

Cauza C-602/19

Cerere de decizie preliminară

Data depunerii:

9 august 2019

Instanța de trimitere:

Verwaltungsgericht Köln (Germania)

Data deciziei de trimitere:

9 iulie 2019

Reclamantă:

Kohlpharma GmbH

Pârâtă:

Republica Federală Germania

Verwaltungsgericht Köln (Tribunalul Administrativ din Köln, Germania)

Ordonanță

în cadrul procedurii de contencios administrativ

introduse de societatea Kohlpharma GmbH, [omissis] Merzig,

reclamantă,

[omissis]

împotriva

Republicii Federale Germania, [omissis]

[omissis]

pârâtă,

în cauza în materia medicamentelor („Impromen 5 mg”)

Secția a 7-a a Verwaltungsgericht Köln (Tribunalul Administrativ din Köln)

[*omissis*]

a decisi:

[OR 2] Suspendă [*omissis*] procedura.

Adresează Curții de Justiție a Uniunii Europene, în temeiul articolului 267 primul paragraf litera (a) și al doilea paragraf TFUE, următoarele întrebări privind interpretarea articolelor 34 și 36 TFUE:

1. Principiul liberei circulații a mărfurilor prevăzut la articolul 34 TFUE și principiile importului paralel de medicamente dezvoltate pe baza acestuia impun aprobarea autorității naționale de autorizare în vederea modificării datelor privind dozajul unui medicament importat în paralel, chiar dacă autorizația de comercializare pe piața de referință a expirat, iar modificarea este justificată prin preluarea datelor unor medicamente interne având în esență aceeași substanță activă, dar o altă formă farmaceutică, în combinație cu datele autorizate în statul exportator pentru medicamentul importat în paralel?
2. Având în vedere articolele 34 și 36 TFUE, autoritatea națională poate să refuze aprobarea unei astfel de modificări pentru motivul că importatorii paraleli sunt scutiți de obligația de a prezenta rapoarte periodice privind siguranța și că, în lipsa unei autorizații de comercializare pe piața internă, nu există date actualizate privind evaluarea raportului beneficiu-risc, autorizația internă care este încă valabilă privește o altă formă farmaceutică și se referă la o concentrație diferită a substanței active pentru aceeași formă farmaceutică în statul exportator și, mai mult, nu este de conceput o sinteză a două forme farmaceutice în textele de informare?

Motive

I.

1 Pe baza Hotărârii De Peijper a Curții de Justiție din 20 mai 1976 în cauza 104/75 [EU:C:1976:67] privind libera circulație a mărfurilor, reclamanta comercializează pe piața din Republica Federală Germania, prin intermediul „importului paralel”, un medicament sub formă de comprimate, autorizat la nivel național în Italia. **[OR 3]**

2 Prin decizia din 17 septembrie 1990, Bundesgesundheitsamt (Direcția Federală de Sănătate, denumit în continuare „BGA”) existentă la momentul respectiv a acordat reclamantei autorizația de import paralel pentru medicamentul „Impromen 5 mg” sub forma farmaceutică „comprimate”, care se eliberează numai pe bază de prescripție medicală și are substanța activă „bromperidol” (autorizația nr. 226.50.00.00). Ca domenii de utilizare erau menționate „anumite

forme de psihoză, care necesită tratament cu neuroleptice”. Autorizația germană de referință era cea a medicamentului cu aceeași substanță activă „Consilium 5 mg” („Impromen 5 mg”), comprimate produse de fabrica Janssen GmbH/Neuss, ulterior Janssen-Cilag (autorizația nr. 1156.01.01). Importul paralel viza medicamentul autorizat și comercializat pe piață în Italia (autorizația nr. 226.50.00.00), comprimatele „impromen” ale firmei Prodotti Formenti S.r.l – Milano (titularul autorizației de punere pe piață - firma Grunenthal Italia S.r.l.). Reclamanta a dat asigurări scrise autorității de înregistrare germane că importul nu va viza decât medicamentul introdus pe piață de această întreprindere farmaceutică în Italia. Autorizarea importului paralel a fost acordată în 1990 și prelungită în 2002 sub rezerva adaptării la modificările viitoare ale autorizației de referință germane. Ca urmare, textul informațiilor pentru utilizator și textul caracteristicilor produsului au fost adaptate la cele ale autorizației de referință. O nouă cerere de prelungire depusă în 2005 a rămas nesoluționată.

