



# Sammlung der Rechtsprechung

SCHLUSSANTRÄGE DES GENERALANWALTS  
HENRIK SAUGMANDSGAARD ØE  
vom 25. Juli 2018<sup>1</sup>

**Rechtssache C-29/17**

**Novartis Farma SpA**  
**gegen**  
**Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA),**  
**Roche Italia SpA,**  
**Consiglio Superiore di Sanità**  
**Beteiligte:**  
**Ministero della Salute,**  
**Regione Veneto,**  
**Società Oftalmologica Italiana (SOI) – Associazione Medici Oculisti Italiani (AMOI),**  
**Regione Emilia-Romagna**

(Vorabentscheidungsersuchen des Consiglio di Stato [Staatsrat, Italien])

„Vorlage zur Vorabentscheidung – Arzneimittel – Richtlinie 2001/83/EG – Anwendungsbereich – Ausschluss – Art. 3 Nr. 1 – Abweichungsbefugnis – Art. 5 Abs. 1 – Genehmigung für das Inverkehrbringen – Art. 6 Abs. 1 – Herstellungserlaubnis – Art. 40 Abs. 1 und 2 – Verordnung (EG) Nr. 726/2004 – Im zentralisierten Verfahren erteilte Genehmigung für das Inverkehrbringen – Art. 3 Abs. 1 – Übernahme der Kosten für ein Arzneimittel, das für eine Behandlung verwendet wird, die nicht von dieser Genehmigung für das Inverkehrbringen gedeckt ist („off-label“), durch das nationale Krankenversicherungssystem“

## I. Einleitung

1. Mit seinem Vorabentscheidungsersuchen fragt der Consiglio di Stato (Staatsrat, Italien) den Gerichtshof nach der Auslegung von Art. 3 Nr. 1, Art. 5 Abs. 1 und Art. 6 Abs. 1 der Richtlinie 2001/83/EG<sup>2</sup>, der Art. 3, 25 und 26 in Verbindung mit dem Anhang der Verordnung (EG) Nr. 726/2004<sup>3</sup> und von Art. 1 Abs. 3 der Richtlinie 89/105/EWG<sup>4</sup>.

<sup>1</sup> Originalsprache: Französisch.

<sup>2</sup> Richtlinie des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel (ABl. 2001, L 311, S. 67) in der durch die Richtlinie 2012/26/EU des Europäischen Parlaments und des Rates vom 25. Oktober 2012 (ABl. 2012, L 299, S. 1) geänderten Fassung.

<sup>3</sup> Verordnung des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur (ABl. 2004, L 136, S. 1) in der durch die Verordnung (EU) Nr. 1027/2012 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 25. Oktober 2012 (ABl. 2012, L 316, S. 38) geänderten Fassung.

<sup>4</sup> Richtlinie des Rates vom 21. Dezember 1988 betreffend die Transparenz von Maßnahmen zur Regelung der Preisfestsetzung bei Arzneimitteln für den menschlichen Gebrauch und ihre Einbeziehung in die staatlichen Krankenversicherungssysteme (ABl. 1989, L 40, S. 8).

2. Dieses Ersuchen ergeht im Rahmen eines Rechtsstreits zwischen der Gesellschaft Novartis Farma SpA und der Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (Italienische Arzneimittelagentur) über die Rechtmäßigkeit der Entscheidungen, mit denen Letztere ein Arzneimittel, das für therapeutische Indikationen verwendet wird, die nicht von seiner Genehmigung für das Inverkehrbringen (im Folgenden auch: Verkehrsgenehmigung) erfasst sind, in die Liste der Arzneimittel aufgenommen hat, die vom Servizio Sanitario Nazionale (SSN) (Nationaler Gesundheitsdienst, Italien) erstattet werden.

3. Dieses Arzneimittel – Avastin – wurde für die Behandlung bestimmter Krebsarten zugelassen. Es wird auch für die Behandlung einer häufigen Netzhauterkrankung – der altersbedingten Makuladegeneration (AMD) – verwendet, obwohl diese therapeutische Indikation nicht von seiner Verkehrsgenehmigung erfasst ist. Diese sogenannte „Off-Label“-Anwendung setzt voraus, dass Avastin der Originalflasche entnommen und in einer Dosierung und Darreichungsform und für einen Verabreichungsweg umverpackt wird, die ebenso wenig von seiner Verkehrsgenehmigung gedeckt sind.

4. Im Gefolge der Rechtssachen, in denen die Urteile Novartis Pharma<sup>5</sup> und F. Hoffmann-La Roche u. a.<sup>6</sup> ergangen sind, lenkt die vorliegende Rechtssache die Aufmerksamkeit des Gerichtshofs zum dritten Mal auf Fragen, die ihren Ursprung in der Off-Label-Anwendung von Avastin haben. Die Fragen des vorliegenden Gerichts betreffen hauptsächlich die Vereinbarkeit der Kostenerstattung für dieses off-label verwendete Arzneimittel durch den SSN mit den Anforderungen, die sich aus dem Arzneimittelrecht der Europäischen Union in Bezug auf das Inverkehrbringen von Arzneimitteln ergeben. Das vorliegende Gericht stellt dem Gerichtshof darüber hinaus die Frage nach der Verteilung der Zuständigkeiten zwischen den nationalen Behörden und denen der Union im Bereich der Pharmakovigilanz bei Arzneimitteln, die dem zentralisierten Zulassungsverfahren gemäß der Verordnung Nr. 726/2004 unterliegen.

## II. Rechtlicher Rahmen

### A. Unionsrecht

#### 1. Richtlinie 2001/83

5. Gemäß ihrem Art. 2 Abs. 1 gilt die Richtlinie 2001/83 „für Humanarzneimittel, die in den Mitgliedstaaten in den Verkehr gebracht werden sollen und die entweder gewerblich zubereitet werden oder bei deren Zubereitung ein industrielles Verfahren zur Anwendung kommt“.

6. In Art. 3 dieser Richtlinie heißt es:

„Diese Richtlinie gilt nicht für:

1. Arzneimittel, die in einer Apotheke nach ärztlicher Verschreibung für einen bestimmten Patienten zubereitet werden (sogenannte *formula magistralis*);

...“

5 Urteil vom 11. April 2013 (C-535/11, EU:C:2013:226).

6 Urteil vom 23. Januar 2018 (C-179/16, EU:C:2018:25).

7. Nach Art. 5 Abs. 1 der Richtlinie kann „[e]in Mitgliedstaat ... gemäß den geltenden Rechtsbestimmungen in besonderen Bedarfsfällen Arzneimittel von den Bestimmungen der vorliegenden Richtlinie ausnehmen, die auf eine nach Treu und Glauben aufgegebene Bestellung, für die nicht geworben wurde, geliefert werden und die nach den Angaben eines zugelassenen Angehörigen der Gesundheitsberufe hergestellt werden und zur Verabreichung an einen bestimmten Patienten unter seiner unmittelbaren persönlichen Verantwortung bestimmt sind“.

8. Art. 6 Abs. 1 der Richtlinie sieht vor:

„Ein Arzneimittel darf in einem Mitgliedstaat erst dann in den Verkehr gebracht werden, wenn die zuständige Behörde dieses Mitgliedstaats nach dieser Richtlinie eine Genehmigung für das Inverkehrbringen erteilt hat oder wenn eine Genehmigung für das Inverkehrbringen nach der Verordnung [Nr. 726/2004] ... erteilt wurde.

Ist für ein Arzneimittel eine Erstgenehmigung für das Inverkehrbringen gemäß Unterabsatz 1 erteilt worden, so müssen auch alle weiteren Stärken, Darreichungsformen, Verabreichungswege und Verabreichungsformen sowie alle Änderungen und Erweiterungen gemäß Unterabsatz 1 genehmigt oder in die Erstgenehmigung für das Inverkehrbringen einbezogen werden. Alle diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen werden ... als Bestandteil derselben umfassenden Genehmigung für das Inverkehrbringen angesehen.“

9. Art. 8 Abs. 3 der Richtlinie 2001/83 regelt, welche Angaben und Unterlagen dem Antrag auf Erteilung einer Verkehrsgenehmigung beizufügen sind. In Buchst. j dieser Bestimmung ist u. a. die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels genannt. Gemäß Art. 11 dieser Richtlinie enthält dieses Dokument insbesondere Angaben zur Stärke und Darreichungsform, zur qualitativen und quantitativen Zusammensetzung aller Bestandteile, zu den Anwendungsgebieten, zur Dosierung und zur Art der Anwendung des Arzneimittels.

10. Art. 40 der Richtlinie sieht vor:

„(1) Die Mitgliedstaaten treffen alle zweckdienlichen Maßnahmen, damit die Herstellung von Arzneimitteln auf ihrem Gebiet von einer Erlaubnis abhängig gemacht wird. ...

(2) Die Erlaubnis nach Absatz 1 ist sowohl für die vollständige oder teilweise Herstellung als auch für die [Aufteilung], das Abpacken und die Aufmachung erforderlich.

Diese Erlaubnis ist jedoch nicht erforderlich für die Zubereitung, die [Aufteilung] oder die Änderung der Abpackung oder Aufmachung, sofern diese Vorgänge lediglich im Hinblick auf die Abgabe durch Apotheker in einer Apotheke oder durch andere Personen vorgenommen werden, die in den Mitgliedstaaten zu dieser Tätigkeit gesetzlich ermächtigt sind.“

## *2. Richtlinie 89/105*

11. Gemäß Art. 1 Abs. 3 der Richtlinie 89/105 „enthält [diese Richtlinie] keine Bestimmungen, die das Inverkehrbringen von Arzneispezialitäten zulassen, für die keine Genehmigung gemäß Artikel [6 Abs. 1] der Richtlinie [2001/83] erteilt wurde“.

## *3. Verordnung Nr. 726/2004*

12. Die Verordnung Nr. 726/2004 legt ein zentralisiertes Verfahren für die Genehmigung von Arzneimitteln auf der Ebene der Union fest.

13. Nach Art. 3 Abs. 1 dieser Verordnung darf „[e]in unter den Anhang fallendes Arzneimittel ... innerhalb der [Union] nur in Verkehr gebracht werden, wenn von der [Union] gemäß dieser Verordnung eine Genehmigung für das Inverkehrbringen erteilt worden ist“. Nr. 1 dieses Anhangs umfasst Arzneimittel, die mit Hilfe bestimmter biotechnologischer Verfahren hergestellt werden.

14. Gemäß Art. 13 Abs. 1 der Verordnung ist eine im zentralisierten Verfahren erteilte Verkehrsgenehmigung für die gesamte Union gültig und umfasst in jedem einzelnen Mitgliedstaat die gleichen Rechte und Pflichten wie eine von dem jeweiligen Mitgliedstaat nach Art. 6 der Richtlinie 2001/83 erteilte Verkehrsgenehmigung.

15. Nach Art. 16 Abs. 2 der Verordnung Nr. 726/2004 teilt der Inhaber einer im zentralisierten Verfahren erteilten Verkehrsgenehmigung der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA), der Europäischen Kommission und den Mitgliedstaaten unverzüglich alle neuen Informationen mit, die die Änderung der Angaben oder Unterlagen u. a. gemäß Art. 8 Abs. 3 der Richtlinie 2001/83 nach sich ziehen könnten. Zu den zu übermittelnden Informationen „gehören sowohl positive als auch negative Ergebnisse von klinischen Prüfungen oder anderen Studien, die sich nicht nur auf die in der Genehmigung für das Inverkehrbringen genannten, sondern auf alle Indikationen und Bevölkerungsgruppen beziehen können, sowie Angaben über eine Anwendung des Arzneimittels, die über die Bestimmungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen hinausgeht“.

16. Die Art. 21 bis 29 dieser Verordnung sehen außerdem ein Pharmakovigilanz-System für die auf Unionsebene genehmigten Arzneimittel vor.

17. Zu diesem System gehört gemäß Art. 24 Abs. 1 der Verordnung, dass die EMA in Zusammenarbeit mit den Mitgliedstaaten und der Kommission eine Datenbank einrichtet und pflegt, um Informationen insbesondere „über vermutete Nebenwirkungen beim Menschen, die bei genehmigungsgemäßer Anwendung des Arzneimittels sowie bei einer Anwendung, die über die Bestimmungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen hinausgeht, entstehen“, zu sammeln.

18. Nach Art. 25 der Verordnung entwickelt die EMA „in Zusammenarbeit mit den Mitgliedstaaten Internet-Musterformulare für die Meldung vermuteter Nebenwirkungen durch Angehörige der Gesundheitsberufe und Patienten“.

