BUNDESVERWALTUNGSGERICHT

IM NAMEN DES VOLKES

URTEIL

BVerwG 3 C 28.02
OVG 5 B 6.99

In der Verwaltungsstreitsache

hat der 3. Senat des Bundesverwaltungsgerichts
am 16. Oktober 2003
durch den Vorsitzenden Richter am Bundesverwaltungsgericht
Prof. Dr. D r i e h a u s sowie die Richter am Bundesverwaltungsgericht
van S c h e w i c k , Dr. B o r g s - M a c i e j e w s k i , L i e b l e r
und Prof. Dr. R e n n e r t

ohne mündliche Verhandlung für Recht erkannt:

Die Revision der Klägerin gegen das Urteil des Oberverwaltungsgerichts Berlin vom 12. Juli 2001 wird zurückgewiesen.

Die Klägerin trägt die Kosten des Revisionsverfahrens.

G r ü n d e :

I.

Die Beteiligten streiten über die Zulassung eines Arzneimittels, das mehr als einen arzneilich wirksamen Bestandteil enthält (sog. Kombinationspräparat).

Das klagende Pharmaunternehmen verfügt seit 1984 über die Zulassung für das Arzneimittel Migränerton-Kapseln, das in der Einzeldosis 500 mg Paracetamol und 5 mg Metoclopramid als arzneilich wirksame Bestandteile enthält und zur oralen Anwendung bestimmt ist. Die Zulassung ist regelmäßig verlängert worden. Im Jahre 1989 beantragte die Klägerin die Zulassung des Arzneimittels Migränerton (Zäpfchen), einer fixen Kombination aus den Wirkstoffen Paracetamol (1 000 mg) und Metoclopramid (20 mg) zur "Anfallsbehandlung der Migräne und des vasomotorischen Kopfschmerzes, besonders bei Neigung zu Schwindel, Übelkeit, Erbrechen". Zur Begründung der Kombination gab sie an, häufig sei die Resorption von Arzneimitteln - insbesondere von Paracetamol - bei Migränepatienten durch verminderte Motilität des Magens herabgesetzt und diese Minderresorption könne durch die Gabe von Metoclopramid wieder auf ein normales Maß zurückgeführt werden. Zur Dokumentation reichte sie u.a. eine Bioverfügbarkeitsstudie, zwei "Pilotstudien" und die biometrische Auswertung einer Doppelblindstudie ein. Im Übrigen nahm sie auf die ihr bereits erteilte Zulassung für Migränerton-Kapseln, die vorliegenden Monographien zu den Einzelstoffen Paracetamol und Metoclopramid und anderes wissenschaftliches Erkenntnismaterial Bezug.

Mit Bescheid vom 18. Mai 1992 versagte das Bundesgesundheitsamt (BGA) die Zulassung mit der Begründung, das Arzneimittel sei nicht nach dem derzeit gesicherten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse ausreichend geprüft worden. Es fehle

eine ausreichende Begründung dafür, dass jeder arzneilich wirksame Bestandteil einen Beitrag zur positiven Beurteilung des Arzneimittels leiste. Weder in den von der Antragstellerin vorgenommenen Untersuchungen noch in den zitierten Studien habe eine deutliche und statistisch signifikante Beeinflussung der Begleitsymptomatik bei Migräneanfällen durch Metoclopramid in der rektalen Darreichungsform erzielt werden können. Auch ein schnellerer Eintritt der analgetischen Wirkung habe statistisch nicht gesichert werden können. Zwar sehe die Monographie die resorptionsfördernde Eigenschaft von Metoclopramid als erwiesen an, dies gelte aber nur für die orale Anwendung.

