

**Vec C-602/19**

**Návrh na začatie prejudiciálneho konania**

**Dátum podania:**

9. august 2019

**Vnútroštátny súd:**

Verwaltungsgericht Köln

**Dátum rozhodnutia vnútroštátneho súdu:**

9. júl 2019

**Žalobkyňa:**

Kohlpharma GmbH

**Žalovaná:**

Spolková republika Nemecko

---

PRACOVNÝ DOKUMENT

**Verwaltungsgericht Köln (Správny súd Kolín, Spolková republika Nemecko)**

**Uznesenie**

V správnom súdnom konaní

spoločnosti Kohlpharma GmbH, [omissis] Merzig,

žalobkyne,

[omissis]

proti

Bundesrepublik Deutschland (Spolková republika Nemecko), [omissis]

[omissis]

žalovanej,

v právnej veci týkajúcej sa liečiva („Impromen 5 mg“)

7. komora Verwaltungsgericht Köln (Správny súd Kolín)

[omissis]

rozhodla:

Konanie sa [omissis] prerušuje.

Súdnemu dvoru Európskej únie sa podľa článku 267 ods. 1 písm. a), ods. 2 ZFEÚ predkladajú tieto otázky týkajúce sa výkladu článkov 34 a 36 ZFEÚ:

1. Prikazujú zásada voľného pohybu tovaru zakotvená v článku 34 ZFEÚ a na jej základe vyvinuté zásady súbežného dovozu liekov vnútroštátnemu registračnému orgánu, aby odsúhlasil zmenu údajov o dávkovaní súbežne dovážaného lieku aj v prípade, že referenčná registrácia stratila platnosť a zmena sa zakladá na prevzatí údajov o vnútroštátnom lieku v inej liekovej forme, ktorý má v podstate rovnakú účinnú látku, v kombinácii s údajmi súbežne dovážaného lieku schválenými v štáte vývozu?
2. Môže vnútroštátny orgán vzhľadom na články 34 a 36 ZFEÚ odmietnuť odsúhlasiť takú zmenu s poukázaním na to, že súbežní dovozcovia sú oslobodení od povinnosti predkladať periodické rozbery bezpečnosti lieku a z dôvodu neexistencie vnútroštátnej referenčnej registrácie nie sú k dispozícii aktuálne údaje pre posúdenie prínosov a rizík, že existujúca vnútroštátna registrácia sa týka inej liekovej formy a oproti registrácii pre

rovnakú liekovú formu v štáte vývozu sa vzťahuje na inú koncentráciu účinnej látky a že okrem toho spojenie dvoch liekových foriem v informačných textoch nie je možné?

## Dôvody

### I.

**1** Žalobkyňa na základe rozsudku Súdneho dvora z 20.5. 1976 – vec 104/75 – „De Peijper“ [EU:C:1976:67] o voľnom pohybe tovaru v Spolkovej republike Nemecko distribuuje formou „súbežného dovozu“ liek vo forme tabliet disponujúci vnútroštátnou registráciou v Taliansku.

**2** Rozhodnutím zo 17.9. 1990 vtedajší Bundesgesundheitsamt (Spolkový úrad pre zdravotníctvo, Spolková republika Nemecko) (ďalej len „BGA“) na to udelil žalobkyni povolenie na súbežný dovoz lieku povinne na predpis „Impromen 5 mg“ s účinnou látkou „Bromperidol“ v liekovej forme „tablety“ (číslo registrácie: 226.50.00.00). Indikácie boli formulované ako „určité formy psychózy, ktoré si vyžadujú liečbu neuroleptikami“. Nemeckou referenčnou registráciou bola registrácia lieku s rovnakou účinnou látkou „Consilium 5 mg“ („Impromen 5 mg“) tablety spoločnosti Janssen GmbH/Neuss, neskôr Janssen-Cilag (povolenie č. 1156.01.01). Súbežný dovoz sa týkal lieku v tabletách „impromen“ od spoločnosti Prodotti Formenti S.r.l – Milano registrovaného (číslo registrácie 026017020) a distribuovaného v Taliansku (držiteľka povolenia na uvedenie výrobku na trh: spoločnosť Grunenthal Italia S.r.l.). Žalobkyňa písomne ubezpečila nemecký registračný orgán, že dovoz sa bude týkať výlučne liekov uvedených na trh v Taliansku touto farmaceutickou spoločnosťou. Povolenie súbežného dovozu bolo v roku 1990 udelené a v roku 2002 predĺžené pod podmienkou prispôsobenia budúcim zmenám a doplneniam nemeckej referenčnej registrácie. Texty návodu na užívanie a odborných informácií vtedy boli prispôbenedé požiadavkám referenčnej registrácie. O návrhu na ďalšie predĺženie platnosti podanom v roku 2005 nebolo rozhodnuté.