3 În ultima perioadă, în Germania, fusese de asemenea autorizat pentru utilizarea în anumite forme de psihoză care necesită tratament cu neuroleptice „Consilium 5 mg” („Impromen 5 mg”) sub formă de comprimate. În plus, s-a acordat o autorizație pentru forma farmaceutică „picături”. Titularul autorizației de referință a utilizat, în ultima perioadă, caracteristici ale produsului combinate pentru cele două forme farmaceutice. Potrivit informațiilor furnizate de pârâtă, ultimul lot din acest medicament sub formă de comprimate a fost introdus pe piața din Germania la 30 iunie 2007. Aceasta susține că o ultimă actualizare a informațiilor pentru utilizator și a caracteristicilor produsului ar fi fost efectuată la 20 aprilie 2005. Autorizația de referință a încetat începând cu 30 iunie 2010. De la această dată, preparatul în cauză este disponibil pe piața germană numai sub formă de picături, în timp ce în Italia sunt autorizate la nivel național și sunt disponibile pe piață atât picături, cât și comprimate „impromen”. Potrivit informațiilor necontestate furnizate de pârâtă, în afară de Italia, medicamentul sub formă de comprimate nu este autorizat în niciun alt stat membru al Uniunii. **[OR 4]**

4 În perioada care a urmat, reclamanta a notificat Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (Institutul Federal pentru Medicamente și Produse Medicale, denumit în continuare „BfArM”), în cadrul punerii în aplicare a concluziilor deciziei de adoptare a planului de măsuri strategice „Medicamentele antipsihotice”, modificările aduse informațiilor pentru utilizator și caracteristicilor produsului ale medicamentului în cauză.

5 La data de 30 noiembrie 2015, reclamanta a notificat BfArM, în conformitate cu articolul 29 din Legea germană privind medicamentele (denumită în continuare „AMG”), printre altele, modificări aduse informațiilor pentru utilizator și caracteristicilor produsului în legătură cu dozarea preparatului sub formă de comprimate importat. Punctul 4.2 din caracteristicile produsului era redactat astfel:

„Dozare

Doza zilnică trebuie stabilită pentru fiecare caz în parte. Trebuie prescrisă cea mai mică doză inițială orală care este eficientă. În general, doza optimă de întreținere este de 1-10 mg pe zi, pentru a lua o cantitate mai mică sau o anumită cantitate de bromperidol fiind disponibilă forma farmaceutică IMPROMEN picături (*în prezent inexistentă în gama Kohlpharma) (în medie, 5 mg reprezentând echivalentul unui comprimat).

Titrimetrie

Întrucât efectul antipsihotic poate fi deja evaluat la 24 de ore după administrare, titrimetria se poate efectua zilnic până la doza zilnică efectivă. Acest lucru permite obținerea efectelor dorite în termen de aproximativ 3 zile.

Ajustarea dozei

Doza poate fi mărită cu maximum 10 mg pe săptămână, fără a se depăși o doză zilnică maximă de 50 mg.

Dacă efectul dorit a fost obținut, doza se reduce cu 10 mg pe săptămână până la cea mai mică doză care menține efectul dorit.

[omissis]

Schizofrenie subacută și cronică

1 doză zilnică de 2-3 ml soluție (echivalentul a 4-6 mg bromperidol). În acest scop, este disponibilă forma farmaceutică IMPROMEN picături (*în prezent inexistentă în gama Kohlpharma) sau, în cazul unei doze de 5 mg bromperidol, se va administra un comprimat pe zi.

Stabilirea dozei în cazul pacienților în vârstă

În cazul pacienților în vârstă, doza trebuie redusă la jumătate. **[OR 5]**

Copii și tineri

[omissis]

Tipul de utilizare

Comprimatele IMPROMEN 5 mg ar trebui administrate în doză zilnică unică, în general după cină, în doză stabilită de medic, cu puțin lichid.

[omissis]”

6 Informațiile pentru utilizator au fost redactate în mod corespunzător. Textele s-au bazat pe preluarea prin analogie a indicațiilor de dozare actuale ale picăturilor autorizate în Germania.