Zur Begründung ihres Widerspruchs trug die Klägerin vor, auch wenn die Ergebnisse der vorgelegten klinischen Studie keine statistische Signifikanz der Überlegenheit gegenüber einer Monotherapie mit Paracetamol erreichten, belegten sie dennoch die Tendenz eines schnelleren Wirkungseintritts. Der Vorteil einer Kombination von Paracetamol und Metoclopramid sei in der Wissenschaft unstreitig und im Übrigen auch vom BGA durch Zulassungen anerkannt. Die Monographien für die beiden Substanzen unterschieden nicht zwischen oraler und rektaler Darreichungsform. Die fixe Kombination sei aus Gründen der Befolgung der ärztlichen Therapieanordnung ("Compliance") gegenüber den Monopräparaten vorteilhaft. Das Risiko einer ggf. überflüssigen Metoclopramid-Medikation sei vernachlässigbar klein gegenüber dem Nutzen in der Mehrzahl der Fälle, in denen gastrointestinale Begleiterscheinungen eine Rolle spielten.

Mit Bescheid vom 22. April 1994 wies das BGA den Widerspruch zurück. Zur Begründung ihrer daraufhin erhobenen Klage hat die Klägerin vorgetragen, bei ihrem Arzneimittel handele es sich um eine bekannte Kombination bekannter Wirkstoffe, bei der zur Begründung der Wirksamkeit und des Beitrags der Bestandteile zur positiven Beurteilung des Arzneimittels auf anderes wissenschaftliches Erkenntnismaterial Bezug genommen werden könne. Bezüglich des Beitrags jedes Bestandteils zur positiven Beurteilung des Arzneimittels bedürfe es keines Nachweises, sondern nur der "ausreichenden Begründung". Erforderlich sei lediglich die Darlegung der Plausibilität der Kombination. Hierfür sei die vorgelegte klinische Studie ausreichend. Eine zusätzliche Studie mit größerer Fallzahl sei unnötig und auch ethisch nicht vertretbar, weil lediglich die bereits allgemein bekannten Ergebnisse zu erwarten seien. Eine

Trendumkehr bei höherer Fallzahl sei nicht zu erwarten. Nach der von ihr eingereichten gutachterlichen Stellungnahme der Professoren R. und L. vom 12. März 1998 könne aufgrund der erreichten Plasmaspiegel der Wirkstoffe auf eine vergleichbar gute Wirkung wie nach oraler Gabe geschlossen werden; es sei auch kein Unterschied zwischen der zeitgleichen Gabe der beiden Einzelsubstanzen und der fixen Kombination zu erkennen.

Die Beklagte hat an ihrer Auffassung festgehalten, dass die Klägerin eine klinische Studie mit größerer Fallzahl durchführen müsse. Der von der Klägerin aus ihrer Studie abgelesene Trend eines beschleunigten Wirkungseintritts besage noch nichts; bei hinreichender Fallzahl könne ebenso gut ein gegenteiliges Ergebnis eintreten.

Das Verwaltungsgericht hat die Klage durch Urteil ohne Datum, zugestellt am 29./30. Juni 1998, abgewiesen.

Im Berufungsverfahren hat die Klägerin die Indikation, für die die Zulassung beantragt wird, hilfsweise geändert in "Kopfschmerzen mit Schwindel, Übelkeit und Erbrechen bei Migräneanfall" bzw. "Kopfschmerzen mit Schwindel, Übelkeit und Erbrechen bei Migräneanalfall, wenn Schmerzmittel allein nicht ausreichen".

Das Oberverwaltungsgericht hat die Berufung durch Urteil vom 12. Juli 2001 zurückgewiesen. Dazu hat es ausgeführt, der in erster Linie beantragten Zulassung "zur Anfallsbehandlung der Migräne und des vasomotorischen Kopfschmerzes, besonders bei Neigung zu Schwindel, Übelkeit, Erbrechen" stehe der Versagungsgrund des § 25 Abs. 2 Nr. 5 a AMG entgegen. Die Klägerin habe nicht ausreichend zu begründen vermocht, dass der Wirkstoff Metoclopramid in der rektalen Darreichungsform einen Beitrag zur positiven Beurteilung des Arzneimittels mit dem gewählten Dosierungsverhältnis für das angegebene Anwendungsgebiet leiste.

