

**Věc C-602/19**

**Žádost o rozhodnutí o předběžné otázce**

**Datum doručení:**

9. srpna 2019

**Předkládající soud:**

Verwaltungsgericht Köln (Německo)

**Datum předkládacího rozhodnutí:**

9. července 2019

**Žalobkyně:**

Kohlpharma GmbH

**Žalovaná:**

Spolková republika Německo

---

**Verwaltungsgericht Köln (Správní soud v Kolíně nad Rýnem)**

**Rozhodnutí**

ve správním soudním řízení

Kohlpharma GmbH, (*omissis*) Merzig,

žalobkyně,

(*omissis*)

proti

Spolkové republice Německo, (*omissis*)

(*omissis*)

žalované,

týkajícím se právních předpisů vztahujících se na léčivý přípravek („Impromen 5 mg“)

rozhodla 7. komora Verwaltungsgericht Köln (Správní soud v Kolíně nad Rýnem)

(*omissis*)

takto:

Řízení se (*omissis*) přerušuje.

Soudnímu dvoru Evropské unie se na základě čl. 267 odst. 1 písm. a) odst. 2 SFEU předkládají tyto otázky týkající se výkladu článků 34 a 36 SFEU:

1. Je podle zásady volného pohybu zboží zakotvené v článku 34 SFEU a zásad paralelního dovozu léčivých přípravků z ní odvozených nutný souhlas vnitrostátního regulačního orgánu se změnou údajů o dávkování paralelně dováženého léčivého přípravku i v případě, že platnost referenční registrace uplynula a změna je odůvodněna převzetím údajů o tuzemském léčivém přípravku jiné lékové formy, jehož účinná látka je v podstatě shodná, v kombinaci s údaji o paralelně dováženém léčivém přípravku, schválenými ve státu vývozu?
2. Může vnitrostátní orgán s ohledem na články 34 a 36 SFEU odmítnout udělení souhlasu s takovouto změnou s odkazem na skutečnost, že paralelní dovozci jsou osvobozeni od povinnosti předkládat periodicky aktualizované zprávy o bezpečnosti a vzhledem k neexistenci tuzemské referenční registrace nejsou k dispozici aktuální údaje o posouzení prospěšnosti a rizik, platná tuzemská registrace se týká jiné lékové formy a na rozdíl od registrace pro stejnou lékovou formu ve státu vývozu se vztahuje na jinou koncentraci účinné látky a navíc shrnutí dvou lékových forem v informačních textech není myslitelné?

## Odůvodnění

### I.

**1** Na základě rozsudku Soudního dvora ze dne 20. května 1976 (104/75, *De Peijper*, EU:C:1976:67) týkajícího se volného pohybu zboží uvádí žalobkyně cestou „paralelního dovozu“ na trh ve Spolkové republice Německo léčivý přípravek ve formě tablet s vnitrostátní registrací v Itálii.

**2** Rozhodnutím ze dne 17. září 1990 udělil tehdejší Bundesgesundheitsamt (Spolkový zdravotní úřad, dále jen „BGA“) žalobkyni pro tyto účely povolení k paralelnímu dovozu léčivého přípravku „Impromen 5 mg“ v lékové formě „tablety“ a s účinnou látkou „bromperidol“, který je dostupný na lékařský předpis (číslo registrace 226.50.00.00). Oblast použití přípravku byla formulována jako „určité formy psychózy, které vyžadují léčbu neuroleptiky“. Německou referenční registrací byla registrace léčivého přípravku „Consilium 5 mg“ („Impromen 5 mg“) tablety se stejnou účinnou látkou od firmy Janssen GmbH/Neuss, později Janssen-Cilag (číslo registrace 1156.01.01). Paralelní dovoz se týkal léčivého

přípravku „Impromen“ v tabletách společnosti Prodotti Formenti S.r.l – Milano (držitelka rozhodnutí o registraci: firma Grunenthal Italia S.r.l.), který byl registrován v Itálii (číslo registrace 026017020) a byl zde uveden na trh. Žalobkyně písemně ujistila německý regulační úřad, že dovoz se bude týkat výhradně léčivého přípravku, který tato farmaceutická společnost uvedla na trh v Itálii. Povolení paralelního dovozu bylo uděleno v roce 1990 s výhradou úpravy podle budoucích změn německé referenční registrace a prodlouženo v roce 2002. Texty informací pro uživatele a odborných informací byly upraveny podle textů referenční registrace. O žádosti o další prodloužení podané v roce 2005 nebylo rozhodnuto.