19. Gemäß Art. 26 der Verordnung Nr. 726/2004 schafft und pflegt die EMA in Zusammenarbeit mit den Mitgliedstaaten und der Kommission ein europäisches Internetportal für Arzneimittel, über das Informationen über in der Union genehmigte Arzneimittel verbreitet werden.

## ***B. Italienisches Recht***

20. Art. 1 Abs. 4 des Decreto-legge n. 536, 21 ottobre 1996, convertito senza modificazioni dalla legge n. 648, 23 dicembre 1996 (Gesetzesdekret Nr. 536 vom 21. Oktober 1996, ohne Änderungen umgewandelt in das Gesetz Nr. 648 vom 23. Dezember 1996, im Folgenden: Gesetz Nr. 648/96), bestimmt:

„Sofern keine wirksame therapeutische Alternative verfügbar ist, können innovative Arzneimittel, die in anderen Staaten, aber nicht im Inland in den Verkehr gebracht werden dürfen, Arzneimittel, die noch nicht zugelassen sind, aber klinisch geprüft wurden, und Arzneimittel, die für ein anderes Anwendungsgebiet als die genehmigte Indikation bestimmt sind, und die in einer Liste aufgeführt sind, die von der Commissione unica del farmaco [Arzneimittelkommission, Italien] erstellt und regelmäßig aktualisiert wird [im Folgenden: Liste 648], gemäß den von Letzterer festgelegten Verfahren und Kriterien ab dem 1. Januar 1997 verschrieben und in vollem Umfang vom [SSN] erstattet werden.“

21. Durch Art. 3 Abs. 2 des Decreto-legge n. 36, 20 marzo 2014, convertito con modificazioni dalla legge n. 79, 16 maggio 2014 (Gesetzesdekret Nr. 36 vom 20. März 2014, mit Änderungen umgewandelt in das Gesetz Nr. 79 vom 16. Mai 2014, im Folgenden: Gesetz Nr. 79/2014) wurde Art. 1 des Gesetzes Nr. 648/96 um folgenden Abs. 4-*bis* ergänzt:

„Selbst wenn unter den Arzneimitteln, die nach Beurteilung durch die [AIFA] zugelassen wurden, eine therapeutische Alternative verfügbar ist, werden Arzneimittel, die für ein anderes Anwendungsgebiet als die genehmigte Indikation verwendet werden können, in die [Liste 648] aufgenommen und vom [SSN] erstattet, sofern dieses Anwendungsgebiet bekannt ist und mit den Untersuchungen übereinstimmt, die von der nationalen und internationalen medizinisch-wissenschaftlichen Gemeinschaft unter den Gesichtspunkten der Wirtschaftlichkeit und Angemessenheit durchgeführt wurden. In diesem Fall führt die AIFA geeignete Überwachungsinstrumente ein, um die Patientensicherheit zu gewährleisten und rechtzeitig die notwendigen Anpassungen vorzunehmen.“

### III. Ausgangsrechtsstreit, Vorlagefragen und Verfahren vor dem Gerichtshof

22. Ein Unternehmen der Novartis-Gruppe ist Inhaber einer Verkehrsgenehmigung für ein biotechnologisches Arzneimittel mit dem Namen Lucentis, dessen Wirkstoff Ranibizumab ist. Diese Verkehrsgenehmigung wurde im zentralisierten Verfahren gemäß der Verordnung Nr. 726/2004 erteilt. Sie umfasst die Behandlung der AMD. Lucentis ist in einer Flasche abgefüllt, die 0,23 ml einer Arzneimittellösung enthält. Jede Flasche kann für eine einmalige intravitreale Injektion von 0,05 ml verwendet werden. Lucentis wird vom SSN erstattet.

23. Ein Unternehmen der Roche-Gruppe ist Inhaber einer Verkehrsgenehmigung für ein anderes biotechnologisches Arzneimittel – Avastin – mit dem Wirkstoff Bevacizumab. Dieses Arzneimittel weist in Struktur und pharmakologischer Zusammensetzung gewisse Unterschiede zu Lucentis auf. Avastin wurde, ebenfalls im zentralisierten Verfahren, für verschiedene onkologische Anwendungsgebiete zugelassen. Avastin ist in einer Flasche abgefüllt, die 4 ml einer Arzneimittelsubstanz zur Herstellung einer Infusionslösung enthält.

24. Manche Ärzte verschreiben Avastin für die Behandlung der AMD, obwohl diese therapeutische Indikation nicht von seiner Verkehrsgenehmigung erfasst ist. Aus der Vorlageentscheidung ergibt sich, dass das italienische Recht die Off-Label-Anwendung eines Arzneimittels zulässt, wenn der Arzt sie im Rahmen der Therapiefreiheit, die dem Arztberuf eigen ist, für die Gesundheit seines Patienten für sinnvoll erachtet. Avastin muss dann umverpackt werden, indem die Arzneimittelsubstanz der Originalflasche entnommen und auf mehrere Einzelspritzen mit einem Inhalt von jeweils 0,1 ml zur intravitrealen Injektion verteilt wird.

25. Auf der Grundlage von Art. 1 Abs. 4-*bis* des Gesetzes Nr. 648/96 und im Einklang mit einer Stellungnahme des Consiglio Superiore di Sanità (Oberster Rat für das Gesundheitswesen, Italien) vom 15. April 2014 nahm die AIFA mit der Entscheidung Nr. 622 vom 24. Juni 2014 (im Folgenden: Entscheidung Nr. 622/2014) das Arzneimittel „Bevacizumab – Avastin“ in die Liste 648 (in der die Arzneimittel aufgeführt sind, die vom SSN erstattet werden<sup>7</sup>) für die Behandlung der AMD auf<sup>8</sup>.

<sup>7</sup> Vgl. Nr. 21 der vorliegenden Schlussanträge.

<sup>8</sup> Auch wenn das vorlegende Gericht diese näheren Sachverhaltsangaben im vorliegenden Fall nicht wiederholt hat, halte ich es für sinnvoll, daran zu erinnern, dass, wie der Gerichtshof in seinem Urteil vom 23. Januar 2018, F. Hoffmann-La Roche u. a. (C-179/16, EU:C:2018:25, Rn. 27 bis 29), ausgeführt hat, die Off-Label-Anwendung von Avastin begonnen hatte, bevor für die Behandlung der AMD zugelassene Arzneimittel in den Verkehr gebracht wurden. Die AIFA nahm Avastin im Jahr 2007 gemäß Art. 1 Abs. 4 des Gesetzes Nr. 648/96 in die Liste 648 für die Behandlung der AMD auf, als es noch keine genehmigte therapeutische Alternative für dieses Anwendungsgebiet gab. Nachdem im Jahr 2008 Lucentis und andere für dieses Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel in die Liste aufgenommen wurden, schloss die AIFA die Erstattungsfähigkeit von Avastin für die Behandlung der AMD aus. Als dann Abs. 4-*bis* in Art. 1 des Gesetzes Nr. 648/96 eingefügt wurde, konnte die AIFA Avastin erneut in die Liste 648 für die Behandlung der AMD aufnehmen, obwohl Arzneimittel im Handel waren, deren Verkehrsgenehmigung dieses Anwendungsgebiet umfasst.

26. Das vorliegende Gericht führt aus, die Entscheidung des italienischen Gesetzgebers, eine solche Aufnahme zu gestatten, habe wahrscheinlich rein wirtschaftliche Gründe gehabt. Nach den Angaben des Consiglio Superiore di Sanità (Oberster Rat für das Gesundheitswesen) in der oben genannten Stellungnahme kostet eine Flasche Lucentis den SSN 902 Euro, gegenüber 82 Euro für die Dosis Avastin, die für eine intravitreale Injektion erforderlich ist. In dieser Stellungnahme vertrat diese Einrichtung die Auffassung, die Zubereitung von Bevacizumab zur intravitrealen Anwendung sei eine „sterile galenische Zubereitung nach der *formula magistralis*“.

27. Art. 2 Abs. 1 der Entscheidung Nr. 622/2014 bestimmt:

„Die Lieferung des Arzneimittels Bevacizumab – Avastin erfolgt unter den folgenden Voraussetzungen, die dem Schutz der Patienten bei einer Verwendung dieses Arzneimittels für eine nicht in der Zulassung genannte Indikation dienen:

- a) Um die Sterilität zu gewährleisten, darf das Abpacken des Arzneimittels Bevacizumab in Einzeldosen für die intravitreale Anwendung ausschließlich von Krankenhausapotheken vorgenommen werden, die die notwendigen Voraussetzungen erfüllen, unter Beachtung der Regeln einer ordnungsgemäßen Zubereitung.
- b) Die Verabreichung von Bevacizumab für die intravitreale Anwendung ist den hoch spezialisierten Abteilungen für Augenheilkunde in von den Regionen benannten öffentlichen Krankenhäusern vorbehalten.
- c) Die Verabreichung des Arzneimittels darf erst erfolgen, nachdem der Patient eine Einwilligungserklärung unterzeichnet hat, die die wissenschaftliche Begründung und angemessene Informationen über zugelassene, für den SSN jedoch kostspieligere therapeutische Alternativen enthält.
- d) Es wird ein Kontrollregister eingerichtet, dem das Formular für die Meldung von Nebenwirkungen beigefügt wird.“

28. Gemäß Art. 3 dieser Entscheidung muss „[d]ie Verschreibung des Arzneimittels zur Erstattung durch den SSN ... von den Verwendungszentren für jeden Patienten einzeln über das Ausfüllen des elektronischen Verschreibungsbogens erfolgen“.

29. Art. 4 dieser Entscheidung sieht vor, dass sich die „AIFA vorbehält, eine andere Bewertung vorzunehmen und eine für die Gewährleistung der Patientensicherheit zweckmäßigere Entscheidung zu treffen ... auf der Grundlage der Analyse der im Rahmen der Überwachung erhobenen Daten oder sonstiger neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse“.

30. Die Entscheidung Nr. 622/2014 wurde mit der Entscheidung Nr. 79 vom 30. Januar 2015 (im Folgenden: Entscheidung Nr. 79/2015, und, zusammen mit der Entscheidung Nr. 622/2014, Entscheidungen der AIFA) in Bezug auf die Festlegung der Personen, die das betreffende Arzneimittel verabreichen dürfen, geändert. Dies sind seitdem nicht mehr nur die hoch spezialisierten Abteilungen für Augenheilkunde in von den Regionen benannten öffentlichen Krankenhäusern, sondern alle von den Regionen benannten hoch spezialisierten Krankenhäuser<sup>9</sup>.

<sup>9</sup> Wie aus den dem Gerichtshof vorgelegten Akten hervorgeht, wurde die Entscheidung Nr. 79/2015 wiederum mit der Entscheidung Nr. 799 vom 28. April 2017 (im Folgenden: Entscheidung Nr. 799/2017) in Bezug auf die Personen, die Avastin in Einzeldosen umverpacken dürfen, geändert. Diese Tätigkeit kann seitdem nicht nur von den Krankenhausapotheken ausgeführt werden, sondern von allen – auch von der Öffentlichkeit zugänglichen – Apotheken, die die erforderlichen Voraussetzungen erfüllen. Die AIFA hat diese Entscheidung im Anschluss an ein zu den Akten der vorliegenden Rechtssache gereichtes Urteil vom 9. Januar 2017 getroffen, mit dem der Consiglio di Stato (Staatsrat) Art. 2 Abs. 1 Buchst. a der Entscheidung Nr. 622/2014 für nichtig erklärt hat, soweit er diese Befugnis den Krankenhausapotheken vorbehalten hat. Die Roche Italia SpA hat gegen dieses Urteil Drittwiderspruchsklage erhoben.

31. Das vorliegende Gericht führt weiter aus, dass die Apotheken die Zubereitung von Avastin für die Anwendung im Auge auf der Grundlage von individuellen ärztlichen Verschreibungen vornähmen. Diese Verschreibungen seien jedoch nicht auf den jeweiligen individuellen Bedarf zugeschnitten, so dass die Zubereitung für die einzelnen Patienten auf eine einheitliche, serienmäßige und wiederholte Weise erfolge<sup>10</sup>.

32. Novartis Farma hat vor dem Tribunale amministrativo regionale per il Lazio (Regionales Verwaltungsgericht Latium, Italien) die Rechtmäßigkeit der Entscheidungen der AIFA bestritten. Durch diese Entscheidungen werde ihr Wettbewerber, Roche Italia, bevorzugt, weil der Marktanteil von Lucentis für die Behandlung der AMD erheblich verkleinert werde.

33. Diese Klage wurde mit Urteil vom 13. Januar 2016 abgewiesen. Novartis Farma hat gegen dieses Urteil beim Consiglio di Stato (Staatsrat) Berufung eingelegt.