Der Versagungsgrund des § 25 Abs. 2 Nr. 5 a AMG diene der Sicherstellung des Hauptzwecks des Arzneimittelgesetzes, im Interesse einer ordnungsgemäßen Arzneimittelversorgung für die Sicherheit im Verkehr mit Arzneimitteln, insbesondere für Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der Arzneimittel zu sorgen. Die gesetzlich vorgeschriebene Prüfung, ob jeder Bestandteil des Kombinationspräparates ei-

nen Beitrag zur positiven Beurteilung des Arzneimittels leiste, stelle sich als besonderer Teil der allgemeinen Prüfung des Arzneimittels auf Wirksamkeit und Unbedenklichkeit dar. In dieser Auslegung stehe § 25 Abs. 2 Nr. 5 a AMG mit Gemeinschaftsrecht in Einklang.

Der Beitrag von Metoclopramid zur positiven Beurteilung des Arzneimittels sei nicht ausreichend begründet. Maßgeblich seien insoweit die vom Antragsteller vorzulegenden Unterlagen. Es könne kein Nachweis im Sinne eines wissenschaftlichen Beweises verlangt werden; vielmehr genüge eine Wahrscheinlichkeitsaussage, die in objektivierbarer Weise auf ihre Richtigkeit überprüfbar sein müsse. Nach dem Urteil des Bundesverwaltungsgerichts vom 14. Oktober 1993 - BVerwG 3 C 21.91 - BVerwGE 94, 215 sei die Begründung unzureichend oder nicht ausreichend, wenn die vorgelegten Unterlagen nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse den geforderten Schluss nicht zuließen; das sei der Fall, wenn die Unterlagen unschlüssig, unvollständig oder inhaltlich unrichtig seien. Entgegen der Auffassung der Klägerin gelte gegenüber dieser zu § 25 Abs. 2 Nr. 4 AMG gemachten Aussage für § 25 Abs. 2 Nr. 5 a AMG kein erleichterter Begründungsmaßstab.

Die von der Klägerin vorgelegten Unterlagen ließen den erforderlichen Schluss auf einen positiven Beitrag von Metoclopramid nicht zu. Eine klinische Prüfung des Arzneimittels nach § 22 Abs. 2 Nr. 3 AMG habe die Klägerin nicht vorgenommen. Die von ihr vorgelegten Studien entsprächen nicht dem gesicherten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse im hier maßgeblichen Zeitpunk der Entscheidung des Berufungsgerichts. Die Klägerin sei zwar berechtigt gewesen, anstelle einer klinischen Studie anderes wissenschaftliches Erkenntnismaterial vorzulegen. Es handele sich um eine neue Kombination bekannter Bestandteile, weil die Verbindung von Paracetamol und Metoclopramid in dem gewählten Mengenverhältnis und in der rektalen Darreichungsform bisher nicht bekannt sei. Die Erkenntnisse, die für die orale Darreichungsform von Metoclopramid bestünden, ließen sich auf die rektale Anwendung nicht übertragen.

Die von der Klägerin neben dem beschleunigten Wirkungseintritt in Anspruch genommene antiemetische Wirkung (Bekämpfung von Übelkeit und Erbrechen) sei als positiver Beitrag der Metoclopramid im Kombinationspräparat nicht ausreichend be-

gründet. Die Zweifel der Beklagten seien berechtigt, ob Metoclopramid in der rektalen Darreichungsform bei rechtzeitiger Gabe vom Paracetamol noch einen Beitrag zur Anfallsbehandlung der Migräne und des vasomotorischen Kopfschmerzes besonders bei Neigung zu Schwindel, Übelkeit, Erbrechen zu leisten vermöge.