**3** Aj v Nemecku bol liek „Consilium 5 mg“ („Impromen 5 mg“) vo forme tabliet naposledy registrovaný na použitie v prípadoch určitých foriem psychózy, ktoré si vyžadujú liečbu neuroleptikami. Popri tom bola udelená registrácia aj pre liekovú formu „kvapky“. Držiteľ referenčnej registrácie naposledy použil odbornú informáciu kombinovanú pre obe liekové formy. Posledná šarža tohto lieku vo forme tabliet bola podľa údajov žalovanej v Nemecku uvedená na trh 30.6.2007. Podľa toho sa posledná aktualizácia návodu na užívanie a odborných informácií uskutočnila 20.4. 2005. Od 30.6. 2010 referenčná registrácia zanikla. Odvtedy sa v Nemecku tento preparát vyskytuje na trhu už len vo forme kvapiek, zatiaľ čo v Taliansku majú vnútroštátnu registráciu a sú na trhu kvapky aj tablety „impromen“. Podľa nepopretých údajov žalovanej registrácia pre liek vo forme tabliet okrem Talianska neexistuje v žiadnom inom členskom štáte Únie.

4 Žalobkyňa neskôr oznámila Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (Spolkový inštitút pre lieky a medicínske produkty, Spolková republika Nemecko) (ďalej len „BfArM“) zmeny textu návodu na užívanie a odborných informácií lieku, ktorý je predmetom tohto sporu, aplikujúc tak výsledky rozhodnutia o klasifikácii liekov „antipsychotiká“.

5 S dátumom 30.11.2015 žalobkyňa podľa § 29 nemeckého Arzneimittelgesetz (zákon o liekoch) (ďalej len „AMG“) oznámila BfArM okrem iného zmeny návodu na užívanie a odborných informácií týkajúcich sa dávkovania dovážaného preparátu v tabletách. V bode 4.2 odborných informácií sa uvádzalo:

*„Dávkovanie“*

Denná dávka sa musí zistiť individuálne. Mala by sa podať najnižšia ešte účinná perorálna iniciačná dávka. Vo všeobecnosti je optimálna udržiavacia dávka 1 až 10 mg, na užitie menšieho alebo určitého množstva brómperidolu je k dispozícii lieková forma IMPROMEN kvapky (\*v súčasnosti nie je v ponuke spoločnosti Kohlpharma) (v priemere 5 mg zodpovedá jednej tablete) jedenkrát denne.

*Titrácia*

Keďže antipsychotický účinok možno posúdiť až po uplynutí 24 hodín od podania lieku, titráciu až do účinnej dávky možno realizovať na základe jednodňových odstupov. To umožňuje dosiahnuť požadovaný účinok v priebehu troch dní.

*Prispôsobovanie dávkovania*

Dávku možno zvýšiť maximálne o 10 mg za týždeň, pričom nesmie byť prekročená najvyššia denná dávka 50 mg.

Keď sa dostavil želaný účinok, dávku týždenne znižujeme o 10 mg až po najnižšiu dávku, ktorá udrží želaný účinok.

[omissis]

*Subakútna a chronická schizofrénia*

1 x denne 2-3 ml roztoku (zodpovedá 4-6 mg brómperidolu). Na to je prípadne k dispozícii lieková forma IMPROMEN kvapky (\*v súčasnosti nie je v ponuke spoločnosti Kohlpharma), resp. v prípade dávkovania 5 mg brómperidolu sa užíva jedna tableta denne.