**3** V Německu bylo „Consilium 5 mg“ („Impromen 5 mg“) v tabletách naposledy registrováno také k podávání v případě určitých forem psychóz, které vyžadují léčbu neuroleptiky. Mimoto byla udělena registrace pro lékovou formu „kapky“. Držitel referenční registrace naposledy používal odbornou informaci kombinovanou pro obě lékové formy. Poslední šarže tohoto léčivého přípravku byla podle údajů žalované uvedena na trh v Německu dne 30. června 2007. Informace pro uživatele a odborná informace byla naposledy podle stejných údajů aktualizována dne 20. dubna 2005. Dne 30. června 2010 skončila platnost referenční registrace. Od této doby je tento preparát uváděn na trh v Německu pouze ve formě kapek, zatímco v Itálii jsou registrovány a na trhu dostupné kapky i tablety léčivého přípravku Impromen. Podle údajů žalované, které nebyly zpochybněny, není léčivý přípravek ve formě tablet kromě Itálie registrován v žádném jiném členském státě Unie.

**4** Žalobkyně následně oznámila Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (Spolkový institut léčiv a lékařských výrobků, dále jen „BfArM“) změny provedené v textech informace pro uživatele a odborné informace k předmětnému léčivému přípravku, které byly provedeny v rámci naplňování závěrů rozhodnutí o harmonogramu „Antipsychotika“.

**5** Dne 30. listopadu 2015 žalobkyně oznámila BfArM v souladu s ustanovením § 29 německého Arzneimittelgesetz (zákon o léčivech, dále jen „AMG“) mimo jiné změny informace pro uživatele a odborné informace týkající se dávkování dováženého přípravku v tabletách. Bod 4.2 odborné informace zněl:

*„Dávkování“*

Denní dávku je nutno stanovit individuálně. Je nutno podat nejnižší ještě účinnou orální prvotní dávku. Optimální udržovací dávka činí obecně 1-10 mg, pro užívání menšího resp. určitého množství bromperidolu je k dispozici léková forma IMPROMEN kapky (\* v současnosti není v sortimentu společnosti Kohlpharma) (průměrně 5 mg odpovídá 1 tabletě), jednou denně.

*Titrace*

Vzhledem k tomu, že antipsychotický účinek lze posoudit již 24 hodin po podání, může být titrace až do efektivní dávky provedena na základě jednodenního odstupu. Díky tomu lze požadovaných účinků dosáhnout zhruba během tří dnů.

#### *Úprava dávky*

Dávku lze zvýšit maximálně o 10 mg týdně, přičemž nesmí být překročena denní maximální dávka 50 mg.

Jakmile se dostaví požadovaný účinek, dávka se snižuje o 10 mg týdně až na minimální dávku, která zachovává požadovaný účinek.

*(omissis)*

#### *Subakutní a chronická schizofrenie*

1 x denně 2-3 ml roztoku (odpovídá 4-6 mg bromperidolu). Zde je případně k dispozici léková forma IMPROMEN kapky (\*v současnosti není v sortimentu společnosti Kohlpharma) resp. při dávkování 5 mg bromperidolu se užívá jedna tableta denně.

#### *Dávkování u starších pacientů*

Starší pacienti užívají poloviční dávku.

#### *Děti a mládež*

*(omissis)*

#### *Způsob užívání*

Tablety IMPROMEN 5 mg se užívají v jedné denní dávce s menším množstvím tekutiny, většinou po večeři, v dávce stanovené lékařem.

