den i det nationella målet skulle innebära att flera bestämmelser i detta direktiv som är avsedda att säkerställa att läkemedlen övervakas under hela distributionskedjan skulle förlora sin ändamålsenliga verkan. Således föreskrivs uttryckligen i artikel 6.1 andra stycket i det direktivet att ”[n]är ett läkemedel har beviljats ett ursprungligt godkännande för försäljning i enlighet med första stycket skall eventuella ytterligare styrkor, läkemedelsformer, administreringsvägar och förpackningsformer, liksom varje ändring och utvidgning, också godkännas … eller inkluderas i det ursprungliga godkännandet för försäljning. Alla dessa godkännanden för försäljning skall anses tillhöra samma övergripande godkännande för försäljning …”.

62 På samma sätt anges det i artikel 40.2 andra stycket i direktiv 2001/83 att ett sådant tillverkningstillstånd som krävs oavsett om tillverkningen avser hela eller delar av läkemedlet, vissa steg i tillverkningsprocessen eller olika procedurer för uppdelning, förpackning eller emballering, inte krävs när ”dessa procedurer utförs uteslutande i samband med utlämnande till enskilda genom farmaceuter på apotek eller av de som enligt gällande lagstiftning inom medlemsstaterna är behöriga att ombesörja detta”.

63 Denna undantagsbestämmelse skulle alltså vara överflödig om artikel 3 i direktiv 2001/83 innebar att ett läkemedel inte omfattas av direktivets tillämpningsområde, och således inte av skyldigheten att erhålla ett godkännande för försäljning och ett tillverkningstillstånd, om det – efter att ha släppts ut på marknaden i enlighet med kraven i detta direktiv – ompaketerats under sådana förhållanden som uppfyller kriterierna i artikel 40.2 andra stycket i direktivet.

64 När det gäller systemet för säkerhetsövervakning kan det även påpekas att detta system, enligt artikel 101.1 andra stycket i direktiv 2001/83 ”ska användas för att samla in information om riskerna med läkemedel med avseende på användarnas hälsa eller folkhälsan. Information ska särskilt gälla biverkningar hos människor vid användning av ett läkemedel på de villkor som anges i godkännandet för försäljning men också vid användning som inte omfattas av de villkor som anges i godkännandet för försäljning, samt de biverkningar som har samband med exponering i arbetet”. Denna bestämmelse skulle förlora sin ändamålsenliga verkan om artikel 3 i direktiv 2001/83 kunde tillämpas i fråga om en ompaketering som syftar till att göra det möjligt att använda Avastin off label på sådana

villkor som föreskrivs i de nationella bestämmelser som är aktuella i det nationella målet, och därmed undanta denna användning från direktivets tillämpningsområde, inbegripet direktivets bestämmelser om säkerhetsövervakning.

65 Den andra frågan ska därför besvaras enligt följande. Artikel 3.1 i direktiv 2001/83 ska tolkas så, att Avastin, efter att ha ompaketerats i enlighet med de villkor som fastställs i de nationella bestämmelser som är aktuella i det nationella målet, omfattas av tillämpningsområdet för nämnda direktiv.

Den första frågan

66 Den hänskjutande domstolen har ställt den första frågan för att få klarhet i huruvida artikel 6 i direktiv 2001/83 ska tolkas så, att den utgör hinder för nationella bestämmelser som de som är aktuella i det nationella målet, som fastställer på vilka villkor Avastin får ompaketeras för att användas för behandling av oftalmologiska indikationer som inte omfattas av läkemedlets godkännande för försäljning och, om så är fallet, huruvida artikel 5 i detta direktiv ska tolkas så, att den medför att sådana bestämmelser undantagsvis kan vara motiverade.

67 Såsom har angetts i punkt 51 i förevarande dom innehåller unionens läkemedelslagstiftning inte något förbud mot att förskriva ett läkemedel off label eller mot att ompaketera ett läkemedel i syfte att använda det off label, men dessa procedurer måste utföras med iakttagande av kraven i nämnda lagstiftning.

68 Ett av dessa krav är skyldigheten att inneha ett godkännande för försäljning och ett tillverkningstillstånd. Dessa tillstånd behandlas i artikel 6 respektive artikel 40 i direktiv 2001/83. För att den hänskjutande domstolen ska kunna ges ett användbart svar som kan vara den behjälpligt för att avgöra det nationella målet, anser domstolen att det även är nödvändigt att tolka artikel 40 i detta direktiv, trots att denna artikel inte uttryckligen anges i de frågor som den hänskjutande domstolen har ställt (dom av den 11 april 2013, Berger, C-636/11, EU:C:2013:227, punkt 31).