7 În Italia, este utilizat un text comun pentru picături și tablete. În respectivele informații pentru utilizator se precizează:

„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 e 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.”

Potrivit traducerii în limba germană depuse de către reclamantă:

„Luați acest medicament întotdeauna așa cum ați stabilit cu medicul sau cu farmacistul dumneavoastră. Dacă aveți îndoieli, întrebați medicul sau farmacistul dumneavoastră.

Doza zilnică recomandată este cuprinsă între 1 mg și 15 mg, doza zilnică medie optimă fiind de 5 mg. Medicul dumneavoastră va stabili doza potrivită pentru dumneavoastră, în raport cu condiția dumneavoastră și în funcție de reacția la tratament.

Luați picăturile sau comprimatele o dată pe zi. **[OR 6]**

Impromen soluție buvabilă: doza de 5 mg corespunde unui număr de 11 picături.”

8 Prin scrisoarea adresată reclamantei la 25 februarie 2016, BfArM a comunicat că nu vor fi aprobate modificările notificate privind dozajul în conformitate cu articolul 29 alineatul 2a din AMG. S-ar fi comunicat deja anterior în repetate rânduri că autorizația de import paralel a fost acordată sub rezerva adaptării constante la autorizația de referință. Ar fi cunoscut faptul că o astfel de adaptare nu mai este posibilă de mulți ani. În prezent, reclamanta ar încerca să realizeze acest lucru prin preluarea textelor de la „Impromen picături 2 mg/ml” produs de fabrica Eumedica. A se proceda astfel este imposibil, după cum au arătat în mod clar textele comunicate. Astfel, în cazul picăturilor, este posibilă începerea terapiei cu ½ ml = 1 mg, în timp ce în cazul comprimatelor, terapia putea fi inițiată numai de la 5 mg. Ajustarea dozei în fiecare caz în parte nu ar fi posibilă în același mod cu ajutorul comprimatelor. În plus, în cazul schizofreniei cronice și subacute și al persoanelor în vârstă, dozarea nu ar putea fi realizată cu ajutorul comprimatelor. „Impromen Picături 2 mg/ml” nu ar constitui autorizația de referință. Încercarea unei adaptări ar fi imposibilă din punct de vedere normativ.

9 Reclamanta a formulat contestație împotriva acestei poziții. Adaptarea s-ar referi la un produs cu aceeași substanță activă și ar cuprinde transferul

informațiilor despre picături la forma farmaceutică „comprimate”. În plus, utilizarea ar fi supusă deciziei medicului și se presupune că utilizarea comprimatelor are loc la pacienți aflați deja în tratament. Preparatul ar reprezenta o alternativă de aplicare importantă și recunoscută.

10 Prin decizia privind calea de atac de la 1 iulie 2016, BfArM a respins ca nefondată contestația reclamantei. Autoritatea a făcut trimitere la motivarea deciziei inițiale. În plus, a arătat că, prin referirea la cealaltă formă farmaceutică, cea de „picături”, reclamanta creează incertitudine și reduce conformitatea. Acest lucru nu ar fi compatibil cu principiul siguranței medicamentelor, în special în cazul unui medicament pentru tratarea schizofreniei.

11 La 1 august 2016, reclamanta a formulat o acțiune în acest sens. [OR 7]

12 Aceasta susține că modul de redactare notificat s-a bazat pe utilizarea textului în limba germană și pe o comparație cu textele în limba italiană pentru „Impromen comprimate”. În acest sens, ar fi fost preluate avertismente ale producătorului medicamentului autorizat sub formă de picături în Germania. BfArM ar fi obligată să aprobe modificările notificate, neputând să indice faptul că doza comprimatelor la începerea terapiei ar fi de 5 ori mai mare decât în cazul picăturilor. Doza standard este aceeași, 5 mg/zi, pentru ambele forme farmaceutice. Pentru cantități mai mici, se face referire în mod expres la picăturile disponibile în Germania. Obligația de a stabili nivelul dozei revine medicului, care - în cazul în care este necesară o doză mai exactă - poate eventual prescrie picături.