*(omissis)*<sup>6</sup>

**6** Informace pro uživatele je formulována obdobně. Texty spočívaly na analogickém převzetí aktuálních údajů o dávkování pro kapky registrované v Německu.

**7** V Itálii jsou pro kapky a tablety používány společné texty. Zde se v informaci o užívání uvádí:

„Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose raccomandata è da 1 mg a 15 mg al giorno, con una dose media ottimale di 5 mg al giorno. Il medico stabilirà la dose adatta a lei, compatibilmente con la sua condizione e la sua reazione al trattamento.

Prenda le gocce o le compresse una volta al giorno.

Per Impromen gocce orali soluzione, la dose di 5 mg e equivalente a 11 gocce.“

Podle německého překladu předloženého žalobkyní:

„Tento léčivý přípravek užívejte vždy přesně po dohodě s Vaším lékařem nebo lékárníkem. Pokud si nejste jistí, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

Doporučená denní dávka činí 1 mg až 15 mg, optimální průměrná denní dávka je 5 mg. Váš lékař stanoví dávku vhodnou pro Vás, která odpovídá Vašemu stavu a postupu léčby.

Kapky nebo tablety užívejte jednou denně.

Impromen roztok, kapky k vnitřnímu užití: dávka 5 mg odpovídá 11 kapkám.“

**8** Dopisem žalobkyni ze dne 25. února 2016 sdělil BfArM, že změna dávkování oznámená podle § 29 odst. 2a AMG nebyla schválena. Již dříve bylo opakovaně sděleno, že povolení k paralelnímu dovozu bylo uděleno s výhradou pravidelné úpravy podle referenční registrace. Takovouto úpravu nelze, jak známo, provádět již několik let. Žalobkyně nyní usiluje o nápravu převzetím textů pro „Impromen kapky 2 mg/ml“ společnosti Eumedica. Z poskytnutých textů však vyplývá, že to není možné. U kapek lze totiž zahájit léčbu dávkou ½ ml = 1 mg, zatímco u tablet lze začít pouze dávkou 5 mg. S tabletami nelze individuálně upravit dávkování stejným způsobem. S pomoci tablet navíc nelze zajistit dávkování v případě chronické a subakutní schizofrenie a u starších osob. „Impromen kapky 2 mg/ml“ není referenční registrace. Z regulačního hlediska nelze takovouto úpravu provést.

**9** Žalobkyně podala proti tomuto rozhodnutí námitky. Má za to, že se úprava týká výrobku se stejnou účinnou látkou a zahrnuje přenos údajů týkajících se kapek na lékovou formu „tablety“. Navíc o užívání léků rozhoduje lékař a lze vycházet z toho, že tablety budou užívat pacienti, u nichž již byla léčba stanovena. Preparát představuje významnou a zavedenou alternativu užívání.

**10** BfArM zamítl námitky žalované rozhodnutím o námitkách ze dne 1. července 2016 jako neopodstatněné. Odkázal na odůvodnění původního rozhodnutí. Pro doplnění uvedl, že žalobkyně odkazem na jinou lékovou formu „kapky“ vyvolává nejistotu a snižuje compliance (dodržování léčby). Tato skutečnost není zejména u léčivého přípravku na léčbu schizofrenie v souladu s požadavkem bezpečnosti léčivých přípravků.

**11** Žalobkyně podala dne 1. srpna 2016 žalobu.

**12** Oznámená formulace podle ní spočívá na použití německého textu a na srovnání s italskými texty pro „Impromen tablety“. Převzata byla také varovná upozornění výrobce léčivého přípravku registrovaného v Německu ve formě

kapek. Žalobkyně se domnívá, že BfArM je povinen udělit souhlas s oznámením změny a nemůže poukazovat na to, že dávkování tablet při zahájení léčby je pětinasobně vyšší než u kapek. Standardní dávkování je u obou forem dávkování v množství 5 mg/denně stejné. U menších množství je výslovně odkazováno na kapky dostupné v Německu. Příslušné dávkování určí lékař, který - v případě nezbytnosti přesnějšího dávkování - může předepsat také kapky.