*Dávkovanie u starších pacientov*

U starších pacientov by sa dávka mala znížiť na polovicu.

*Deti a mládež*

[omissis]

*Spôsob aplikácie*

IMPROMEN 5 mg tablety by sa mali užívať ako jediná denná dávka, vo všeobecnosti po večeri, v lekárom stanovenej dávke, s tekutinami.

[omissis]<sup>6</sup>

**6** Návod na užívanie bol formulovaný zodpovedajúc uvedenému. Texty sa zakladali na analogickom prevzatí aktuálnych údajov o dávkovaní pre kvapky registrované v Nemecku.

**7** V Taliansku sa pre kvapky aj pre tablety používajú spoločné texty. Tam sa v návode na užívanie uvádza:

„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 è equivalente a 11 gocce.“

Podľa nemeckého prekladu predloženého žalobkyňou:

„Tento liek vždy užívajte presne podľa dohody s Vaším lekárom alebo lekárnikom. Ak si nie ste ničím istý, opýtajte sa Vášho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná denná dávka je 1 až 15 mg, optimálna priemerná denná dávka 5 mg. Vhodnú dávku Vám určí Váš lekár, v závislosti od Vašej kondície a podľa úspechu liečby.

Kvapky alebo tablety užívajte jedenkrát denne.

Impromen roztok, kvapky na užitie: dávka 5 mg zodpovedá 11 kvapkám.“

**8** BfArM listom z 25.2.2016 informoval žalobkyňu, že oznámené zmeny v dávkovaní podľa § 29 ods. 2a AMG neodsúhlasí. Žalobkyňu už v minulosti opakovane informoval, že registrácia na súdebný dovoz bola udelená pod podmienkou neustáleho prispôsobovania sa referenčnej registrácii. Takéto prispôsobenie, pokiaľ je známe, už roky nie je možné. Žalobkyňa sa tak snažila situáciu riešiť prevzatím textov pre „Impromen kvapky 2 mg/ml“ spoločnosti Eumedica. To nie je možné, ako zreteľne ukazujú uvedené texty. V prípade kvapiek je možné liečbu začať s ½ ml = 1 mg, zatiaľ čo v prípade tabliet je to možné iba s 5 mg. Individuálna úprava dávky nie je s tabletami možná v rovnakej

miere. Navyše s tabletami nie je možné realizovať dávkovanie v prípade chronickej a subakútnej schizofrénie a u starších ľudí. „Impromen kvapky 2 mg/ml“ nie je referenčná registrácia. Pokus o prispôbenie je regulačne nemožný.

**9** Žalobkyňa proti tomu podala námietky. Prispôbenie sa vzťahuje na výrobok s rovnakou účinnou látkou a obsahuje prevedenie údajov týkajúcich sa kvapiek na liekovú formu tabliet. Okrem toho aplikácia je vecou rozhodnutia lekára a treba vychádzať z toho, že tablety sa budú aplikovať u pacientov s nastavenou liečbou. Preparát predstavuje významnú a zavedenú aplikačnú alternatívu.

**10** Rozhodnutím o námietkach z 1.7. 2016 BfArM námietky žalobkyne zamietol ako nedôvodné. Úrad odkázal na odôvodnenie pôvodného rozhodnutia. Na doplnenie uviedol, že odkázaním na inú liekovú formu „kvapky“ žalobkyňa vyvoláva neistotu a znižuje stupeň zhodnosti. To je v prípade lieku na liečbu schizofrénie obzvlášť nezlučiteľné s príkazom liekovej istoty.

**11** Dňa 1.8. 2016 podala žalobkyňa žalobu.

**12** Oznamená formulácia sa zakladá na využití nemeckého textu a na porovnaní s talianskymi textami pre „Impromen tablety“. Pritom boli prevzaté aj varovania výrobcu lieku registrovaného v Nemecku vo forme kvapiek. BfArM je povinný odsúhlasiť oznámenie zmeny a nemôže poukázať na to, že dávkovanie tabliet je pri začiatku liečby o päťnásobok vyššie ako v prípade kvapiek. Štandardné dávkovanie je v prípade oboch liekových foriem rovnakých 5 mg denne. Pre menšie množstvá sa výslovne odkazuje na kvapky dostupné v Nemecku. Konkrétne dávkovanie je vecou lekára, ktorý – ak by bolo potrebné presnejšie dávkovanie – môže naordinovať kvapky.