34. Im Rahmen ihrer Berufung macht Novartis Farma geltend, die Entscheidungen der AIFA seien „indirekt“ rechtswidrig, da Art. 3 Abs. 2 des Gesetzes Nr. 79/2014, mit dem Art. 1 Abs. 4-*bis* des Gesetzes Nr. 648/96, der die Rechtsgrundlage dieser Entscheidungen bilde, eingeführt worden sei, gegen das Unionsrecht verstoße, weil er die Aufnahme in die Liste 648 von Arzneimitteln zulasse, die für nicht von deren Verkehrsgenehmigung gedeckte therapeutische Indikationen verwendet würden, obwohl es Arzneimittel gebe, die für diese Anwendungsgebiete zugelassen seien.

35. Diese Bestimmung verstoße gegen Art. 6 Abs. 1 der Richtlinie 2001/83, dem zufolge für alle Änderungen insbesondere der Anwendungsgebiete, der Dosierung, des Verabreichungswegs oder der Verabreichungsform eines Arzneimittels eine neue Verkehrsgenehmigung erteilt oder die bestehende Verkehrsgenehmigung geändert werden müsse. Ausnahmen seien nur nach Art. 3 Nr. 1 oder Art. 5 Abs. 1 der Richtlinie 2001/83 zugelassen, die aber vorliegend nicht anwendbar seien. Der Verstoß gegen Art. 6 Abs. 1 dieser Richtlinie führe auch zu einem Verstoß gegen Art. 1 Abs. 3 der Richtlinie 89/105.

36. Überdies greife Art. 3 Abs. 2 des Gesetzes Nr. 79/2014, soweit er der AIFA eine Überwachungsbefugnis hinsichtlich der Off-Label-Anwendung von Arzneimitteln zuerkenne, in die Zuständigkeiten ein, die die Verordnung Nr. 726/2004 der EMA im Bereich der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln und der Pharmakovigilanz zuweise.

37. In ihrer Berufungsbeantwortung macht die AIFA insbesondere geltend, dass die Zubereitung von Avastin für die Anwendung im Auge nicht gewerblicher Art sei. Das Arzneimittel, das sich daraus ergebe, falle daher nicht in den Anwendungsbereich der Richtlinie 2001/83 und sei eine *formula magistralis* im Sinne von Art. 3 Nr. 1 dieser Richtlinie. Außerdem könne die Italienische Republik nach Art. 5 Abs. 1 der Richtlinie von deren Bestimmungen abweichen. Jedenfalls betreffe der Ausgangsrechtsstreit erstens nicht das Inverkehrbringen eines Arzneimittels, sondern nur dessen Off-Label-Anwendung. Zweitens gestatte Art. 40 Abs. 2 Unterabs. 2 der Richtlinie, dass die betreffenden Tätigkeiten ohne Herstellungserlaubnis verrichtet würden. Im Übrigen greife die der AIFA übertragene Überwachungsbefugnis nicht in die Zuständigkeiten der EMA ein.

38. Unter diesen Umständen hat der Consiglio di Stato (Staatsrat) beschlossen, das Verfahren auszusetzen und dem Gerichtshof folgende Fragen zur Vorabentscheidung vorzulegen:

1. Stehen die Bestimmungen der Richtlinie 2001/83, insbesondere die Art. 5 und 6 in Verbindung mit dem zweiten Erwägungsgrund dieser Richtlinie, der Anwendung einer nationalen Regelung entgegen, die durch die Aufnahme eines Arzneimittels in die Liste der Arzneimittel, deren Kosten vom SSN erstattet werden, mit dem Ziel der Ausgabenbegrenzung Anreize dafür schafft, dass

<sup>10</sup> Dies ergibt sich aus der zweiten Vorlagefrage.

dieses Arzneimittel außerhalb der zugelassenen therapeutischen Indikation bei allen Patienten eingesetzt wird, ohne dass die therapeutischen Bedürfnisse des einzelnen Patienten berücksichtigt würden und obwohl auf dem Markt Arzneimittel vorhanden und verfügbar sind, die für die betreffende therapeutische Indikation zugelassen sind?

2. Ist Art. 3 Nr. 1 der Richtlinie 2001/83 auf einen Fall anwendbar, in dem die Zubereitung des pharmazeutischen Erzeugnisses zwar in einer Apotheke nach ärztlicher Verschreibung für einen einzelnen Patienten, aber dennoch serienmäßig, einheitlich und wiederholt erfolgt, ohne die speziellen Bedürfnisse des einzelnen Patienten zu berücksichtigen, das Erzeugnis an Krankenhäuser und nicht an Patienten abgegeben wird (da es in die Klasse H-OSP [zur ausschließlichen Anwendung in Krankenhäusern bestimmt] eingestuft ist) und auch in anderen Einrichtungen als der, in der es zubereitet wurde, eingesetzt wird?
  3. Stehen die Bestimmungen der Verordnung Nr. 726/2004, insbesondere die Art. 3, 25 und 26 sowie der Anhang dieser Verordnung, die der EMA sowohl im Rahmen des Verfahrens zur Erteilung einer Verkehrsgenehmigung (ein verbindlich vorgeschriebenes zentralisiertes Verfahren) als auch für die Zwecke der Überwachung und Koordinierung der Maßnahmen der Pharmakovigilanz nach dem Inverkehrbringen des Arzneimittels die ausschließliche Zuständigkeit für die Beurteilung der Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit von Arzneimitteln zuweisen, deren therapeutische Indikation die Behandlung von Krebsleiden ist, der Anwendung einer nationalen Regelung entgegen, die der nationalen Regulierungsbehörde (AIFA) die Befugnis vorbehält, die Sicherheit der Off-Label-Anwendung von Arzneimitteln zu beurteilen, deren Zulassung auf der Grundlage der technisch-wissenschaftlichen Bewertungen der EMA in die ausschließliche Zuständigkeit der Kommission fällt?
  4. Stehen die Bestimmungen der Richtlinie 89/105, insbesondere deren Art. 1 Abs. 3, der Anwendung einer nationalen Regelung entgegen, die dem Mitgliedstaat erlaubt, im Rahmen seiner eigenen Entscheidungen über die Erstattungsfähigkeit der dem Versicherten entstandenen Krankheitskosten die Erstattung der Kosten für ein Arzneimittel vorzusehen, das außerhalb der therapeutischen Indikationen eingesetzt wird, die in der von der Kommission oder einer speziellen europäischen Agentur im Anschluss an ein zentralisiertes Bewertungsverfahren erteilten Verkehrsgenehmigung festgelegt sind, ohne dass die in den Art. 3 und 5 der Richtlinie 2001/83 aufgestellten Voraussetzungen erfüllt sind?
39. Novartis Farma, Roche Italia, die Società Oftalmologica Italiana (SOI) – Associazione Medici Oculisti Italiani (AMOI) (SOI-AMOI), die Regione Emilia-Romagna (Region Emilia-Romagna, Italien), die Regione Veneto (Region Venetien, Italien), Irland, die italienische, die griechische, die polnische, die finnische und die schwedische Regierung sowie die Kommission haben schriftliche Erklärungen eingereicht.
40. Zur mündlichen Verhandlung vom 26. April 2018 sind Novartis Farma, Roche Italia, die SOI-AMOI, die Regionen Emilia-Romagna und Venetien, die italienische und die polnische Regierung sowie die Kommission erschienen.



## IV. Würdigung

### A. Zur ersten und zur zweiten Frage

#### 1. Einleitende Erwägungen

41. Mit seiner ersten Frage möchte der Consiglio di Stato (Staatsrat) im Wesentlichen wissen, ob das Arzneimittelrecht der Union einer nationalen Rechtsvorschrift wie Art. 1 Abs. 4-*bis* des Gesetzes Nr. 648/96 entgegensteht, die, allein um die Ausgaben des nationalen Krankenversicherungssystems zu begrenzen, die Erstattung von Arzneimitteln, die für nicht von der Verkehrsgenehmigung umfasste therapeutische Indikationen verwendet werden, erlaubt, obwohl Arzneimittel vorhanden sind, deren Verkehrsgenehmigung diese Anwendungsgebiete abdeckt. Nach Ansicht des vorlegenden Gerichts schafft diese Erstattungsfähigkeit Anreize für eine Off-Label-Anwendung ohne Berücksichtigung der therapeutischen Bedürfnisse des einzelnen Patienten.

42. Der erste Aspekt dieser Frage betrifft die Vereinbarkeit einer solchen Vorschrift mit Art. 6 Abs. 1 der Richtlinie 2001/83, wonach ein Arzneimittel erst nach vorheriger Erteilung einer Verkehrsgenehmigung in den Mitgliedstaaten in den Verkehr gebracht werden darf. Ist für ein Arzneimittel eine Erstgenehmigung für das Inverkehrbringen erteilt worden, muss jede Hinzufügung oder Änderung insbesondere im Zusammenhang mit der Dosierung, dem Verabreichungsweg, der Verabreichungsform und der Anwendungsgebiete Gegenstand einer neuen Verkehrsgenehmigung sein oder in die Erstgenehmigung für das Inverkehrbringen einbezogen werden<sup>11</sup>.

43. Für den Fall, dass eine Bestimmung wie Art. 1 Abs. 4-*bis* des Gesetzes Nr. 648/96 nicht mit den Anforderungen von Art. 6 Abs. 1 der Richtlinie 2001/83 vereinbar sein sollte, möchte das vorlegende Gericht mit dem zweiten Aspekt der ersten Frage wissen, ob Art. 5 Abs. 1 dieser Richtlinie es einem Mitgliedstaat erlaubt, in einem Fall wie dem des Ausgangsverfahrens von diesen Anforderungen abzuweichen.

44. Das vorlegende Gericht ist der Ansicht, die Unvereinbarkeit von Art. 1 Abs. 4-*bis* des Gesetzes Nr. 648/96 mit der Richtlinie 2001/83 führe zur Rechtswidrigkeit der Entscheidungen, mit denen die AIFA auf der Grundlage dieser Bestimmung Avastin in die Liste der für die Behandlung der AMD erstattungsfähigen Arzneimittel aufgenommen und die Voraussetzungen festgelegt habe, unter denen das Arzneimittel umverpackt und den Patienten verabreicht werden könne.

45. Insoweit ist darauf hinzuweisen, dass gemäß Art. 168 Abs. 7 AEUV die Zuständigkeit für die Organisation und Verwaltung des Gesundheitswesens sowie für die Zuweisung der dafür bereitgestellten Mittel bei den Mitgliedstaaten liegt. Diese nationale Zuständigkeit wird in Art. 4 Abs. 3 der Richtlinie 2001/83 und in Art. 1 Abs. 2 der Verordnung Nr. 726/2004 bekräftigt, denen zufolge die Bestimmungen dieser Rechtsakte die nationalen Zuständigkeiten hinsichtlich der Festsetzung der Arzneimittelpreise und ihrer Einbeziehung in den Anwendungsbereich der innerstaatlichen Krankenversicherungssysteme aufgrund gesundheitlicher, wirtschaftlicher und sozialer Bedingungen unberührt lassen.

<sup>11</sup> In Art. 6 Abs. 1 der Richtlinie 2001/83 wird dies zwar nicht ausdrücklich erwähnt, aber jede Änderung bei den therapeutischen Indikationen ist als eine „Änderung“ im Sinne dieser Bestimmung anzusehen, wie Nr. 2 Buchst. a des Anhangs II der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. 2008, L 334, S. 7) zeigt.

46. Wie der Rechtsprechung zu entnehmen ist, sind die Mitgliedstaaten auch weiterhin sowohl für die Regelung der Erstattung der Kosten von Arzneimitteln im Hinblick auf die Erhaltung des finanziellen Gleichgewichts ihrer Krankenversicherungssysteme<sup>12</sup> als auch für die Festlegung der Bedingungen zuständig, unter denen die Arzneimittel von den Ärzten verschrieben werden können<sup>13</sup>. Allein die Mitgliedstaaten legen daher gegebenenfalls den Rahmen fest, in dem die Ärzte von ihrer Therapiefreiheit Gebrauch machen können<sup>14</sup>.