69 När det gäller ett läkemedels utsläppande på marknaden föreskrivs det i artikel 6.1 första stycket i direktiv 2001/83 att ett läkemedel får saluföras i en medlemsstat endast om den behöriga myndigheten i medlemsstaten har meddelat ett godkännande för försäljning enligt detta direktiv, eller om ett godkännande har meddelats i enlighet med det centraliserade förfarande som föreskrivs i förordning nr 726/2004 för de läkemedel som anges i bilagan till den förordningen (dom av den 23 januari 2018, F. Hoffmann-La Roche m.fl., C-179/16, EU:C:2018:25, punkt 53, och dom av den 29 mars 2012, kommissionen/Polen, C-185/10, EU:C:2012:181, punkt 26).

70 Denna princip om ett obligatoriskt godkännande för försäljning gäller även, enligt andra stycket i nämnda bestämmelse, när ett läkemedel har beviljats ett ursprungligt godkännande för försäljning i enlighet med första stycket, då i detta fall alla eventuella ytterligare styrkor, läkemedelsformer, administreringsvägar och förpackningsformer, liksom varje ändring och utvidgning, också måste godkännas i enlighet med första stycket eller inkluderas i det ursprungliga godkännandet för försäljning.

71 Domstolen har i enlighet med denna princip slagit fast att när ett läkemedel har godkänts för försäljning enligt två olika centraliserade förfaranden, avseende en förpackning med fem enheter respektive en förpackning med tio enheter, så utgör unionens läkemedelslagstiftning hinder för att detta läkemedel säljs i en förpackning som består av två förpackningar med fem enheter, vilka satts samman och märkts om, om det inte finns ett specifikt godkännande för försäljning som avser denna sammansättning, på grund av att de specifika och detaljerade bestämmelserna om förpackningar för läkemedel som beviljats ett centraliserat godkännande för försäljning syftar till att undvika att konsumenterna vilseleds och de skyddar således folkhälsan (dom av den 19 september 2002, Aventis, C-433/00, EU:C:2002:510, punkt 25).

72 Domstolen har i en situation liknande den i det nationella målet funnit att ompaketeringen av Avastin för off label-användning för behandling av ögonsjukdomar inte kräver ett nytt godkännande för försäljning, under förutsättning att detta tillvägagångssätt inte leder till att läkemedlet förändras och att ompaketeringen endast utförs med stöd av enskilda recept, i vilka ett sådant tillvägagångssätt föreskrivs (dom av den 11 april 2013, Novartis Pharma, C-535/11, EU:C:2013:226, punkt 42).

73 Skälet för denna lösning är att ompaketeringen av Avastin, i motsats till den situation som var aktuell i det mål som avgjordes genom domen av den 19 september 2002, Aventis (C-433/00, EU:C:2002:510), sker efter det att detta läkemedel släppts ut på marknaden och efter det att en läkare har ordinerat en patient att använda läkemedlet på ett sådant sätt genom att skriva ut ett enskilt recept.

74 Domstolen har således framhållit att en åtgärd som består i att hälla ett flytande läkemedel från dess originalflaskor i omedelbart användbara sprutor, utan att läkemedlet ändras, i själva verket motsvarar vad som kunde ha eller skulle kunna ha gjorts av de förskrivande läkarna, av farmaceuterna själva i apoteken eller av sjukhuspersonal, på eget ansvar, utan inblandning av ett utomstående bolag (dom av den 11 april 2013, Novartis Pharma, C-535/11, EU:C:2013:226, punkterna 42 och 43).

75 Med förbehåll för den prövning av de faktiska omständigheterna som ankommer på den hänskjutande domstolen krävs det således inte något godkännande för försäljning för att ompaketera Avastin i enlighet med de villkor som föreskrivs i de nationella bestämmelser som är aktuella i det nationella målet, under förutsättning att denna åtgärd ordinerats av en läkare i ett enskilt recept och utförs av farmaceuter i syfte att detta läkemedel ska administreras i sjukhusmiljö.

76 När det gäller tillverkningen av ett läkemedel krävs det visserligen enligt artikel 40.1 i direktiv 2001/83 i princip tillstånd, men enligt artikel 40.2 andra stycket i direktivet krävs inte tillverkningstillstånd för sådana åtgärder som beredning, uppdelning och ändring av förpackning eller emballage när dessa procedurer utförs uteslutande i samband med utlämnande till enskilda genom farmaceuter på apotek eller av de som enligt gällande lagstiftning inom medlemsstaterna är behöriga att ombesörja detta. Av detta följer att när dessa tillverkningsprocedurer inte sker i något sådant syfte, så är farmaceuterna inte undantagna från skyldigheten att ha tillverkningstillstånd (dom av den 28 juni 2012, Caronna, C-7/11, EU:C:2012:396, punkt 35, och dom av den 11 april 2013, Novartis Pharma, C-535/11, EU:C:2013:226, punkterna 51 och 52).