**13** Odmietnutie súhlasu je neprijateľné aj preto, lebo má za následok, že výrobok je na trhu so zastaralými textami. Ona – žalobkyňa – splnila svoju povinnosť tým, že texty návodu na užívanie používané v Taliansku prispôbila prísnejším požiadavkám na kvapky v Nemecku. Po zániku referenčnej registrácie úrad zjavne považuje tablety celkovo za pochybné.

**14** Individuálne dávkovanie je možné aj s tabletami, keďže tieto majú lámáciu ryhu. Keďže spôsob účinkovania kvapiek a tabliet sa nelíši, v Taliansku sa používa spoločný návod na užívanie. Okrem toho aj judikatúra Súdneho dvora Európskej únie uznáva, že zánik referenčnej registrácie nevedie k zániku udelenej registrácie na súbežný dovoz. Oveľa viac záleží na súbežnom dovozcovi, aby vykonal potrebné prispôbenie a získal zodpovedajúce odborné znalosti.

**15** Žalobkyňa v tomto konaní navrhovala,

aby bola žalovanej uložená povinnosť zrušiť rozhodnutie BfArM z 25.2. 2016 v znení rozhodnutia o námietkach z 1.7. 2016 a odsúhlasiť oznámenie zmien v dávkovaní z 30.11. 2015.

**16** Žalovaná navrhla

žalobu zamietnuť.

**17** Tvrdeniam žalobkyne oponuje a uvádza nasledovné: Distribúcia lieku už nezodpovedá registračnému modelu súbežného dovozu. Registrácia súbežne dovážaného lieku bola udelená pod podmienkou prispôsobenia budúcim zmenám referenčnej registrácie. Oznamované zmeny nemožno považovať za také prispôsobenie, keďže referenčná registrácia už neexistuje. Paralela ku kvapkám registrovaným v Nemecku neobstojí. Výrobok „Impromen kvapky, 2 mg/ml roztok“ (číslo registrácie 1156.00.02) má úplne inú liekovú formu a tým aj iné dávkovanie. Aj v súbežnom dovoze vedie zmena liekovej formy k povinnosti novej registrácie podľa § 29 ods. 3 prvá veta bod 2 AMG. Informačné texty používané v Taliansku a texty používané v Nemecku pre kvapky navyše vykazujú podstatné rozdiely. Aj koncentrácie účinnej látky sú u kvapiek rozdielne. Zatiaľ čo v prípade talianskej registrácie je to 10 mg/ml, v prípade nemeckej registrácie je to 2 mg/ml. Napokon spojenie dvoch liekových foriem v jednom návode na užívanie neprichádza do úvahy.

**18** Individuálne prispôsobenie dávky je s tabletami nemožné a nezaručí ho ani existujúca lámacia ryha, tým skôr, že neexistujú žiadne údaje o nelámavosti a presnosti delenia. Keďže súbežní dovozcovia sú podľa § 63d ods. 6 druhej vety AMG oslobodení od povinnosti predkladať periodické rozbery bezpečnosti lieku (PSUR), nie sú pre tento preparát k dispozícii aktuálne údaje pre posúdenie prínosov a rizík.

**19** Na ústnom pojednávaní konanom 9.7.2019 účastníci konania svoje rozdielne stanoviská potvrdili.

**20** [omissis]

**II.**

**21** Konanie musí byť prerušené a podľa článku 267 ods. 1 písm. a) a ods. 2 ZFEÚ predložené Súdnemu dvoru Európskej únie na výklad dosahu článku 34 ZFEÚ pri zohľadnení judikatúry Súdneho dvora EÚ o predpokladoch registrácií súbežného dovozu liekov formou prejudiciálneho konania.

**22** Žalobkyňa disponuje registráciou na súbežný dovoz lieku „Impromen 5 mg“ vo forme tablety, ktorú jej v zjednodušenom konaní udelil BfArM ako príslušný najvyšší spolkový orgán. Tá bola udelená pod podmienkou prispôsobenia budúcim zmenám vnútroštátnej referenčnej registrácie. Tá však 30.6.2010 zanikla.