13 De asemenea, refuzul aprobării ar fi de neînțeles, deoarece ar însemna că produsul este disponibil pe piață cu texte caduce. Ea - reclamanta - ar fi ținut seama de responsabilitatea care îi revine, adaptând textul informațiilor pentru utilizator utilizate în Italia la cerințele mai stricte ale picăturilor din Germania. Se pare că, după eliminarea autorizației de referință, autoritatea pare să considere comprimatele în ansamblu ca ridicând semne de întrebare.

14 O doză individuală ar fi, de asemenea, posibilă cu ajutorul comprimatelor, deoarece acestea ar avea o linie de rupere. Dat fiind că modul de acțiune al picăturilor și al comprimatelor nu diferă, în Italia sunt utilizate informații pentru utilizator comune. În plus, jurisprudența Curții de Justiție a Uniunii Europene ar fi statuat că încetarea autorizației de referință nu conduce în mod automat la încetarea autorizației de import paralel acordate. Dimpotrivă, importatorul paralel ar fi cel care trebuie să efectueze adaptările necesare și să se informeze în mod corespunzător.

15 În prezenta procedură, reclamanta a solicitat:

anularea deciziei BfArM din 25 februarie 2016 sub forma deciziei privind calea de atac din 1 iulie 2016 și obligarea pârâtei să aprobe modificările notificate la 30 noiembrie 2015 privind posologia.

16 Pârâta a solicitat:

respingerea acțiunii. [OR 8]

17 Aceasta se opune argumentelor reclamantei, susținând că: comercializarea medicamentului nu mai corespunde modelului de autorizare a importurilor paralele. Autorizația de introducere pe piață pentru medicamentul importat în paralel a fost acordată sub rezerva adaptării la modificările viitoare ale autorizației de referință. Modificarea notificată nu ar putea constitui o astfel de adaptare, întrucât autorizația de referință nu mai există. Nu există o paralelă cu picăturile autorizate în Germania. Produsul „Impromen picături - 2 mg/ml soluție” (autorizația nr. 1156.00.02) are o cu totul altă formă farmaceutică și, implicit, o altă dozare. Și în cazul importului paralel, modificarea formei farmaceutice determină obligația obținerii unei noi autorizații în temeiul articolului 29 alineatul 3 prima teză punctul 2 din AMG. Mai mult, textele de informare utilizate în Italia și textele utilizate pentru picăturile din Germania prezintă diferențe considerabile. De asemenea, concentrația substanței active este diferită în cazul picăturilor. În timp ce, în cazul autorizației italiene, aceasta este de 10 mg/ml, în cazul autorizației germane, aceasta este de 2 mg/ml. În sfârșit, este de neconceput sinteza a două forme farmaceutice în aceleași informații pentru utilizator.

18 Ajustarea dozei individuale nu este posibilă cu ajutorul comprimatelor, nefiind asigurată nici prin linia de rupere existentă, cu atât mai mult cu cât nu există date privind rezistența la rupere și precizia fragmentării. Întrucât importurile paralele ar fi scutite de obligația prezentării unor rapoarte periodice privind siguranța (PSUR) în conformitate cu articolul 63d alineatul (6) a doua teză din AMG, în privința preparatului sub formă de comprimate nu ar exista date actualizate privind evaluarea raportului beneficiu-risc.

19 În ședința din 9 iulie 2019, părțile și-au reafirmat punctele de vedere diferite.

20 [omissis] [OR 9]

II.

21 Procedura trebuie suspendată și prezentată Curții de Justiție a Uniunii Europene pentru pronunțarea unei decizii preliminare în conformitate cu articolul 267 primul paragraf litera (a) și al doilea paragraf TFUE în vederea interpretării domeniului de aplicare al articolului 34 TFUE, ținând seama de jurisprudența Curții de Justiție cu privire la condițiile de autorizare a importurilor paralele de medicamente.

22 Reclamanta deține o autorizație de import paralel pentru medicamentul „Impromen 5 mg” comprimate, acordată de BfArM în calitate de autoritate federală superioară competentă în cadrul procedurii simplificate. Aceasta a fost acordată sub rezerva adaptării la modificările ulterioare ale autorizației de referință interne. Totuși, aceasta a încetat începând cu 30 iunie 2010.