**13** Zamítnutí schválení není pochopitelné ani proto, že v jeho důsledku bude výrobek na trh dodáván se zastaralými texty. Žalobkyně tvrdí, že dostala své odpovědnosti tím, že texty informace pro uživatele používané v Itálii upravila podle přísnějších podmínek pro kapky v Německu. BfArM má zjevně o tabletách po uplynutí platnosti referenční registrace celkově pochybnosti.

**14** Individuální dávkování lze zajistit i s pomocí tablet, neboť ty jsou opatřeny drážkou na rozdělení tablety. Vzhledem k tomu, že způsob účinku kapek a tablet se neliší, používá se v Itálii společná informace pro uživatele. Soudní dvůr Evropské unie navíc ve své judikatuře uznal, že uplynutí platnosti referenční registrace nemá za následek uplynutí platnosti uděleného povolení k paralelnímu dovozu. Spíše je povinností paralelního dovozce, aby provedl nezbytné úpravy a získal odpovídající odborné znalosti.

**15** Žalobkyně v tomto řízení navrhl

uložit žalované, aby zrušila rozhodnutí BfArM ze dne 25. února 2016 v podobě rozhodnutí o námitkách ze dne 1. července 2016 a schválila oznámení změny dávkování ze dne 30. listopadu 2015.

**16** Žalovaná navrhuje,

aby žaloba byla zamítnuta.

**17** Odporuje argumentaci žalobkyně a tvrdí: distribuce léčivého přípravku již neodpovídá modelu povolení k paralelnímu dovozu. Registrace léčivého přípravku dováženého v rámci paralelního dovozu byla udělena s výhradou úpravy podle budoucích změn referenční registrace. Oznámená změna nemůže být takovým oznámením, neboť referenční registrace již neexistuje. Přípravek není paralelou ke kapkám registrovaným v Německu. Výrobek „Impromen kapky, 2 mg/ml roztok“ (číslo registrace 1156.00.02) má naprosto jinou lékovou formu a tedy také jiné dávkování. I v paralelním dovozu je změna lékové formy spojena s povinností nové registrace podle § 29 odst. 3 první věty bodu 2 AMG. Mezi informačními texty používanými v Itálii a texty používanými pro kapky v Německu existují podstatné rozdíly. Liší se také koncentrace účinné látky v kapkách. Zatímco u italské registrace činí 10 mg/ml, u německé to je 2 mg/ml. Konečně není spojení dvou lékových forem v jedné informaci pro uživatele myslitelné.

**18** S pomocí tablet nelze individuálně nastavit dávkování a toto individuální nastavení nelze zajistit drážkou pro rozdělení tablety, neboť nejsou k dispozici

žádné údaje o pevnosti a přesnosti při dělení tablety. Vzhledem k tomu, že paralelní dovozci jsou podle ustanovení § 63d odst. 6 druhé věty AMG osvobozeni od povinnosti předkládat periodicky aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR), nejsou pro preparát ve formě tablet k dispozici ani žádné aktuální údaje o posouzení prospěšnosti a rizik.

**19** Během jednání dne 9. července 2019 účastníci řízení potvrdili své rozdílné názory.

**20** (*omissis*)

## II.

**21** Řízení se přerušuje a Soudnímu dvoru Evropské unie se na základě článku 267 odst. 1 písm. a) odst. 2 SFEU předkládají otázky týkající se výkladu dosahu článku 34 SFEU ve spojení s judikaturou Soudního dvora týkající se podmínek povolení k paralelnímu dovozu léčivých přípravků.

**22** Žalobkyně disponuje povolením k paralelnímu dovozu léčivého přípravku „Impromen 5 mg“, který jí ve zjednodušeném řízení udělil BfArM jako příslušný regulační orgán. Toto povolení bylo uděleno s výhradou úpravy podle budoucích změn tuzemské referenční registrace. Platnost této registrace však uplynula dnem 30. června 2010.