Auch mit den Hilfsanträgen könne die Klage keinen Erfolg haben. Die Klägerin habe keine Begründung dafür gegeben, warum sie bei den Zäpfchen ein anderes Mengenverhältnis von Paracetamol und Metoclopramid (100 : 2) als bei den Kapseln (100 : 1) gewählt habe. Nach den Monographien betrage die Tageshöchstdosis für Paracetamol 4 000 mg und die Tageshöchstdosis für Metoclopramid 40 mg. Bei der von der Klägerin zur Zulassung gestellten Tagesdosis von drei Zäpfchen überschreite der Anteil an Metoclopramid die dafür vorgeschriebene Tageshöchstdosis bereits um 50 %. Eine Ausschöpfung der Tageshöchstdosis von Paracetamol durch Einnahme von vier Zäpfchen führe bereits zu einer 100 %igen Überschreitung der Dosis für Metoclopramid. Bei Einhaltung der Tagesdosis für Metoclopramid durch Einnahme von nur zwei Zäpfchen liege es nahe, dass das Paracetamol unterdosiert und daher nicht ausreichend wirksam sei. Dieser Fall könne insbesondere bei Auftreten mehrerer Migräneanfälle an einem Tag eintreten.

Da weder eine klinische Studie noch anderes wissenschaftliches Erkenntnismaterial den Schluss auf eine ausreichende Begründung für den Beitrag des Metoclopramid zur positiven Beurteilung des Arzneimittels nach Indikation, Darreichungsform und Dosierung zulasse, sei das Arzneimittel nicht nach dem jeweils gesicherten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse ausreichend geprüft worden, so dass der Zulassung auch § 25 Abs. 2 Nr. 2 AMG entgegenstehe.

Gegen dieses Urteil richtet sich die vom erkennenden Senat zugelassene Revision der Klägerin. Sie rügt die Verletzung materiellen und formellen Rechts.

In erster Linie macht die Klägerin geltend, das Berufungsgericht habe § 25 Abs. 2 Nr. 5 a AMG fehlerhaft ausgelegt. Dort werde nur eine "ausreichende Begründung" für den positiven Beitrag jedes Bestandteils eines Kombinationspräparats verlangt. Nach Wortsinn und systematischem Zusammenhang bedeute dies die Notwendigkeit einer plausiblen Darlegung. Von einem Nachweis, wie ihn das Berufungsgericht und

die Beklagte verlangten, sei im Gesetz keine Rede. Dass das Gesetz diese Be-griffe genau unterscheide, ergebe sich aus § 25 Abs. 2 Satz 3 AMG, wo im Zusammenhang mit der fehlenden Wirksamkeit des (Gesamt-)Arzneimittels ausdrücklich ein Nachweis durch den Antragsteller gefordert werde. Durch diese Regelung, die durch das 5. Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes (5. AMG-ÄndG) vom 9. August 1994 (BGBl I S. 2071) in das Arzneimittelgesetz eingefügt wurde, sei auch der argumentative Hintergrund des Urteils des Bundesverwaltungsgerichts vom 14. Dezember 1993 entfallen.

Dem Erfordernis einer plausiblen Darlegung des positiven Beitrags beider Bestandteile von Migränerton-Zäpfchen habe die Klägerin genügt. Es handele sich um zwei bekannte Wirkstoffe, die anerkanntermaßen sowohl oral als auch rektal die typischen Symptome eines Migräneanfalls, nämlich Kopfschmerzen und Übelkeit, linderten. Das werde durch die vorgelegten wissenschaftlichen Arbeiten bestätigt.

Die Tatsache, dass bei einer Gabe von drei Zäpfchen die Tageshöchstdosis für Metoclopramid überschritten werde, rechtfertige die Ablehnung der Zulassung nach § 25 Abs. 2 Nr. 5 a AMG nicht. Es sei nicht dargetan, dass das Metoclopramid in dieser Dosierung die Symptome Übelkeit und Erbrechen nicht (mehr) lindere. Die Einzeldosierung von 20 mg Metoclopramid sei ohnehin nach den vorliegenden wissenschaftlichen Erkenntnissen, insbesondere nach der von der Beklagten selbst herausgegebenen Muster-Fachinformation nicht zu beanstanden.