23 Curtea de Justiție a arătat în mod repetat că, din cuprinsul articolului 34 TFUE, rezultă că un stat membru nu poate să împiedice importul paralel al unui medicament obligând importatorul să îndeplinească aceleași cerințe precum cele aplicabile întreprinderilor care solicită pentru prima dată o autorizație de introducere pe piață a unui medicament.

24 Mai mult, Curtea a statuat că existența importurilor paralele este, în principiu, independentă de valabilitatea autorizației interne de referință. Astfel, este incompatibilă cu principiul liberei circulații a mărfurilor o normă națională conform căreia încetarea autorizației unui medicament de referință la cererea titularului acesteia are drept rezultat încetarea automată a autorizației de import paralel (Hotărârea din 10 septembrie 2002 în cauza Ferring [EU:C:2002:474], C-172/00, Hotărârea din 8 mai 2003, [Paranova Läkemedel și alții, EU:C:2003:256], C-15/01, punctul 46). Sunt abordate în primul rând cazul renunțării la autorizația de referință sau cazul relevant în speță, al încetării acesteia ca urmare a expirării perioadei. Totuși, acest lucru este valabil numai în cazul în care importul medicamentului autorizat în paralel nu afectează protecția efectivă a vieții și sănătății umane în sensul articolului 36 TFUE (a se vedea în legătură cu importul paralel al unui medicament generic Hotărârea pronunțată mai recent, la 3 iulie 2019 în cauza [Delfarma, EU:C:2019:556], C-387/18). **[OR 10]**

25 În ceea ce privește riscul privind protecția efectivă a vieții și sănătății umane în sensul articolului 36 TFUE, instanța de trimitere consideră că în prezent nu există suficiente elemente de probă. Pârâta a arătat că regimul de dozare a picăturilor conține cerințe care nu pot fi îndeplinite cu ajutorul comprimatelor. De asemenea, aceasta a subliniat că importatorii paraleli sunt scutiți de obligația de a prezenta rapoarte periodice privind siguranța (PSUR) și că picăturile autorizate în Germania diferă de cele autorizate în Italia în privința concentrației substanței active.

26 În acest context, se pune întrebarea care sunt posibilitățile și condițiile de modificare a unei autorizații de import paralel după încetarea autorizației de referință interne. Potrivit instanței de trimitere, astfel de modificări nu sunt în mod automat excluse și trebuie evaluate pe baza aceluiași criterii care se aplică în cazul acordării unei autorizații de import paralel. Acestea ar trebui respinse în cazul în care este prezent unul dintre motivele de refuz menționate la articolul 26 din Directiva 2001/83/CE (JO 2001, L 311, p. 67). Cu toate acestea, întrucât lipsește o autorizație națională de referință, este discutabil pe baza căror criterii importatorul paralel poate justifica o modificare survenită ulterior.

27 Reclamanta din prezenta procedură justifică modificarea indicațiilor de dozare pentru comprimatele importate în paralel prin preluarea parțială a indicațiilor picăturilor autorizate în continuare în Germania și prin ajustarea în funcție de textele comprimatelor autorizate în Italia. Această abordare este respinsă de pârâtă, deoarece este contrară conceptului normativ al importurilor paralele.

28 În acest sens, autoritatea de înregistrare aplică dispoziția națională de la articolul 29 alineatul 2a din AMG în cazul modificării autorizației de import paralel. Aceasta prevede:

„O modificare:

1. a informațiilor prevăzute la articolele 10, 11 și 11a privind doza, natura sau durata aplicării, domeniile de utilizare, în măsura în care nu este vizată adăugarea unei indicații sau modificarea într-o indicație, care poate fi atribuită unui alt **[OR 11]** domeniu terapeutic, o restrângere a contraindicațiilor, a efectelor secundare sau a interacțiunilor cu alte medicamente;
2. a componentelor active, cu excepția componentelor medicamentoase active;
3. într-o formă farmaceutică comparabilă cu cea autorizată pentru utilizare;
- 3a. *[omissis]*
4. în contextul unor modificări semnificative ale procesului de producție, ale formei farmaceutice, specificațiilor sau profilului impurităților substanței active sau al medicamentului finit, care pot avea un efect semnificativ asupra calității, siguranței sau eficacității medicamentului în cauză; *[omissis]*
5. dimensiunea ambalajului și
6. *[omissis]*

poate fi efectuată numai în cazul în care este aprobată de autoritatea federală superioară competentă. *[omissis]* Aprobarea se consideră acordată în cazul în care modificarea nu a fost contestată în termen de trei luni.”