47. Der Gerichtshof hat allerdings wiederholt entschieden, dass die Mitgliedstaaten bei der Ausübung dieser Zuständigkeiten das Unionsrecht beachten müssen<sup>15</sup>. Hieraus folgt meines Erachtens, dass das Unionsrecht einer Erstattung der Kosten eines off-label verwendeten Arzneimittels durch die Krankenversicherungssysteme der Mitgliedstaaten nicht entgegensteht, vorausgesetzt allerdings, dass insbesondere beim Inverkehrbringen und bei der Herstellung dieses Arzneimittels das Arzneimittelrecht der Union beachtet wurde. Ein Mitgliedstaat kann das Inverkehrbringen oder die Herstellung von Arzneimitteln, die nicht über die nach diesen Vorschriften erforderlichen Genehmigungen verfügen, nicht über seine Politik der Erstattung von Arzneimitteln rechtsgültig billigen, da andernfalls die praktische Wirksamkeit dieser Vorschriften beeinträchtigt würde.

48. Daher widerspricht Art. 1 Abs. 4-bis des Gesetzes Nr. 648/96, soweit er der AIFA die Befugnis zuerkennt, eine Erstattung von off-label verwendeten Arzneimitteln durch den SSN auch dann vorzusehen, wenn zugelassene Alternativarzneimittel verfügbar sind, als solcher nicht dem Unionsrecht, und zwar unabhängig davon, ob eine solche Erstattung als ein Anreiz angesehen wird, diese Arzneimittel zu verschreiben, oder nicht<sup>16</sup>. Die Erstattung muss jedoch auf Arzneimittel beschränkt sein, die in Übereinstimmung mit dem Arzneimittelrecht der Union hergestellt und in den Verkehr gebracht werden.

49. In Anbetracht dieser Erwägungen sind dem vorlegenden Gericht, um ihm eine sachdienliche Antwort zu erteilen<sup>17</sup>, Hinweise zu geben, die es ihm ermöglichen, festzustellen, ob sich die Entscheidungen, deren Rechtmäßigkeit Gegenstand des Ausgangsrechtsstreits ist und mit denen die AIFA die ihr durch Art. 1 Abs. 4-bis des Gesetzes Nr. 648/96 eingeräumte Befugnis ausgeübt hat, auf solche Arzneimittel beziehen. In diesem Zusammenhang erinnere ich daran, dass die Entscheidungen der AIFA Arzneimittel betreffen, die sich aus der von Apotheken – unter Beachtung der in diesen

12 Vgl. in diesem Sinne Urteile vom 2. April 2009, A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite u. a. (C-352/07 bis C-356/07, C-365/07 bis C-367/07 und C-400/07, EU:C:2009:217, Rn. 19), vom 22. April 2010, Association of the British Pharmaceutical Industry (C-62/09, EU:C:2010:219, Rn. 36), und vom 29. März 2012, Kommission/Polen (C-185/10, EU:C:2012:181, Rn. 47).

13 Vgl. hierzu Urteil vom 23. Januar 2018, F. Hoffmann-La Roche u. a. (C-179/16, EU:C:2018:25, Rn. 59). Vgl. auch Urteil vom 11. Juni 2015, Laboratoires CTRS/Kommission (T-452/14, nicht veröffentlicht, EU:T:2015:373, Rn. 79).

14 In Rn. 56 des Urteils vom 23. Januar 2018, F. Hoffmann-La Roche u. a. (C-179/16, EU:C:2018:25), hat der Gerichtshof entschieden, dass ein Arzt in den Fällen, in denen gemäß Art. 5 Abs. 1 der Richtlinie 2001/83 vom Anwendungsbereich dieser Richtlinie abgewichen werden kann, ein Arzneimittel off-label verschreiben kann. Dies ist jedoch nicht dahin zu verstehen, dass sich die Therapiefreiheit des Arztes, ein solches Arzneimittel zu verschreiben, nur auf diese Ausnahmefälle beschränkt. Meines Erachtens bedeutet dies nur, dass ein Mitgliedstaat ein Arzneimittel selbst dann, wenn es ohne Einhaltung der Anforderungen der Richtlinie 2001/83 in den Verkehr gebracht oder hergestellt wurde, unter bestimmten spezifischen Umständen vom Anwendungsbereich dieser Richtlinie ausnehmen kann, damit der Arzt seine Therapiefreiheit im Interesse seiner Patienten ausüben kann (vgl. Nrn. 90 ff. der vorliegenden Schlussanträge).

15 Vgl. insbesondere Urteile vom 2. April 2009, A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite u. a. (C-352/07 bis C-356/07, C-365/07 bis C-367/07 und C-400/07, EU:C:2009:217, Rn. 20), und vom 29. März 2012, Kommission/Polen (C-185/10, EU:C:2012:181, Rn. 47).

16 Die Region Emilia-Romagna, die Region Venetien, die SOI-AMOI sowie die italienische und die polnische Regierung wenden sich gegen die Annahme, die sich aus der Formulierung der ersten Vorlagefrage ergibt, nämlich dass Art. 1 Abs. 4-bis des Gesetzes Nr. 648/96 die Ärzte dazu veranlasse, off-label verwendete Arzneimittel zu verschreiben. Ihrer Ansicht nach führt diese Bestimmung lediglich dazu, dass die Ärzte tatsächlich von ihrer Therapiefreiheit Gebrauch machen können. Hierzu merke ich an, dass jedenfalls der Gerichtshof im Urteil vom 22. April 2010, Association of the British Pharmaceutical Industry (C-62/09, EU:C:2010:219, Rn. 32 bis 37), entschieden hat, dass die nationalen Behörden, die für die Gesundheit der Bevölkerung zuständig sind, in Übereinstimmung mit dem Arzneimittelrecht der Union den Arzneimittelverbrauch im Hinblick auf die Erhaltung des finanziellen Gleichgewichts ihrer Krankenversicherungssysteme gegebenenfalls durch eine Regelung finanzieller Anreize für die Verschreibung regulieren können, sofern diese Regelung auf objektiven Kriterien beruht und inländische Arzneimittel und solche aus anderen Mitgliedstaaten nicht unterschiedlich behandelt werden.

17 Im Rahmen des in Art. 267 AEUV vorgesehenen Verfahrens ist es Aufgabe des Gerichtshofs, dem nationalen Gericht eine für die Entscheidung des bei diesem anhängigen Rechtsstreits sachdienliche Antwort zu geben; dabei hat er die ihm vorgelegten Fragen gegebenenfalls umzuformulieren (vgl. insbesondere Urteil vom 22. Februar 2018, SAKSA, C-185/17, EU:C:2018:108, Rn. 28 und die dort angeführte Rechtsprechung).

Entscheidungen vorgesehenen Bedingungen – vorgenommenen Umverpackung von Avastin-Flaschen in mehrere Spritzen ergeben. Diese enthalten jeweils ausschließlich die für eine einzelne intravitreale Injektion notwendige Dosis und werden an Krankenhäuser abgegeben, wo ihr Inhalt dann den Patienten verabreicht wird.

50. Diese Feststellung impliziert zunächst, dass zu untersuchen ist, ob diese Arzneimittel in den Anwendungsbereich der Richtlinie 2001/83 fallen (unter 2). Diese Problematik ist auch der Gegenstand der zweiten Frage des vorlegenden Gerichts. Sollte die Richtlinie tatsächlich auf diese Arzneimittel anwendbar sein, ist dann zu klären, welche Anforderungen sie in Bezug auf das Inverkehrbringen und die Herstellung von Arzneimitteln in einem Fall wie dem im Ausgangsverfahren fraglichen aufstellt (unter 3). Sofern diese Anforderungen im vorliegenden Fall missachtet wurden, ist schließlich zu untersuchen, ob der betreffende Mitgliedstaat dennoch berechtigt ist, nach Art. 5 Abs. 1 dieser Richtlinie von diesen Anforderungen abzuweichen (unter 4).

51. Im Urteil Novartis Pharma<sup>18</sup> wurden die Überlegungen, anhand deren sich diese Fragen beantworten lassen, bereits weitgehend vorgegeben. Der Sachverhalt der Rechtssache, in der jenes Urteil ergangen ist, unterscheidet sich jedoch vom Sachverhalt des Ausgangsrechtsstreits, da jene Rechtssache die Umverpackung von Avastin durch ein Unternehmen betraf, das die sich daraus ergebenden Einzeldosen in der Folge an Apotheken lieferte, die diese bestellt hatten. Insbesondere war, da diese Umverpackung nicht von einer Apotheke vorgenommen wurde, die Anwendbarkeit von Art. 3 Nr. 1 der Richtlinie 2001/83 von vornherein ausgeschlossen, so dass sich der Gerichtshof mit diesem Punkt nicht befasst hat. Diese Bestimmung betrifft nämlich nur Arzneimittel, die in einer Apotheke nach ärztlicher Verschreibung für einen bestimmten Patienten zubereitet werden, was auch als *formula magistralis* bezeichnet wird. Im vorliegenden Verfahren geht es dagegen um die Umverpackung von Avastin durch Apotheken zur Abgabe an Krankenhäuser.

## 2. Zur Einbeziehung von Avastin, wie es für die Behandlung der AMD zubereitet wird, in den Anwendungsbereich der Richtlinie 2001/83

52. Mit seiner zweiten Frage möchte das vorlegende Gericht wissen, ob ein Arzneimittel wie dasjenige, das sich aus der entsprechend den Entscheidungen der AIFA vorgenommenen Aufteilung und Umverpackung von Avastin im Hinblick auf seine Anwendung in der Augenheilkunde ergibt, nach Art. 3 Nr. 1 der Richtlinie 2001/83 von deren Anwendungsbereich ausgenommen ist.

53. Das vorlegende Gericht fragt insbesondere, ob der Begriff *formula magistralis* im Sinne dieser Bestimmung ein solches Arzneimittel umfasst, wenn die betreffenden Verrichtungen in Apotheken zwar auf der Grundlage von individuellen ärztlichen Verschreibungen vorgenommen werden, jedoch serienmäßig in einer Dosierung ausgeführt werden, die für jeden Patienten gleich ist. Es möchte auch wissen, welche Auswirkungen es in diesem Zusammenhang hat, dass das Arzneimittel in einer anderen Einrichtung verabreicht wird als in derjenigen, in der diese Tätigkeiten durchgeführt wurden.

54. Auch wenn diese Problematik in der zweiten Vorlagefrage nicht speziell angesprochen wird, machen die Region Venetien, die SOI-AMOI und die griechische Regierung geltend, dass die Aufteilung und Umverpackung von Avastin im Hinblick auf die Behandlung der AMD nicht gewerblicher Art sei. Daher falle das sich hieraus ergebende Produkt, auch wenn es jedenfalls von den in Art. 3 Nr. 1 der Richtlinie 2001/83 vorgesehenen Ausnahmen vom Anwendungsbereich der Richtlinie erfasst sei, nicht in diesen Anwendungsbereich, wie er in deren Art. 2 Abs. 1 positiv geregelt sei<sup>19</sup>.

<sup>18</sup> Urteil vom 11. April 2013 (C-535/11, EU:C:2013:226).

<sup>19</sup> Der Gerichtshof hat im Urteil vom 16. Juli 2015, Abcur (C-544/13 und C-545/13, EU:C:2015:481, Rn. 39), erläutert und im Urteil vom 26. Oktober 2016, Hecht-Pharma (C-276/15, EU:C:2016:801, Rn. 29), wiederholt, dass ein Arzneimittel, um in den Anwendungsbereich dieser Richtlinie zu fallen, zum einen die in deren Art. 2 Abs. 1 vorgesehenen Voraussetzungen erfüllen muss und zum anderen nicht von einer in ihrem Art. 3 bestimmten Ausnahmen erfasst sein darf.

55. Ich weise zunächst darauf hin, dass bei einer Bejahung der zweiten Frage des vorlegenden Gerichts dieses Produkt dann nicht nur den Anforderungen im Bereich des Inverkehrbringens und der Herstellung entzogen würde, sondern auch allen anderen sich aus dieser Richtlinie ergebenden Anforderungen, einschließlich derer betreffend die Pharmakovigilanz. Die Bestimmungen von Titel II der Richtlinie 2001/83, darunter die Art. 2 und 3, grenzen nämlich den Anwendungsbereich dieser Richtlinie insgesamt ab.

56. Die Antwort auf diese Frage hängt meiner Ansicht nach in erster Linie von der Antwort auf die Frage ab, ob das Produkt, das sich nach der Entnahme von Avastin aus seiner Originalflasche und der Umfüllung in mehrere Einmalspritzen zur Anwendung in der Augenheilkunde ergibt, für die Anwendung dieser Richtlinie als ein anderes Arzneimittel anzusehen ist als das von der Roche-Gruppe entwickelte und von einer Verkehrsgenehmigung für Anwendungsgebiete in der Onkologie gedeckte Arzneimittel Avastin<sup>20</sup>.