**23** Soudní dvůr opakovaně uvedl, že z článku 34 SFEU vyplývá, že členský stát nesmí omezovat paralelní dovoz léčivého přípravku tím, že od dovozce bude vyžadovat, aby splnil stejné požadavky, jako jsou ty, které platí pro podniky žádající o první registraci léčivého přípravku.

**24** Soudní dvůr dále rozhodl, že existence povolení k paralelnímu dovozu zásadně není závislá na další existenci tuzemské referenční registrace. Se zásadou volného pohybu zboží tedy není slučitelná taková právní úprava, podle níž má zánik registrace referenčního léčivého přípravku na žádost jejího držitele za následek, že automaticky zanikne povolení k paralelnímu dovozu (rozsudek ze dne 10. září 2002, C-172/00, Ferring, EU:C:2002:474; rozsudek ze dne 8. května 2003, C-15/01, Paranova Läkemedel a další, EU:C:2003:256, bod 46). To se týká v první řadě případu vzdání se referenční registrace, nebo zde dotčeného případu, kdy registrace zanikne v důsledku uplynutí její platnosti. To však platí pouze tehdy, pokud dovoz paralelně registrovaného léčivého přípravku neohrožuje účinnou ochranu života a zdraví lidí ve smyslu článku 36 SFEU (naposledy pro případ paralelního dovozu generika: rozsudek ze dne 3. července 2019, C-387/18, Delfarma, EU:C:2019:556).

**25** Předkládající soud v současnosti nespátřuje žádné dostatečné indicie pro konstatování nebezpečí pro účinnou ochranu života a zdraví lidí ve smyslu článku 36 SFEU. Žalovaná poukázala na skutečnost, že schéma dávkování kapek obsahuje požadavky, jichž nelze s tabletami dosáhnout. Navíc zdůraznila, že paralelní dovozci jsou zbaveni povinnosti předkládat pravidelné zprávy

o bezpečnosti (PSUR) a koncentrace účinné látky v kapkách registrovaných v Německu se od kapek registrovaných v Itálii liší.

**26** Vzhledem k tomu vyvstává otázka, jaké jsou možnosti a podmínky pro změnu povolení k paralelnímu dovozu po zániku tuzemské referenční registrace. Podle názoru předkládajícího soudu nejsou takovéto změny již předem vyloučeny a musí být posuzovány podle stejných měřítek, která platí pro udělení povolení k paralelnímu dovozu. Možné by je bylo zamítnout v případě existence jednoho z důvodů pro zamítnutí uvedených v článku 26 směrnice 2001/83/ES. Vzhledem k tomu, že chybí referenční registrace v tuzemsku, je sporné, podle jakých kritérií může paralelní dovozce dodatečnou změnu odůvodnit.

**27** Žalobkyně v projednávané věci odůvodňuje změnu údajů o dávkování tablet dovážených v rámci paralelního dovozu částečným převzetím údajů o kapkách, které jsou v Německu i nadále registrovány, a porovnáním s texty tablet registrovaných v Itálii. Žalovaná tento postup odmítá, neboť je v rozporu s regulační koncepcí paralelního dovozu.

**28** Na změnu povolení k paralelnímu dovozu uplatňuje regulační orgán vnitrostátní ustanovení § 29 odst. 2a AMG. Jeho znění je následující:

„Změna

1. údajů podle § 10, § 11 a § 11a o dávkování, o způsobu nebo délce užívání, o oblastech užívání, pokud se nejedná o doplnění indikace nebo změnu na indikaci, která patří do jiné oblasti léčby, o omezení kontraindikací, vedlejších účinků nebo vzájemných účinků s jinými přípravky.
2. účinných složek, s výjimkou farmakologicky účinných složek,
3. na lékovou formu srovnatelnou s formou, která je registrována,
- 3a. (*omissis*)
4. týkající se podstatných změn výrobního procesu, lékové formy, specifikací nebo profilu nečistot účinné látky nebo léčivého přípravku, které mohou mít významný dopad na kvalitu, bezpečnost nebo účinnost léčivého přípravku (*omissis*)
5. velikosti balení
6. (*omissis*),

smí být provedena až po udělení souhlasu příslušného vrchního spolkového úřadu. (*omissis*) Souhlas je považován za udělený, pokud proti změně nebyly vzneseny námitky ve lhůtě tří měsíců.“

**29** Ustanovení § 11 odst. 1 bod 4 AMG zní:



„Konečné léčivé přípravky, které jsou léčivé přípravky ve smyslu ustanovení § 2 odst. 1 nebo odst. 2 bodu 1 a které nejsou (*omissis*) osvobozeny od povinnosti registrace, smí být v oblasti působnosti tohoto zákona uvedeny na trh pouze s příbalovou informací, která je označena jako ‚informace pro uživatele‘ a která musí obsahovat následující obecně srozumitelné informace v německém jazyce v níže uvedeném pořadí, dobře čitelným písmem a v souladu s požadavky podle ustanovení § 11a:

4. pokyny nezbytné k řádnému užívání o
  - a) dávkování,
  - b) cestě podání,
  - c) frekvenci podávání, v případě potřeby s uvedením časového údaje, kdy se může nebo musí léčivý přípravek podat,
    - a, v případě potřeby a podle povahy přípravku
  - d) trvání léčby, má-li být stanoveno,
  - e) informace pro případ předávkování, opomenutí přípravek užít nebo informace o nebezpečí nežádoucích účinků v případě vysazení,
  - f) výslovné doporučení vyhledat v případě nejistoty radu lékaře nebo lékárníka;

[...]“

**30** Ustanovení § 11a odst. 1 první věta, druhá věta bod 4 písm. b) AMG zní:

„Farmaceutický podnik je povinen poskytnout lékařům, stomatologům, veterinárním lékařům, lékárníkům (*omissis*) ke konečným lékařským přípravkům, které podléhají nebo nepodléhají registrační povinnosti, (*omissis*), na vyžádání informaci pro uživatele určenou pro odbornou veřejnost (odborná informace). Tato informace musí nést název ‚odborná informace‘ a musí obsahovat tyto údaje odpovídající souhrnu údajů o léčivém přípravku, schválenému v rámci registrace, uvedené dobře čitelným písmem v následujícím pořadí:

...

4. klinické údaje

[...]

- b) dávkování a cesta podání u dospělých a, je-li přípravek určen k podávání dětem, u dětí,

[...]“

**31** Chce-li orgán odmítnout udělení souhlasu s oznámením změny, je povinen uvést odůvodnění existence důvodu pro odmítnutí a nese důkazní břemeno (*omissis*).

**32** Měřítkem rozhodnutí jsou přitom důvody zamítnutí registrace vyjmenované v § 25 odst. 2 první věta AMG. První a druhý bod tohoto ustanovení zní takto:

„Příslušný vyšší spolkový úřad je oprávněn registraci zamítnout, pouze pokud

1. jsou předložené podklady, včetně těch podkladů, které je nutné předložit na základě nařízení Evropského společenství nebo Evropské unie, neúplné,
2. léčivý přípravek nebyl dostatečně otestován podle zajištěného stavu vědeckých poznatků nebo ostatní vědecký materiál podle § 22 odst. 3 neodpovídá zajištěnému stavu vědeckých poznatků,
3. [...]“.

**33** Otázky vyplývající z výroku rozhodnutí, které jsou v projednávané věci relevantní pro rozhodnutí, nelze na základě dosavadní judikatury Soudního dvora Evropské unie a výkladu článků 34 a 36 ve spojení se směrnicí 2001/83/ES s dostatečnou jistotou zodpovědět a jsou proto předkládány Soudnímu dvoru k rozhodnutí o předběžné otázce.

(*omissis*)