29 Articolul 11 alineatul 1 punctul 4 din AMG are următorul cuprins:

„Produsele medicamentoase finite care sunt produse medicamentoase în sensul articolului 2 alineatul 1 sau alineatul 2 punctul 1 și care nu *[omissis]* sunt exceptate de la obligația de autorizare pot fi introduse pe piață sub incidența prezentei legi numai însoțite de un prospect intitulat „Informații pentru utilizator” și care trebuie să conțină următoarele informații, în ordinea de mai jos, redactate într-un mod ușor de înțeles, în limba germană, cu caractere lizibile și în conformitate cu informațiile prevăzute la articolul 11a: **[OR 12]**

4. instrucțiunile necesare pentru o administrare corectă în ceea ce privește:
 - a) dozarea;
 - b) calea de administrare;

- c) frecvența administrării, specificându-se, după caz, momentul exact în care medicamentul poate sau trebuie să fie administrat;

precum și, în măsura în care este necesar și în funcție de natura produsului;
- d) durata tratamentului, în cazul în care aceasta trebuie stabilită;
- e) indicații pentru cazul administrării unei supradoze, pentru cazul în care se omite administrarea dozei, sau indicații privind riscul apariției unor consecințe nedorite în cazul întreruperii tratamentului;
- f) recomandarea explicită de a întreba medicul sau farmacistul în cazul unor neclarități în administrare;

[...]"

30 Articolul 11a alineatul 1 prima teză, a doua teză punctul 4 litera b) din AMG are următorul cuprins:

„Întreprinderea farmaceutică este obligată să pună la dispoziția medicilor, medicilor stomatologi, medicilor veterinari, farmaciștilor [*omissis*], în privința produselor medicamentoase finite care sunt supuse obligației de autorizare sau care sunt exceptate de la obligația de autorizare, [*omissis*] la cererea acestora, informații de utilizare pentru profesioniști (caracteristicile produsului). Acestea trebuie să fie intitulate „Caracteristicile produsului” și trebuie să conțină următoarele informații, redactate cu caractere lizibile, în conformitate cu rezumatul caracteristicilor medicamentului aprobat și în ordinea de mai jos:

[...]

4. informații clinice:

[...]

- b) Dozarea și calea de administrare la adulți și, în cazul în care medicamentul este destinat administrării la copii, calea de administrare la copii; **[OR 13]**

[...]"

31 În cazul în care autoritatea dorește să refuze aprobarea unei modificări notificate, aceasta este obligată să prezinte și să dovedească motivele de refuz [*omissis*].

32 În acest sens, decizia este întemeiată pe motivele de refuz al autorizării enumerate la articolul 25 alineatul 2 prima teză din AMG. Punctele 1 și 2 din această dispoziție au următorul cuprins:

„Autoritatea federală superioară competentă poate refuza eliberarea autorizației numai în cazul în care

1. documentele prezentate, inclusiv documentele care urmează să fie furnizate în temeiul unui regulament al Comunității Europene sau al Uniunii Europene, sunt incomplete;
 2. medicamentul nu a fost examinat suficient în conformitate cu stadiul cunoștințelor științifice existent la momentul respectiv sau celelalte dovezi științifice prevăzute la articolul 22 alineatul 3 nu sunt în concordanță cu stadiul cunoștințelor științifice;
 3. [...]”
- 33** Întrucât, pe baza jurisprudenței anterioare a Curții de Justiție a Uniunii Europene și a interpretării articolelor 34 și 36 TFUE având în vedere Directiva 2001/83/CE, nu se poate răspunde cu suficientă certitudine la întrebările care apar în dispozitivul ordonanței și care sunt relevante pentru soluționarea prezentului litigiu, acestea trebuie trimise Curții de Justiție în vederea pronunțării unei decizii preliminare.

[*omissis*]