57. Dazu ist zu sagen, dass die Zubereitung von Avastin im Hinblick auf die Behandlung der AMD Änderungen betreffend die Dosierung, das Abpacken und den Verabreichungsweg dieses Arzneimittels impliziert. Weder in der Vorlageentscheidung noch in den dem Gerichtshof vorgelegten Akten wird dagegen angegeben, dass diese Zubereitung die Arzneimittelsubstanz selbst beeinflusse. In den Entscheidungen der AIFA wird vielmehr lediglich die Umverpackung von Avastin in Einzeldosen gestattet, und zwar unter Bedingungen, die die Sterilität gewährleisten<sup>21</sup>.

58. Unter diesen Umständen folgt bereits aus dem Urteil Novartis Pharma<sup>22</sup>, dass das so unverpackte Arzneimittel für die Anwendung der Richtlinie 2001/83 nicht als ein vom Arzneimittel Avastin unterschiedliches Produkt angesehen werden kann<sup>23</sup>.

59. Der Gerichtshof hat in jenem Urteil untersucht, ob Tätigkeiten eines Unternehmens, die darin bestanden, Avastin-Flaschen aufzuteilen und in Spritzen umzuverpacken, die nur die vom Arzt für eine intravitreale Injektion verschriebene Dosis enthielten, und diese Spritzen an Apotheken abzugeben, die die Bestellung aufgegeben hatten, erforderten, dass diesem Unternehmen hierfür eine Verkehrsgenehmigung erteilt worden war. Dem Gerichtshof zufolge sind solche Tätigkeiten, soweit sie nicht zu einer Veränderung des Arzneimittels führen und nur auf der Grundlage von individuellen ärztlichen Verschreibungen durchgeführt werden, nicht einem neuen Inverkehrbringen eines unter Nr. 1 des Anhangs der Verordnung Nr. 726/2004 fallenden Arzneimittels gleichzustellen, so dass keine Verkehrsgenehmigung erforderlich ist. Der Gerichtshof hat es dem nationalen Gericht überlassen, zu prüfen, ob diese Voraussetzungen erfüllt sind<sup>24</sup>, wobei er davon ausgegangen war, dass sich dieses Gericht in seiner Vorlageentscheidung darauf gestützt hatte, dass durch die Aufteilung und Umverpackung von Avastin dessen Zusammensetzung nicht verändert wurde<sup>25</sup>.

20 Avastin ist unstrittig ein biotechnologisches Arzneimittel im Sinne von Nr. 1 des Anhangs der Verordnung Nr. 726/2004. Es wurde nach Erteilung einer Verkehrsgenehmigung gemäß Art. 3 Abs. 1 dieser Verordnung in den Verkehr gebracht. Unstrittig ist auch, dass Avastin als gewerblich zubereitetes Arzneimittel, das in den Mitgliedstaaten in den Verkehr gebracht werden soll und nicht unter die in Art. 3 der Richtlinie 2001/83 vorgesehenen Ausnahmen fällt, in den Anwendungsbereich dieser Richtlinie fällt.

21 Vgl. Nr. 27 der vorliegenden Schlussanträge.

22 Urteil vom 11. April 2013 (C-535/11, EU:C:2013:226, Rn. 40 bis 42).

23 Die Entscheidungen der AIFA gehen scheinbar auch von dieser Annahme aus, da das Arzneimittel als „Bevacizumab – Avastin“ in die Liste 648 aufgenommen wurde.

24 Dieses Gericht, nämlich das Landgericht Hamburg, hatte entschieden, dass die in Rede stehenden Tätigkeiten das Produkt verändert hätten, da sie nicht der Formulierung der Verkehrsgenehmigung von Avastin entsprochen hätten (Urteil vom 14. Januar 2014 [416 HKO 78/11], Rn. 117). Dieses Urteil wurde insoweit im Berufungsverfahren vom Oberlandesgericht Hamburg aufgehoben (Urteil vom 18. Dezember 2015 [3 U 43/14], Rn. 210). Das Berufungsgericht war der Ansicht, die im Urteil vom 11. April 2013, Novartis Pharma (C-535/11, EU:C:2013:226, Rn. 40 bis 42), genannte Voraussetzung, dass das Arzneimittel nicht verändert werden dürfe, erfordere lediglich, dass die Zusammensetzung des Arzneimittels unverändert bleibe.

25 Urteil vom 11. April 2013, Novartis Pharma (C-535/11, EU:C:2013:226, Rn. 28 und 41).

60. Diesem Ansatz lag meines Erachtens die Vorstellung zugrunde, dass, sofern die Arzneimittelsubstanz selbst nicht verändert wird, die Änderungen, die in Bezug auf die Dosierung, die Abpackung und den Verabreichungsweg von Avastin im Hinblick auf seine Off-Label-Anwendung vorgenommen werden, für die Zwecke der Anwendung des Arzneimittelrechts der Union nicht zur Herstellung eines anderen Arzneimittels führen<sup>26</sup>.

61. Sofern die Umverpackung eines in den Anwendungsbereich der Richtlinie 2001/83 fallenden Arzneimittels in mehrere Einzeldosen nicht zu einer Veränderung der Arzneimittelsubstanz führt, fällt das so umverpackte Arzneimittel meines Erachtens weiterhin unter diese Richtlinie. Folglich unterliegt dieses Arzneimittel insbesondere weiterhin dem mit dieser Richtlinie eingeführten Pharmakovigilanz-System<sup>27</sup>.

62. Wie aus dem Wortlaut der Art. 2 und 3 der Richtlinie 2001/83 hervorgeht, hängt die Frage der Anwendbarkeit dieser Richtlinie nämlich nicht von der jeweiligen Tätigkeit ab, die in Bezug auf das Arzneimittel durchgeführt wird, sondern von dem einzelnen Arzneimittel als solchem. Wie Irland im Wesentlichen geltend gemacht hat, richten sich, wenn ein Arzneimittel in den Anwendungsbereich dieser Richtlinie fällt, alle Tätigkeiten, denen es unterzogen wird, wie z. B. die ursprüngliche Herstellung, das Inverkehrbringen sowie gegebenenfalls eine spätere Aufteilung und Umverpackung, nach dieser Richtlinie.

63. In diesem Sinne heißt es im 35. Erwägungsgrund der Richtlinie 2001/83, dass diese gewährleisten soll, dass das gesamte Vertriebsnetz im Arzneimittelbereich von der Herstellung bis hin zur Abgabe an die Öffentlichkeit einer Kontrolle unterliegt (wobei nach dieser Abgabe an die Öffentlichkeit die Pharmakovigilanz-Pflichten gelten). Dieses Ziel würde ins Gegenteil verkehrt, wenn das Einschalten einer Apotheke für die Anpassung der Dosierung und das Abpacken eines Arzneimittels, um – im Rahmen einer Off-Label-Anwendung oder im Rahmen einer Behandlung, die von der Verkehrsgenehmigung dieses Arzneimittels gedeckt ist<sup>28</sup> – dessen Verabreichung an Patienten zu ermöglichen, zur Folge hätte, dass diese Kontrollkette unterbrochen würde.

64. Dies wäre selbst dann der Fall, wenn die Aufteilung und Umverpackung des betreffenden Arzneimittels, isoliert betrachtet, nicht gewerblicher Art wären und in Apotheken auf der Grundlage von individuellen Verschreibungen durchgeführt würden.

65. Dieser Umstand könnte sich dagegen auf den Inhalt der Anforderungen auswirken, denen die Richtlinie 2001/83 diese Tätigkeiten und die Abgabe des so umverpackten Arzneimittels an die Krankenhäuser unterwirft. Er ist daher für die Feststellung von Belang, ob die Apotheken zum einen für das Umverpacken einer Avastin-Flasche in mehrere Einzelspritzen über eine Herstellungserlaubnis gemäß Art. 40 Abs. 1 dieser Richtlinie und zum anderen für die Lieferung dieser Spritzen an Krankenhäuser über eine Verkehrsgenehmigung gemäß Art. 6 Abs. 1 dieser Richtlinie verfügen müssen<sup>29</sup>.

26 In dieselbe Richtung gehend hat der Gerichtshof im Urteil vom 23. Januar 2018, F. Hoffmann-La Roche u. a. (C-179/16, EU:C:2018:25, Rn. 55 und 58), den dort in Rede stehenden Sachverhalt als die Umverpackung von Avastin für dessen intravitreale Injektion beurteilt. Er hat das sich aus dieser Umverpackung ergebende Produkt nicht als ein neues Arzneimittel eingestuft, das sich von demjenigen unterscheidet, für das bereits eine Verkehrsgenehmigung erteilt worden war.

27 Gemäß Art. 16 Abs. 2 und Art. 24 Abs. 1 der Verordnung Nr. 726/2004 sowie Art. 23 Abs. 2 Unterabs. 2 und Art. 101 Abs. 1 der Richtlinie 2001/83 gelten die den Inhabern der Verkehrsgenehmigung, der EMA und den nationalen Gesundheitsbehörden obliegenden Pharmakovigilanz-Pflichten auch für die Off-Label-Anwendung von unter diese Rechtsakte fallenden Arzneimitteln.

28 In diesem Zusammenhang hat die Region Emilia-Romagna in der mündlichen Verhandlung angemerkt, ein Großteil der Arzneimittel, deren Verabreichung den Krankenhäusern vorbehalten sei, einschließlich Avastin, wenn es in der Onkologie verwendet werde, müsse in Apotheken zubereitet werden, um die Dosierung an den jeweiligen Patienten anzupassen.

29 Vgl. Nrn. 70 ff. der vorliegenden Schlussanträge.

66. Insoweit weise ich bereits jetzt darauf hin, dass gemäß Art. 40 Abs. 2 Unterabs. 2 der Richtlinie 2001/83 für die Zubereitung, die Aufteilung oder die Änderung der Abpackung oder Aufmachung eines Arzneimittels dann keine Herstellungserlaubnis erforderlich ist, wenn diese Vorgänge lediglich im Hinblick auf die Abgabe über den Einzelhandel durch Apotheker in einer Apotheke oder durch andere Personen vorgenommen werden, die in den Mitgliedstaaten zu dieser Tätigkeit gesetzlich ermächtigt sind. Dieser spezifischen Ausnahmeregelung würde die praktische Wirksamkeit genommen, wenn der Umstand, dass eine Apotheke ein Arzneimittel nach Vorlage individueller Verschreibungen aufteilt und umverpackt, zur Folge hätte, dass dieses Arzneimittel aus dem Anwendungsbereich dieser Richtlinie herausgenommen würde, und diese Tätigkeiten damit von vorneherein nicht mehr unter die Regel fielen, dass grundsätzlich eine Herstellungserlaubnis erforderlich ist.

67. Der Vollständigkeit halber füge ich hinzu, dass dagegen ein Produkt, das erzeugt wird, wenn Apotheken in Bezug auf ein bereits existierendes Arzneimittel, für das eine Verkehrsgenehmigung erteilt wurde, Tätigkeiten ausführen, die zu einer Veränderung der Arzneimittelsubstanz führen<sup>30</sup>, für die Zwecke der Anwendung des Arzneimittelrechts der Union als ein neues Arzneimittel anzusehen wäre. In diesem Fall wäre zu prüfen, ob dieses Produkt unter die Richtlinie 2001/83 fällt, und insbesondere, ob es nach Art. 3 Nr. 1 von ihrem Anwendungsbereich ausgenommen ist.

68. Im Urteil *Abcur*<sup>31</sup> hat der Gerichtshof entschieden, dass die Anwendung dieser Vorschrift nur verlangt, dass die darin ausdrücklich genannten Voraussetzungen vorliegen. Er hat auch präzisiert, dass die Voraussetzung, dass das betreffende Arzneimittel in einer Apotheke „nach ärztlicher Verschreibung für einen bestimmten Patienten“ zubereitet worden sein muss, impliziert, dass diese Verschreibung vor der Zubereitung ausgestellt wurde. Die Zubereitung muss daher speziell für einen vorher bekannten Patienten erfolgen.

69. Der Gerichtshof hat im Übrigen nicht gefordert, dass die ärztlichen Verschreibungen auf die einzelnen Patienten nach den verschiedenen therapeutischen Bedürfnissen zugeschnitten sind. Daher würde der Umstand, dass für alle Patienten eine einheitliche Dosierung auf der Grundlage eines standardisierten ärztlichen Protokolls verschrieben wird, einer Anwendung von Art. 3 Nr. 1 der Richtlinie 2001/83 nicht entgegenstehen<sup>32</sup>. Es ist auch nicht von Belang, ob das betreffende Arzneimittel in einer anderen Einrichtung als der Apotheke, die dieses Arzneimittel zubereitet hat, verabreicht wird, da eine solche Voraussetzung in dieser Bestimmung nicht genannt ist.