**23** Súdny dvor opakovane konštatoval, že z článku 34 ZFEÚ vyplýva, že členský štát nesmie obmedziť súbežný dovoz lieku tým, že od dovozcu bude vyžadovať, aby splnil tie isté požiadavky, ktoré platia pre podniky žiadajúce o povolenie na uvedenie lieku na trh po prvýkrát.

**24** Súdny dvor tiež rozhodol, že existencia registrácie na súbežný dovoz je v zásade nezávislá od ďalšej existencie vnútroštátnej referenčnej registrácie. So zásadou voľného pohybu tovaru je potom nezlučiteľná vnútroštátna právna úprava, podľa ktorej zánik registrácie pre referenčný liek na návrh jej držiteľa vedie k tomu, že registrácia na súbežný dovoz automaticky zanikne (rozsudok z 10.9.2002 – vec C-172/00 – Ferring [EU:C:2002:474], rozsudok z 8.5.2003 – C-15/01 – [Paranova Läkemedel a i., EU:C:2003:256], bod 46). Týka sa to v prvom rade prípadu vzdania sa referenčnej registrácie alebo prípadu jej zániku uplynutím času ako je to v tomto prípade. To však platí len v prípade, keď dovoz súbežne registrovaného lieku neovplyvňuje účinnú ochranu života a zdravia ľudí v zmysle článku 36 ZFEÚ (naposledy v prípade súbežného dovozu generika: rozsudok z 3.7. 2019 – C-387/18 – [Delfarma, EU:C:2019:556]).

**25** Vnútroštátny súd momentálne nemá dostatočné indície na konštatovanie existencie nebezpečenstva pre účinnú ochranu života a zdravia ľudí v zmysle článku 36 ZFEÚ. Žalovaná poukázala na to, že schéma dávkovania pre kvapky obsahuje požiadavky, ktoré nemožno dosiahnuť pomocou tabliet. Okrem toho zdôraznila, že súbežní dovozcovia sú oslobodení od povinnosti predkladať periodické rozbery bezpečnosti lieku (PSUR) a že kvapky registrované v Nemecku sa čo do koncentrácie účinnej látky líšia od kvapiek registrovaných v Taliansku.

**26** Na pozadí toho kontextu vyvstáva otázka možností a predpokladov pre zmenu registrácie súbežného dovozu po zániku vnútroštátnej referenčnej registrácie. Podľa názoru vnútroštátneho súdu tieto zmeny nie sú od začiatku vylúčené a majú sa posudzovať podľa takých istých meradiel, aké platia pre udelenie registrácie na súbežný dovoz. Odmietnuté smú byť len vtedy, ak je na to niektorý z dôvodov uvedených v článku 26 smernice 2001/83/ES. Keďže však referenčná registrácia v tuzemsku chýba, je otázne, podľa akých kritérií môže súbežný dovozca odôvodniť dodatočnú zmenu.

**27** Žalobkyňa v tomto konaní zakladá zmenu údajov o dávkovaní pre súbežne dovážané tablety na čiastočnom prevzatí údajov ku kvapkám, ktoré sú naďalej v Nemecku registrované, a na porovnaní s textami tabliet registrovaných v Taliansku. Žalovaná tento postup odmietla, pretože odporuje regulatívne konceptu súbežného dovozu.

**28** Registračný orgán pritom na zmenu registrácie na súbežný dovoz uplatňuje vnútroštátny predpis § 29 ods. 2a AMG. Ten znie takto:

„Zmenu

1. údajov podľa § 10, § 11 a § 11a týkajúcich sa dávkovania, spôsobu alebo dĺžky použitia, indikácií, pokiaľ nejde o doplnenie indikácie alebo o zmenu na takú indikáciu, ktorá sa zaraďuje do inej liečebnej oblasti, obmedzenia kontraindikácií, vedľajších účinkov alebo interakcie s inými prostriedkami,
2. účinných zložiek, s výnimkou farmakologicky účinných zložiek,