77 Såsom generaladvokaten har påpekat i punkt 79 i sitt förslag till avgörande skulle ompaketeringen av Avastin, även om den hänskjutande domstolen skulle finna att de apotek som enligt de nationella bestämmelser som är aktuella i det nationella målet är behöriga att utföra denna ompaketering inte innehar ett sådant tillstånd som avses i artikel 40.1 i direktiv 2001/83, ändå kunna omfattas av det undantag som föreskrivs i artikel 40.2 andra stycket i direktivet. Med förbehåll för den prövning av de faktiska omständigheterna som det ankommer på den hänskjutande domstolen att göra finner EU-domstolen att om det i enlighet med de nationella bestämmelser som är aktuella i det nationella målet fastställs att Avastin, på grundval av ett enskilt recept, har ompaketerats för att användas off label för behandling av ögonsjukdomar och denna ompaketering har gjorts i ett apotek som är behörigt att göra detta, i syfte att läkemedlet ska administreras i sjukhusmiljö, så omfattas ett sådant tillvägagångssätt av det undantag som föreskrivs i denna sistnämnda bestämmelse och det krävs inte något tillverkningstillstånd.

78 Eftersom ompaketeringen av Avastin, som är föremål för de beslut av AIFA som är aktuella i det nationella målet, inte kräver något godkännande för försäljning i den mening som avses i artikel 6 i direktiv 2001/83 eller något tillverkningstillstånd i den mening som avses i artikel 40 i detta direktiv, saknas det anledning att besvara den första frågan i den del den avser en tolkning av artikel 5 i direktivet.

79 Mot bakgrund av dessa överväganden ska den första frågan besvaras enligt följande. Artikel 6 i direktiv 2001/83 ska tolkas så, att den inte utgör hinder för nationella bestämmelser, som de som är aktuella i det nationella målet, som fastställer på vilka villkor Avastin får ompaketeras för att användas för behandling av oftalmologiska indikationer som inte omfattas av läkemedlets godkännande för försäljning.

Den fjärde frågan

80 Den hänskjutande domstolen har ställt den fjärde frågan för att få klarhet i huruvida artikel 1.3 i direktiv 89/105, enligt vilken ingenting som sägs i detta direktiv innebär tillstånd att försälja ett läkemedel för vilket tillstånd i enlighet med vad som föreskrivs i artikel 6 i direktiv 2001/83 inte har meddelats, ska tolkas så, att den utgör hinder för sådana nationella bestämmelser som är aktuella i det nationella målet.

81 Mot bakgrund av svaret på den första frågan är det inte nödvändigt att besvara denna fråga.

Den tredje frågan

82 Den hänskjutande domstolen har ställt sin tredje fråga för att få klarhet i huruvida artiklarna 3, 25 och 26 i förordning nr 726/2004 ska tolkas så, att de utgör hinder för en sådan nationell bestämmelse som den som följer av artikel 1.4 bis i lagdekret nr 536/96, enligt vilken AIFA ges behörighet att utöva tillsyn över sådana läkemedel som Avastin, vars användning off label bekostas av SSN och att, i förekommande fall, vidta de åtgärder som är nödvändiga för att garantera patienternas säkerhet, på grund av att denna bestämmelse inkräktar på EMA:s exklusiva befogenhet med avseende på läkemedel som omfattas av det centraliserade förfarandet.

83 Det är visserligen riktigt att EMA i förordning nr 726/2004, särskilt i artiklarna 5–9, ges exklusiv befogenhet att pröva ansökningar om godkännande för försäljning enligt det centraliserade förfarandet. Det följer emellertid av svaret på den första frågan att ompaketeringen av Avastin i enlighet med de villkor som fastställts i de nationella bestämmelser som är aktuella i det nationella målet inte kräver något godkännande för försäljning. Dessa bestämmelser kan således, lika lite som artikel 1.4 bis i lagdekret nr 536/96, inkräkta på EMA:s exklusiva befogenhet att pröva ansökningar om godkännande för försäljning enligt det centraliserade förfarandet.