### *3. Zu den Anforderungen in Bezug auf das Inverkehrbringen und die Herstellung*

#### *a) Zur Notwendigkeit einer Verkehrsgenehmigung*

70. Aus der Vorlageentscheidung ergibt sich, dass die Apotheken, die Avastin-Flaschen in Einzelspritzen umverpacken und diese an Krankenhäuser abgeben, nicht über eine Verkehrsgenehmigung hierfür verfügen. Die Behandlung der AMD sowie die Dosierung, der Verabreichungsweg und die Verabreichungsform, die für dieses Anwendungsgebiet erforderlich sind, sind daher weder von der Verkehrsgenehmigung für Avastin, die ein Unternehmen der Roche-Gruppe innehat, noch von neuen Verkehrsgenehmigungen, die diesen Apotheken erteilt worden wären, gedeckt.

<sup>30</sup> Dieser Fall schließt die Konstellation ein, dass eine Apotheke die Verpackung eines unter die Richtlinie 2001/83 fallenden Arzneimittels entfernt, um dessen Wirkstoffe zu extrahieren und daraus ein in Bezug auf seine Zusammensetzung anderes Arzneimittel herzustellen.

<sup>31</sup> Urteil vom 16. Juli 2015 (C-544/13 und C-545/13, EU:C:2015:481, Rn. 55 und 71).

<sup>32</sup> Wie aus Rn. 42 des Urteils vom 16. Juli 2015, *Abcur* (C-544/13 und C-545/13, EU:C:2015:481), hervorgeht, war vor dem nationalen Gericht vorgetragen worden, dass eines der betreffenden Arzneimittel in standardisierter Form hergestellt worden sei. Der Gerichtshof war nicht der Auffassung, dass dieser Umstand als solcher einer Anwendung von Art. 3 Nr. 1 der Richtlinie 2001/83 entgegenstehe.

71. Wie ausgeführt, hat der Gerichtshof im Urteil Novartis Pharma<sup>33</sup> bereits entschieden, dass ein Unternehmen Avastin-Flaschen aufteilen und umverpacken und die sich hieraus ergebenden Einmalspritzen an Apotheken liefern durfte, ohne zuvor eine Verkehrsgenehmigung einholen zu müssen, sofern die Aufteilung und Umverpackung erstens nicht zu einer Veränderung des Arzneimittels führen und zweitens auf der Grundlage von individuellen Verschreibungen vorgenommen werden.

72. Die erste in jenem Urteil genannte Voraussetzung, die oben bereits untersucht wurde, scheint im vorliegenden Fall erfüllt zu sein<sup>34</sup>. Die zweite Voraussetzung ist erfüllt, wenn das betreffende Arzneimittel nur nach Vorlage individueller ärztlicher Verschreibungen zubereitet wird, ohne dass darüber hinaus erforderlich wäre, dass die einzelnen Verschreibungen eine auf den jeweiligen Patienten zugeschnittene Dosierung vorsehen. Der Gerichtshof war nämlich nicht der Auffassung, dass der Umstand, dass das in der Rechtssache, die zu jenem Urteil geführt hat, betroffene Unternehmen standardisierte Einzeldosen Avastin für dessen Anwendung im Auge serienmäßig hergestellt hatte, dem Vorliegen dieser Voraussetzung entgegenstehe.

73. Der vom Gerichtshof verfolgte Ansatz beruhte vielmehr auf der Erwägung, dass die Aufteilung und Umverpackung des Arzneimittels auf der Grundlage ärztlicher Verschreibungen nach dem Inverkehrbringen des Arzneimittels erfolgen und Handlungen sind, die, wenn das betreffende Unternehmen nicht tätig würde, „sonst von den verschreibenden Ärzten, den Apotheken selbst in ihren Geschäftsräumen oder auch den Krankenhäusern in eigener Verantwortung vorgenommen werden könnten oder hätten vorgenommen werden können“<sup>35</sup>. Diese Tätigkeiten betreffen mit anderen Worten nicht das Inverkehrbringen eines Arzneimittels für eine nicht näher bestimmte Gruppe von Personen, sondern dessen Abgabe an von dem behandelnden Arzt vorher bestimmte einzelne Patienten. Im vorliegenden Fall muss die Aufteilung und Umverpackung von Avastin gemäß den Entscheidungen der AIFA gerade von Krankenhausapotheken ausgeführt werden<sup>36</sup>.

74. Für die Tätigkeit der durch die Entscheidungen der AIFA hierzu ermächtigten Apotheken, die darin besteht, Avastin-Flaschen auf der Grundlage von individuellen ärztlichen Verschreibungen aufzuteilen und umzuverpacken, ohne dass die Arzneimittelsubstanz verändert wird, und die sich daraus ergebenden individuellen Dosen an Krankenhäuser abzugeben, die sie den Patienten verabreichen, ist folglich keine Verkehrsgenehmigung erforderlich.

75. Dennoch unterliegt, wie der Gerichtshof im Urteil Novartis Pharma<sup>37</sup> betont hat, Avastin, wie es für die Behandlung der AMD zubereitet wurde, weiterhin den Vorschriften der Richtlinie 2001/83, insbesondere was seine Herstellung anbelangt. Unter diesem Aspekt ist zu prüfen, ob für die Aufteilung und Umverpackung von Avastin eine Herstellungserlaubnis nach Art. 40 Abs. 1 dieser Richtlinie erforderlich ist. Auch wenn das vorlegende Gericht diese Bestimmung in seinen Fragen nicht genannt hat, scheint eine solche Prüfung notwendig, um ihm eine sachdienliche Antwort zu geben. Im Übrigen haben Roche Italia, die Regionen Emilia-Romagna und Venetien, die SOI-AMOI, die polnische Regierung sowie die Kommission dem Gerichtshof schriftliche Erklärungen zu diesem Punkt vorgelegt.

33 Urteil vom 11. April 2013 (C-535/11, EU:C:2013:226, Rn. 41 bis 43).

34 Vgl. Nrn. 57 bis 60 der vorliegenden Schlussanträge.

35 Urteil vom 11. April 2013, Novartis Pharma (C-535/11, EU:C:2013:226, Rn. 43).

36 Diese Tätigkeiten können gemäß der Entscheidung Nr. 799/2017 nunmehr auch in öffentlichen Apotheken durchgeführt werden, die die notwendigen Voraussetzungen erfüllen (vgl. Fn. 9 der vorliegenden Schlussanträge).

37 Urteil vom 11. April 2013 (C-535/11, EU:C:2013:226, Rn. 44).

*b) Zur Erforderlichkeit einer Herstellungserlaubnis*

76. Art. 40 Abs. 1 der Richtlinie 2001/83 verpflichtet die Mitgliedstaaten, die Herstellung von Arzneimitteln, die in den Anwendungsbereich dieser Richtlinie fallen, nach dem nationalen Recht von der Erteilung einer Erlaubnis abhängig zu machen. Gemäß Art. 40 Abs. 2 Unterabs. 1 dieser Richtlinie ist eine solche Erlaubnis sowohl für die vollständige oder teilweise Herstellung als auch für die Aufteilung, das Abpacken und die Aufmachung eines Arzneimittels (die, wie im vorliegenden Fall, nach seinem Inverkehrbringen erfolgen können) erforderlich.

77. In den Art. 41 bis 53 der Richtlinie 2001/83 werden die Voraussetzungen präzisiert, die diese nationalen Regelungen über die Herstellungserlaubnis erfüllen müssen. Insbesondere muss der Hersteller einen Antrag stellen, zu dessen Stützung er bestimmte Angaben machen muss<sup>38</sup>. Die zuständige Behörde des betreffenden Mitgliedstaats erteilt die Herstellungserlaubnis erst dann, wenn sie sich vergewissert hat, dass diese Angaben zutreffend sind<sup>39</sup>. Die Herstellungserlaubnis setzt daher, über die reine Erfüllung der in den nationalen Regelungen über die Herstellung von Arzneimitteln festgelegten Anforderungen hinaus, die Erteilung einer speziellen Erlaubnis voraus, die ihren Inhaber ermächtigt, Arzneimittel herzustellen.

78. Im vorliegenden Fall sehen die Entscheidungen der AIFA vor, dass die Aufteilung und Umverpackung von Avastin für die Anwendung im Auge ausschließlich von „Krankenhausapotheken vorgenommen werden, die die notwendigen Voraussetzungen erfüllen, unter Beachtung der Regeln einer ordnungsgemäßen Zubereitung“<sup>40</sup>. Dagegen lässt sich weder diesen Entscheidungen noch anderen Unterlagen in den dem Gerichtshof vorgelegten Akten entnehmen, dass diese Apotheken über eine Herstellungserlaubnis verfügen müssen. In der mündlichen Verhandlung hat die italienische Regierung erklärt, dass nach den ihr vorliegenden Informationen diese Tätigkeiten nicht von Herstellungserlaubnissen im Sinne von Art. 40 Abs. 1 der Richtlinie 2001/83 gedeckt seien.

79. Sollte das vorliegende Gericht bestätigen, dass die Apotheken, die nach den Entscheidungen der AIFA zur Aufteilung und Umverpackung von Avastin ermächtigt sind, nicht über solche Erlaubnisse verfügen, könnten diese Tätigkeiten jedoch unter die in Art. 40 Abs. 2 Unterabs. 2 dieser Richtlinie vorgesehene Ausnahme fallen<sup>41</sup>.

80. Diese Ausnahmeregelung setzt erstens voraus, dass die betreffenden Vorgänge „durch Apotheker in einer Apotheke oder durch andere Personen vorgenommen werden, die in den Mitgliedstaaten ... gesetzlich ermächtigt sind“. Diese Voraussetzung wäre als erfüllt anzusehen, da diese Tätigkeiten unter Beachtung des mit den Entscheidungen der AIFA festgelegten Rahmens erfolgen.

81. Außerdem wäre zweitens zu prüfen, ob die Aufteilung und Umverpackung von Avastin „lediglich für die Abgabe über den Einzelhandel“ erfolgen.

<sup>38</sup> Vgl. Art. 41 Abs. 2 der Richtlinie 2001/83.

<sup>39</sup> Vgl. Art. 42 Abs. 1 der Richtlinie 2001/83.

<sup>40</sup> Vgl. Nrn. 27 und 30 der vorliegenden Schlussanträge. Seit Inkrafttreten der Entscheidung Nr. 799/2017 können auch öffentliche Apotheken diese Tätigkeiten durchführen.

<sup>41</sup> Vgl. Urteile vom 11. April 2013, Novartis Pharma (C-535/11, EU:C:2013:226, Rn. 52), und vom 23. Januar 2018, F. Hoffmann-La Roche u. a. (C-179/16, EU:C:2018:25, Rn. 58).



82. Der Begriff „Abgabe über den Einzelhandel“ wird in der Richtlinie 2001/83 nicht definiert. Er bezeichnet, im allgemeinen Sinne, die Lieferung von einzelnen Produkten oder von Produkten in geringen Mengen an die Öffentlichkeit. Im Urteil Caronna<sup>42</sup> hat der Gerichtshof diesen Begriff als Gegensatz zum Begriff „Großhandelsvertrieb“ aufgefasst. Letzterer wird in Art. 1 Nr. 17 der Richtlinie 2001/83 definiert, wo er gerade von der Abgabe von Arzneimitteln an die Öffentlichkeit unterschieden wird<sup>43</sup>.

83. Wie aus dem Urteil Novartis Pharma<sup>44</sup> hervorgeht, setzt die Erfüllung dieser Voraussetzung nicht voraus, dass die Arzneimittel, die aufgeteilt und umverpackt wurden, unmittelbar an die Patienten geliefert werden, für die sie bestimmt sind<sup>45</sup>. In der Rechtssache, in der jenes Urteil ergangen ist, wurden die Einzelspritzen, die sich aus einer Avastin-Flasche ergaben, nämlich an die Apotheken geliefert, die sie bestellt hatten. Der Gerichtshof war nicht der Auffassung, dass dieser Umstand der Erfüllung dieser Voraussetzung entgegensteht, die nur erfordert, dass die betreffenden Vorgänge von den Apotheken tatsächlich im Einzelhandel abgegeben werden. Er hat in diesem Zusammenhang eine besondere Bedeutung der Frage zugemessen, ob diese Tätigkeiten tatsächlich auf der Grundlage von individuellen ärztlichen Verschreibungen erfolgten<sup>46</sup>.