3. na liekovú formu porovnateľnú s registrovanou liekovou formou,
- 3a. [omissis]
4. v súvislosti s podstatnými zmenami výrobného procesu, liekovej formy, špecifikácie alebo profilu znečisťovania účinnej látky alebo lieku, ktoré môžu mať významný vplyv na kvalitu, nezávadnosť alebo účinnosť lieku, [omissis]
5. veľkosti balenia a
6. [omissis],

možno uskutočniť až po tom, ako ju odsúhlasil príslušný najvyšší spolkový orgán. [omissis] Súhlas sa považuje za udelený, ak v lehote troch mesiacov neboli proti zmene vznesené námietky.“

**29** Ustanovenie § 11 ods. 1 bodu 4 AMG znie takto:

„Hotové lieky, ktoré sú liekmi v zmysle § 2 ods. 1 alebo ods. 2 bodu 1 a ktoré nie sú [omissis] oslobodené od povinnosti registrácie, smú byť v oblasti pôsobnosti tohto zákona uvedené na trh iba s príbalovým letákom, ktorý má nadpis „Návod na užívanie“ a v nižšie uvedenom poradí všeobecne zrozumiteľne v nemeckom jazyku, dobre čitateľným písmom a v súlade s údajmi podľa § 11a musí obsahovať nasledujúce údaje:

4. inštrukcie potrebné na riadne aplikovanie týkajúce sa
  - a) dávkovania,
  - b) spôsobu podania,
  - c) frekvencie podávania, v prípade potreby s uvedením presného času, kedy sa liek môže alebo musí podávať,
    - a, ak je to potrebné a v závislosti od charakteru lieku,
  - d) dĺžky trvania liečby, ak má byť určená,
  - e) pokynov pre prípad predávkovania, opomenutého užitia alebo upozornenia na nebezpečenstvo nežiaducich následkov vysadenia lieku,
  - f) výslovné odporúčanie v prípade otázok týkajúcich sa objasnenia užívania opýtať sa lekára alebo lekárnika;

...“

**30** § 11a ods. 1 prvá veta, druhá veta bod 4 písm. b) AMG znie takto:

„Farmaceutický podnikateľ je povinný na požiadanie poskytnúť lekárom, zubným lekárom, veterinárnym lekárom, lekárnikom [*omissis*] návod na užívanie určený pre odborníkov (odborné informácie) o hotových liekoch, ktoré podliehajú registračnej povinnosti alebo sú od registrácie oslobodené. Tie musia mať nadpis „Odborné informácie“ a dobre čitateľným písmom v súlade so súhrnom charakteristických vlastností lieku schváleného v rámci registrácie a v nižšie uvedenom poradí obsahovať nasledujúce údaje:

...

4. klinické údaje

...

- b) dávkovanie a spôsob podania u dospelých a, ak je liek určený na podanie deťom, spôsob podania deťom,

...“

**31** Ak chce úrad odmietnuť odsúhlasenie oznámenia zmeny, je povinný konštatovať a dokázať existenciu dôvodov na odmietnutie [*omissis*].

**32** Kritériom rozhodovania sú v tomto prípade dôvody odmietnutia registrácie vymenované v § 25 ods. 2 prvej vete 1 AMG. Body 1 a 2 tohto ustanovenia znejú takto:

„Príslušný najvyšší spolkový úrad môže registráciu odmietnuť, iba ak

1. predložené podklady, vrátane takých podkladov, ktoré musia byť predložené na základe nariadenia Európskeho spoločenstva alebo Európskej únie, sú neúplné,
2. liek nebol dostatočne preskúmaný podľa aktuálneho stavu vedeckého poznania alebo iný vedecký dôkazový materiál podľa § 22 ods. 3 nezodpovedá aktuálnemu stavu vedeckého poznania,

3. ...“

**33** Otázky, ktoré sú uvedené vo výrokovvej časti tohto uznesenia a ktoré sú významné pre rozhodnutie tohto sporu, nie je možné na základe doterajšej judikatúry Súdneho dvora EÚ a výkladu článkov 34 a 36 ZFEÚ pri zohľadnení smernice 2001/83/ES zodpovedať dostatočne isto a tak musia byť predložené Súdnemu dvoru na prejudiciálne konanie.

[*omissis*]