84 När det gäller systemet för säkerhetsövervakning av läkemedel som släppts ut på unionsmarknaden kan det påpekas att detta system, enligt artiklarna 23.2 och 101.1 i direktiv 2001/83, även omfattar all användning av ett läkemedel på ett sätt som inte överensstämmer med villkoren i godkännandet för försäljning. För läkemedel som omfattas av det centraliserade förfarandet har det i kapitel 3 i avdelning II i förordning nr 726/2004, bland annat i artiklarna 25 och 26, införts ett system för säkerhetsövervakning genom vilket de nationella behöriga myndigheterna knyts till EMA som säkerställer samordningen.

85 Dessa artiklar utgör således inte hinder för en sådan nationell bestämmelse som den i artikel 1.4 bis i lagdekret nr 536/96, i vilken det föreskrivs att AIFA ska se till att lämpliga uppföljningsverktyg används för att garantera patientsäkerheten och att nödvändiga beslut antas inom rimlig tid, eftersom ett utnyttjande av dessa verktyg kompletterar, och till och med förstärker, det system för säkerhetsövervakning som inrättats genom förordning nr 726/2004.

86 Mot denna bakgrund ska den tredje frågan besvaras enligt följande. Artiklarna 3, 25 och 26 i förordning nr 726/2004 ska tolkas så, att de inte utgör hinder för en sådan nationell bestämmelse som den som följer av artikel 1.4 bis i lagdekret nr 536/96, enligt vilken AIFA ges befogenhet att utöva tillsyn över sådana läkemedel som Avastin, vars användning off label bekostas av SSN och att, i förekommande fall, vidta de åtgärder som är nödvändiga för att garantera patientsäkerheten.

Rättegångskostnader

87 Eftersom förfarandet i förhållande till parterna i det nationella målet utgör ett led i beredningen av samma mål, ankommer det på den hänskjutande domstolen att besluta om rättegångskostnaderna. De kostnader för att avge yttrande till domstolen som andra än nämnda parter har haft är inte ersättningsgilla.

Mot denna bakgrund beslutar domstolen (första avdelningen) följande:

1) **Artikel 3.1 i Europaparlamentets och rådets direktiv 2001/83/EG av den 6 november 2001 om upprättande av gemenskapsregler för humanläkemedel, i dess lydelse enligt Europaparlamentets och rådets direktiv 2012/26/EU av den 25 oktober 2012, ska tolkas så, att Avastin, efter att ha ompaketerats i enlighet med de villkor som fastställs i de nationella bestämmelser som är aktuella i det nationella målet, omfattas av tillämpningsområdet för direktiv 2001/83, i dess lydelse enligt direktiv 2012/26.**

2) **Artikel 6 i direktiv 2001/83, i dess lydelse enligt direktiv 2012/26, ska tolkas så, att den inte utgör hinder för nationella bestämmelser, som de som är aktuella i det nationella målet, som fastställer på vilka villkor Avastin får ompaketeras för att användas för behandling av oftalmologiska indikationer som inte omfattas av läkemedlets godkännande för försäljning.**

3) **Artiklarna 3, 25 och 26 i Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 726/2004 av den 31 mars 2004 om inrättande av gemenskapsförfaranden för godkännande av och tillsyn över humanläkemedel och veterinärmedicinska läkemedel samt om inrättande av en europeisk läkemedelsmyndighet, i dess lydelse enligt Europaparlamentets och rådets förordning (EU) nr 1027/2012 av den 25 oktober 2012, ska tolkas så, att de inte utgör hinder för en sådan nationell bestämmelse som den som följer av artikel 1.4 bis i decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, recante ”Misure per il contenimento della spesa farmaceutica e la rideterminazione del tetto di spesa per l’anno 1996”, convertito dalla legge del 23 dicembre 1996, n. 648 (lagdekret nr 536 av den 21 oktober 1996 om ”Åtgärder för kontroll av utgifter för läkemedel och ny fastställelse av en högsta utgiftsnivå för år 1996”, omvandlat till lag nr 648 av den 23 december 1996), i dess lydelse enligt decreto-legge del 20 marzo 2014, n. 36, convertito dalla legge del 16 maggio 2014, n. 79 (lagdekret nr 36, av den 20 mars 2014, omvandlat till lag nr 79 av den 16 maj 2014), enligt vilken Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (den italienska läkemedelsmyndigheten, AIFA) ges befogenhet att utöva tillsyn över sådana läkemedel som Avastin, vars användning off label bekostas av Servizio Sanitario Nazionale (det nationella hälso- och sjukvårdssystemet i Italien) och att, i förekommande fall, vidta de åtgärder som är nödvändiga för att garantera patientsäkerheten.**

Underskrifter