84. Im vorliegenden Fall ergibt sich aus der Vorlageentscheidung, dass Avastin nach Vorlage solcher Verschreibungen aufgeteilt und umverpackt wird. Die so zubereiteten Einzeldosen werden an Krankenhäuser geliefert, wo sie dann den betreffenden Patienten verabreicht werden. Avastin gehört im Übrigen zu der Klasse von Arzneimitteln, die zur ausschließlichen Anwendung in Krankenhäusern bestimmt sind, so dass es nicht unmittelbar an die Patienten abgegeben werden kann. Unter diesen Umständen ist für die Aufteilung und Umverpackung von Avastin meiner Ansicht nach keine Herstellungserlaubnis erforderlich.

85. Roche Italia hat hingegen gegenüber dem Gerichtshof erklärt, dass öffentliche Apotheken Avastin in großem Umfang umverpackten, ohne vorher auf einzelne Patienten ausgestellte Verschreibungen erhalten zu haben, wie das italienische Recht und das Unionsrecht forderten. Darüber hinaus lieferten die Apotheken das so umverpackte Arzneimittel an Augenärzte, damit es in deren Praxen verabreicht werde, obwohl die Verabreichung nach der nationalen Regelung nur in Krankenhäusern erfolgen dürfe.

86. Selbst wenn als erwiesen angesehen würde, dass manche Apotheken dieses Arzneimittel unter Missachtung der sich aus dem italienischen Recht und dem Unionsrecht ergebenden Vorgaben zubereiten und abgeben, ist dies meines Erachtens für die Beantwortung der Fragen des vorlegenden Gerichts nicht relevant. Solche Praktiken würden nämlich den von den Entscheidungen der AIFA und

42 Urteil vom 28. Juni 2012 (C-7/11, EU:C:2012:396, Rn. 35 und 36).

43 Art. 1 Nr. 17 der Richtlinie 2001/83 definiert den „Großhandelsvertrieb von Arzneimitteln“ als „[j]ede Tätigkeit, die in der Beschaffung, der Lagerung, der Lieferung oder der Ausfuhr von Arzneimitteln besteht, mit Ausnahme der Abgabe von Arzneimitteln an die Öffentlichkeit; diese Tätigkeiten werden mit Herstellern oder deren Kommissionären, Importeuren oder sonstigen Großhändlern oder aber mit Apothekern und Personen abgewickelt, die in dem betreffenden Mitgliedstaat zur Abgabe von Arzneimitteln an die Öffentlichkeit ermächtigt oder befugt sind“ (Hervorhebung nur hier).

44 Urteil vom 11. April 2013 (C-535/11, EU:C:2013:226, Rn. 53).

45 Im Übrigen hat der Gesetzgeber, wenn er – wie bei der Ausnahme der sogenannten *formula officinalis* gemäß Art. 3 Nr. 2 dieser Richtlinie – die Anwendung einer Bestimmung der Richtlinie 2001/83 davon abhängig machen wollte, dass das betreffende Arzneimittel unmittelbar an die Patienten abgegeben wird, diese Voraussetzung ausdrücklich genannt (vgl. hierzu Urteil vom 16. Juli 2015, Abcur, C-544/13 und C-545/13, EU:C:2015:481, Rn. 69 und 70).

46 Hieraus folgt jedoch nicht, dass die in Art. 40 Abs. 2 Unterabs. 2 der Richtlinie 2001/83 vorgesehene Ausnahmeregelung nur für Tätigkeiten gilt, die auf der Grundlage von ärztlichen Verschreibungen durchgeführt werden. Diese Bestimmung kann nämlich auch bei Tätigkeiten Anwendung finden, die rezeptfreie Arzneimittel betreffen.

von Art. 1 Abs. 4-*bis* des Gesetzes Nr. 648/96, der deren Rechtsgrundlage bildet, festgelegten Rahmen überschreiten. Sie können daher nicht deren Gültigkeit beeinträchtigen. Wie die SOI-AMOI, die italienische Regierung und die Kommission in der mündlichen Verhandlung betont haben, ist es Sache der italienischen Behörden, diese möglichen rechtswidrigen Praktiken zu ahnden<sup>47</sup>.

87. In Anbetracht der vorstehenden Erwägungen ist für die Aufteilung und Umverpackung von Avastin, wenn sie auf der Grundlage individueller Verschreibungen von durch die Entscheidungen der AIFA hierzu ermächtigten Apotheken vorgenommen werden, keine Herstellungserlaubnis gemäß Art. 40 Abs. 1 der Richtlinie 2001/83 erforderlich. Für die Abgabe der so hergestellten Produkte an Krankenhäuser zur Verabreichung an Patienten ist keine Verkehrsgenehmigung gemäß Art. 6 Abs. 1 dieser Richtlinie in Verbindung mit Art. 3 Abs. 1 der Verordnung Nr. 726/2004 erforderlich.

88. Soweit Tätigkeiten, wie sie in den Entscheidungen der AIFA genannt sind, die Vorgaben der Richtlinie 2001/83 betreffend das Inverkehrbringen und die Herstellung von Arzneimitteln erfüllen, hängt die Rechtmäßigkeit dieser Entscheidungen nicht von der Antwort auf die Frage – die Gegenstand des zweitens Aspekts der ersten Vorlagefrage ist – ab, ob die italienische Republik berechtigt ist, nach Art. 5 Abs. 1 dieser Richtlinie von deren Bestimmungen abzuweichen.

89. Der Vollständigkeit halber werde ich diese Frage jedoch prüfen, da sie für die Lösung des Ausgangsrechtsstreits notwendig wäre, falls der Gerichtshof entscheiden sollte, dass solche Tätigkeiten diese Vorgaben nicht erfüllen.

#### *4. Zur Anwendbarkeit von Art. 5 Abs. 1 der Richtlinie 2001/83*

90. Beim zweiten Aspekt der ersten Vorlagefrage geht es darum, ob die den Mitgliedstaaten in Art. 5 Abs. 1 der Richtlinie 2001/83 eingeräumte Befugnis, nach ihrem nationalen Recht bestimmte Arzneimittel von den Bestimmungen dieser Richtlinie auszunehmen, in einer Situation wie der des Ausgangsverfahrens greift<sup>48</sup>.

91. Für die Ausübung dieser Befugnis müssen zwei Voraussetzungen erfüllt werden. Erstens muss der Mitgliedstaat „besondere Bedarfsfälle“ abdecken wollen; zweitens müssen die Arzneimittel „auf eine nach Treu und Glauben aufgegebenen Bestellung, für die nicht geworben wurde, geliefert werden und ... nach den Angaben eines zugelassenen Angehörigen der Gesundheitsberufe hergestellt werden und zur Verabreichung an einen bestimmten Patienten unter seiner unmittelbaren persönlichen Verantwortung bestimmt [sein]“.

92. Im Urteil *Kommission/Polen*<sup>49</sup> hat der Gerichtshof geprüft, inwieweit Art. 5 Abs. 1 der Richtlinie 2001/83 es erlaubt, dass ein Arzneimittel in einem Mitgliedstaat vertrieben wird, ohne dass es von einer Verkehrsgenehmigung gemäß Art. 6 Abs. 1 dieser Richtlinie gedeckt ist.

93. Nachdem der Gerichtshof darauf hingewiesen hatte, dass Art. 5 Abs. 1 der Richtlinie 2001/83 als Ausnahmeregelung eng auszulegen ist, hat er erstens entschieden, dass sich der in dieser Bestimmung verwendete Begriff „besondere Bedarfsfälle“ allein auf aus medizinischen Gründen gerechtfertigte Einzelfälle bezieht und voraussetzt, dass das Arzneimittel erforderlich ist, um den Bedürfnissen der

47 In der mündlichen Verhandlung hat Roche Italia im Übrigen ein Urteil vom 7. März 2018 genannt, mit dem das Tribunale amministrativo regionale per la Lombardia (Regionales Verwaltungsgericht Lombardei, Italien) die Rechtmäßigkeit verwaltungsrechtlicher Sanktionen bestätigt hat, die gegenüber einer öffentlichen Apotheke wegen der rechtswidrigen Zubereitung von Avastin für die Verwendung im Auge verhängt wurden.

48 Wie Generalanwalt Jääskinen in seinen Schlussanträgen in der Rechtssache *Kommission/Polen* (C-185/10, EU:C:2011:622, Nr. 27) betont hat, gewährt Art. 5 Abs. 1 der Richtlinie 2001/83 den Mitgliedstaaten eine gewisse Flexibilität, um „wirksam auf Einzelfälle oder bestimmte Notsituationen reagieren [zu können], wenn Eile geboten ist“.

49 Urteil vom 29. März 2012 (C-185/10, EU:C:2012:181).

Patienten gerecht zu werden. Zweitens bedeutet das Erfordernis, dass das betreffende Arzneimittel „auf eine nach Treu und Glauben aufgegebene Bestellung, für die nicht geworben wurde“ geliefert wird, dass es vom Arzt nach einer tatsächlichen Untersuchung seiner Patienten und aufgrund rein therapeutischer Erwägungen verschrieben worden sein muss<sup>50</sup>.

94. Der Gerichtshof hat hieraus gefolgert, dass die in dieser Bestimmung vorgesehene Befugnis nur Situationen betrifft, in denen nach Ansicht des Arztes der Gesundheitszustand seiner einzelnen Patienten die Verabreichung eines Arzneimittels erfordert, für das es auf dem nationalen Markt kein genehmigtes Äquivalent – d. h. ein Arzneimittel mit denselben Wirkstoffen, derselben Dosierung und derselben Darreichungsform – gibt oder das auf diesem Markt nicht verfügbar ist<sup>51</sup>.

95. Darüber hinaus hat der Gerichtshof präzisiert, dass nicht allein aufgrund finanzieller Erwägungen vom Vorliegen solcher besonderen Bedarfsfälle ausgegangen werden kann. Er hat ausdrücklich verneint, dass sich ein Mitgliedstaat allein deshalb auf Art. 5 Abs. 1 der Richtlinie 2001/83, dessen Anwendung eine Ausnahme bleiben soll, berufen kann, um das finanzielle Gleichgewicht seines Systems der sozialen Sicherheit zu fördern oder Patienten mit beschränkten finanziellen Mitteln den Zugang zu benötigten Behandlungen zu erlauben<sup>52</sup>.

96. Im Urteil *Novartis Pharma*<sup>53</sup> hat der Gerichtshof diese Grundsätze angewandt, um zu verdeutlichen, unter welchen Voraussetzungen Art. 5 Abs. 1 der Richtlinie 2001/83 es erlaubt, die Aufteilung und Umverpackung von Avastin im Hinblick auf seine Anwendung in der Augenheilkunde vom Erfordernis einer Herstellungserlaubnis gemäß Art. 40 Abs. 1 dieser Richtlinie zu befreien.

97. Er ist zu dem Schluss gelangt, dass, da Avastin und Lucentis unterschiedliche Wirkstoffe enthalten, „ein mit einer bestimmten Krankheit konfrontierter Arzt unter Zugrundelegung speziell auf seine Patienten bezogener therapeutischer Erwägungen auch im Hinblick auf die Modalitäten der Verabreichung des Arzneimittels der Ansicht sein [kann], dass eine nicht von der Zulassung erfasste Behandlung, in der von ihm für angemessen erachteten Zubereitung und Dosierung und mit Avastin, das über eine gemeinschaftliche Zulassung verfügt, einer Behandlung mit Lucentis vorzuziehen ist“<sup>54</sup>.

98. Im Licht dieser Rechtsprechung könnte sich ein Mitgliedstaat nur dann auf die in Art. 5 Abs. 1 der Richtlinie 2001/83 vorgesehene Ausnahme berufen, um Avastin, wie es für die Behandlung der AMD zubereitet wurde, von den Anforderungen dieser Richtlinie – ungeachtet dessen, ob sie das Inverkehrbringen oder die Herstellung von Arzneimitteln betreffen – auszunehmen, wenn ein Patient nicht mit einem für dieses Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel behandelt werden könnte<sup>55</sup>. Dies wäre dann der Fall, wenn die Arzneimittel, deren Verkehrsgenehmigung – wie bei Lucentis – die Behandlung der AMD abdeckt, entweder für einen bestimmten Patienten nicht wirksam oder kontraindiziert wären oder auf dem Markt eines Mitgliedstaats nicht verfügbar wären.

50 Urteil vom 29. März 2012, *Kommission/Polen* (C-185/10, EU:C:2012:181, Rn. 31, 34 und 35).

51 Urteil vom 29. März 2012, *Kommission/Polen* (C-185/10, EU:C:2012:181, Rn. 36 und 37). Vgl. auch Urteile vom 16. Juli 2015, *Abcur* (C-544/13 und C-545/13, EU:C:2015:481, Rn. 56 und 57), und vom 23. Januar 2018, *F. Hoffmann-La Roche u. a.* (C-179/16, EU:C:2018:25, Rn. 57).

52 Urteil vom 29. März 2012, *Kommission/Polen* (C-185/10, EU:C:2012:181, Rn. 38 und 46 bis 48).

53 Urteil vom 11. April 2013 (C-535/11, EU:C:2013:226, Rn. 46).

54 Urteil vom 11. April 2013, *Novartis Pharma* (C-535/11, EU:C:2013:226, Rn. 48).

55 Diesem Ansatz ist der *Conseil d'État* (Staatsrat, Frankreich) in seinem Urteil Nr. 392459 vom 24. Februar 2017 (FR:CECHR:2017:392459.20170224, Rn. 12 bis 17) gefolgt, auf das *Roche Italia* in ihren Erklärungen verwiesen hat.

99. Anders als die Region Emilia-Romagna und die italienische Regierung im Wesentlichen vorgetragen haben, schließt diese Hypothese dagegen nicht den Fall ein, dass ein Arzt das off-label verwendete Arzneimittel aus Gründen auswählt, die sich ausschließlich auf die Begrenzung der Kosten beziehen, mit denen das Krankenversicherungssystem belastet wird. Selbst wenn dieses Arzneimittel genauso wirksam und sicher wäre wie die Arzneimittel, deren Verkehrsgenehmigung die Behandlung der AMD abdeckt, wäre in einer solchen Fallkonstellation der Rückgriff auf die in Art. 5 Abs. 1 der Richtlinie 2001/83 vorgesehene Ausnahme nicht gerechtfertigt.

100. Die Tatsache, dass die AIFA Avastin gemäß Art. 1 Abs. 4-bis des Gesetzes Nr. 648/96 in die Liste 648 für die Behandlung der AMD aufgenommen hat, nachdem sie sich zuvor der therapeutischen Wirksamkeit und der Sicherheit dieses Arzneimittels vergewissert hat, würde daher nicht ausreichen, um die in Art. 5 Abs. 1 der Richtlinie 2001/83 genannten Voraussetzungen zu erfüllen.

101. Es ist Sache des nationalen Gerichts, gegebenenfalls zu prüfen, ob Avastin nach dem nationalen Recht nur in solchen Situationen off-label verwendet werden kann, in denen ein Arzt aus rein therapeutischen Gründen der Ansicht ist, dass ein bestimmter Patient nicht mit einem für die Behandlung der AMD zugelassenen und auf dem nationalen Markt verfügbaren Arzneimittel behandelt werden kann<sup>56</sup>.

### **B. Zur dritten Frage**

102. Mit seiner dritten Frage möchte das vorlegende Gericht wissen, ob die mit Art. 1 Abs. 4-bis des Gesetzes Nr. 648/96 der AIFA eingeräumte Befugnis, „geeignete Überwachungsinstrumente [einzuführen], um die Patientensicherheit zu gewährleisten und rechtzeitig die notwendigen Anpassungen vorzunehmen“, wenn ein off-label verwendetes Arzneimittel in die Liste 648 aufgenommen ist, in die ausschließliche Zuständigkeit der EMA eingreift, die Wirksamkeit, Sicherheit und Qualität von Arzneimitteln im Hinblick auf die Erteilung einer Verkehrsgenehmigung für Arzneimittel zu erteilen, die unter das zentralisierte Zulassungsverfahren gemäß Art. 3 der Verordnung Nr. 726/2004 fallen. Es möchte auch wissen, ob diese Zuständigkeit der AIFA mit den Zuständigkeiten der EMA im Bereich der Pharmakovigilanz, wie sie insbesondere in den Art. 25 und 26 dieser Verordnung festgelegt sind, unvereinbar ist.

103. Meines Erachtens bestehen kaum Zweifel, dass diese Fragen zu verneinen sind.

104. Die ausschließliche Zuständigkeit, die die Verordnung Nr. 726/2004 der EMA zuerkennt, betrifft nämlich nur die Beurteilungen, die im Hinblick auf die Erteilung einer Verkehrsgenehmigung für ein Arzneimittel durch die Kommission durchgeführt werden<sup>57</sup>. Die der AIFA eingeräumte Überwachungsbefugnis steht aber mit diesen Beurteilungen nicht in Zusammenhang.

<sup>56</sup> Der Vorlageentscheidung zufolge scheinen die Entscheidungen der AIFA die Erstattung der Kosten von Avastin nicht auf diese Fälle zu beschränken (vgl. insbesondere Art. 2 Abs. 1 Buchst. c der Entscheidung Nr. 622/2014), und der Erlass von Art. 1 Abs. 4-bis des Gesetzes Nr. 648/96 beruht wahrscheinlich auf finanziellen Gründen (vgl. Nrn. 26 und 27 der vorliegenden Schlussanträge). Novartis Farma, Roche Italia, die SOI-AMOI und die italienische Regierung haben allerdings vorgetragen, dass nach dem italienischen Recht Ärzte ein Arzneimittel nur dann off-label verschreiben könnten, wenn der Patient nicht mit einem Arzneimittel, das seiner Verkehrsgenehmigung entsprechend verwendet werde, behandelt werden könne. Sie verwiesen insbesondere auf Art. 3 des Decreto-legge n. 23, 17 febbraio 1998, convertito con modificazioni dalla legge n. 94, 8 aprile 1998 (Gesetzesdekret Nr. 23 vom 17. Februar 1998, mit Änderungen umgewandelt in das Gesetz Nr. 94 vom 8. April 1998, sogenanntes Di-Bella-Gesetz). Das vorlegende Gericht hat seinerseits ausgeführt, die Ärzte könnten ein Arzneimittel off-label verschreiben, wenn sie es für der Gesundheit ihrer Patienten dienlich erachteten, ohne darzulegen, ob dies voraussetzt, dass es keine genehmigte und an die Behandlung des betroffenen Patienten angepasste therapeutische Alternative gibt (vgl. Nr. 24 der vorliegenden Schlussanträge). Falls das vorlegende Gericht bestätigen sollte, dass die Rechtsvorschriften über die Off-Label-Verschreibung eine solche Bedingung vorsehen, hat es zu prüfen, ob aus diesen Rechtsvorschriften in Verbindung mit den Entscheidungen der AIFA folgt, dass Avastin nach dem italienischen Recht nur verwendet und erst recht erstattet werden kann, wenn damit den therapeutischen Bedürfnissen bestimmter Patienten Rechnung getragen werden soll.

<sup>57</sup> Vgl. insbesondere die Art. 5 bis 9 der Verordnung Nr. 726/2004.

105. Diese Befugnis der AIFA beeinträchtigt auch nicht die Ausübung der Zuständigkeiten im Bereich der Pharmakovigilanz, die die EMA nach der Erteilung der Verkehrsgenehmigung wahrnimmt. Wie insbesondere aus den Art. 25 und 26 dieser Verordnung hervorgeht, wird das Pharmakovigilanz-System von der EMA in Zusammenarbeit mit den nationalen Behörden umgesetzt. Art. 1 Abs. 4-*bis* des Gesetzes Nr. 648/96 greift keineswegs in die Befugnisse der EMA ein, da er der AIFA eine Überwachungsbefugnis in Bezug auf die Off-Label-Anwendung von Arzneimitteln einräumt, die die Befugnis der EMA ergänzt.

### **C. Zur vierten Frage**

106. Mit seiner vierten Frage möchte das vorlegende Gericht im Wesentlichen wissen, ob die Entscheidungen der AIFA mit Art. 1 Abs. 3 der Richtlinie 89/105 vereinbar sind, dem zufolge diese Richtlinie keine Bestimmungen enthält, die das Inverkehrbringen eines Arzneimittels zulassen, für das keine Genehmigung gemäß Art. 6 Abs. 1 der Richtlinie 2001/83 erteilt wurde.

107. Diese Frage braucht nicht beantwortet zu werden, da die vorstehenden Ausführungen den Schluss zulassen, dass die Apotheken, die durch die Entscheidungen der AIFA entsprechend ermächtigt sind, Avastin, wie es auf der Grundlage individueller Verschreibungen aufgeteilt und umverpackt wurde, an die Krankenhäuser abgeben können, ohne über eine Verkehrsgenehmigung verfügen zu müssen.

108. Jedenfalls soll mit Art. 1 Abs. 3 der Richtlinie 89/105 meines Erachtens nur präzisiert werden, dass diese Richtlinie die Rechtsvorschriften der Union über das Inverkehrbringen von Arzneimitteln unberührt lässt. Diese Bestimmung kann nicht dahin ausgelegt werden, dass sie als solche einer nationalen Regelung entgegensteht, die die Übernahme der Kosten eines Arzneimittels durch das Krankenversicherungssystem vorsieht, obwohl die aus dieser Regelung folgenden Anforderungen nicht beachtet wurden.

### **V. Ergebnis**

109. Nach alledem schlage ich dem Gerichtshof vor, die Vorlagefragen des Consiglio di Stato (Staatsrat, Italien) wie folgt zu beantworten:

1. Art. 3 Nr. 1 der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel in der durch die Richtlinie 2012/26/EU des Europäischen Parlaments und des Rates vom 25. Oktober 2012 geänderten Fassung findet keine Anwendung auf ein Arzneimittel, für das eine Genehmigung für das Inverkehrbringen (Verkehrsgenehmigung) erteilt wurde und das nach seinem Inverkehrbringen von Apotheken aufgeteilt und umverpackt wurde, ohne dass dadurch die Arzneimittelsubstanz, aus der es besteht, verändert wurde.
2. Art. 6 Abs. 1 der Richtlinie 2001/83 in Verbindung mit Art. 3 Abs. 1 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur in der durch die Verordnung (EU) Nr. 1027/2012 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 25. Oktober 2012 geänderten Fassung steht der Anwendung nationaler Rechtsvorschriften, die, nur um das Krankenversicherungssystem finanziell zu entlasten, die Erstattung eines Arzneimittels, das für eine therapeutische Indikation verwendet wird, die nicht von seiner Verkehrsgenehmigung erfasst ist, durch dieses System gestattet, obwohl auf dem Markt Arzneimittel verfügbar sind, deren Verkehrsgenehmigung dieses Anwendungsgebiet umfasst, dann nicht entgegen, wenn das Arzneimittel in Übereinstimmung mit den Vorschriften dieser Verordnung und dieser Richtlinie in den Verkehr gebracht und hergestellt wurde.

In diesem Zusammenhang ist für Tätigkeiten, mit denen Apotheken, die hierzu gesetzlich ermächtigt sind, ein Arzneimittel auf der Grundlage von individuellen ärztlichen Verschreibungen und ohne eine Veränderung der Arzneimittelsubstanz in mehrere Einzeldosen aufteilen und umverpacken und diese Einzeldosen an Krankenhäuser abgeben, wo sie den betreffenden Patienten verabreicht werden, keine Verkehrsgenehmigung gemäß Art. 6 Abs. 1 der Richtlinie 2001/83 in Verbindung mit Art. 3 Abs. 1 der Verordnung Nr. 724/2006 erforderlich.

Gemäß Art. 40 Abs. 2 Unterabs. 2 der Richtlinie 2001/83 ist für solche Tätigkeiten auch keine Herstellungserlaubnis gemäß Art. 40 Abs. 1 dieser Richtlinie erforderlich.

3. Nach Art. 5 Abs. 1 der Richtlinie 2001/83 darf ein Mitgliedstaat ein Arzneimittel nur in den Fällen von den Bestimmungen dieser Richtlinie ausnehmen, in denen der Arzt nach einer tatsächlichen Untersuchung seiner einzelnen Patienten und aufgrund rein therapeutischer Erwägungen der Ansicht ist, dass die Behandlung mit diesem Arzneimittel erforderlich ist, um den therapeutischen Bedürfnissen dieser Patienten, denen nicht durch ein nach dieser Richtlinie genehmigtes und auf dem nationalen Markt verfügbares Arzneimittel Rechnung getragen werden kann, gerecht zu werden. Art. 5 Abs. 1 der Richtlinie 2001/83 steht daher dem entgegen, dass sich ein Mitgliedstaat aus rein finanziellen Gründen auf die in dieser Bestimmung vorgesehene Befugnis beruft.
4. Die Bestimmungen der Verordnung Nr. 726/2004 stehen nationalen Rechtsvorschriften nicht entgegen, die einer nationalen Behörde die Befugnis einräumen, Entscheidungen auf dem Gebiet der Arzneimittelsicherheit zu erlassen, die die Anwendung von Arzneimitteln für Anwendungsgebiete, die nicht von ihrer Verkehrsgenehmigung erfasst sind, betreffen.