Die Abweisung der Klage wegen Überschreitung der Tageshöchstdosis an Me-toclopramid bei Verabreichung von drei Zäpfchen sei auch verfahrensfehlerhaft und verletze § 113 Abs. 5 VwGO. Danach hätte das Berufungsgericht das Arzneimittel mit einer Dosierung von zwei Zäpfchen pro Tag zulassen müssen, weil jedenfalls in diesem Umfang ein teilweiser Zulassungsanspruch bestehe.

Die auf § 25 Abs. 2 Nr. 5 a AMG gestützte Ablehnung sei auch deshalb rechtswidrig, weil diese Vorschrift ihrerseits mit Gemeinschaftsrecht nicht zu vereinbaren sei. Nach Art. 26 der an die Stelle der Richtlinie 65/65/EWG getretenen Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftscodexes für Humanarzneimittel (ABl Nr. L 311/67) gebe es nur

drei Gründe, die Genehmigung für das Inverkehrbringen zu versagen: Das Arzneimittel sei bei bestimmungsgemäßem Gebrauch schädlich, seine therapeutische Wirksamkeit fehle oder sei vom Antragsteller unzureichend begründet oder das Arzneimittel weise nach Art und Menge nicht die angegebene Zusammensetzung auf. Daneben komme eine Versagung nach Art. 26 Abs. 2 der Richtlinie in Betracht, wenn die Angaben und Unterlagen zur Stützung des Antrags nicht den Bestimmungen der Art. 8 und 10 Abs. 1 entsprächen. Nach Art. 126 Abs. 1 der Richtlinie seien die genannten Versagungsgründe abschließend. Der Versagungsgrund des § 25 Abs. 2 Nr. 5 a AMG decke sich aber mit keinem der in der Richtlinie genannten Versagungsgründe. Die Richtlinie lasse die Ablehnung bei fehlender Wirksamkeit des Arzneimittels insgesamt oder deren unzureichender Begründung zu. Eine unzureichende Begründung im Hinblick auf die positiven Beiträge eines einzelnen Bestandteils kenne sie dagegen nicht.

Die Versagung könne auch nicht auf das Fehlen einer ausreichenden Prüfung nach § 25 Abs. 2 Nr. 2 AMG gestützt werden. Bei einer Gesamtschau aller vorgelegten wissenschaftlichen Erkenntnisse sei die vom Berufungsgericht für nötig gehaltene Vorlage einer klinischen Untersuchung nicht erforderlich. Es handele sich um eine bekannte Kombination bekannter Wirkstoffe, die unter § 22 Abs. 3 Nr. 1 AMG falle. Selbst wenn man aber mit der Beklagten von einer neuen Kombination bekannter Bestandteile ausgehe, seien Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels aufgrund der vorgelegten Unterlagen bestimmbar. Dies ergebe sich insbesondere aus dem Gutachten von R./L., in dem bestätigt werde, dass Metoclopramid auch in der rektalen Darreichungsform neben dem schmerzlindernden Paracetamol seine antiemetische Wirkung entfalte. Über diese gutachterliche Aussage hätte sich das Berufungsgericht nicht hinwegsetzen dürfen, ohne sich sachverständiger Hilfe zu bedienen. Darin liege ein Verstoß gegen den Überzeugungsgrundsatz des § 108 Abs. 1 Satz 1 VwGO und gegen den Untersuchungsgrundsatz des § 86 Abs. 1 VwGO.

Die Beklagte hält das angefochtene Urteil für zutreffend. Dazu wiederholt und vertieft sie ihr früheres Vorbringen. Sie tritt insbesondere dem Vorwurf entgegen, das Berufungsgericht hätte das Arzneimittel mit einer Tagesdosis von zwei Zäpfchen zulassen müssen. Einer solchen Beschränkung der Kombination stehe aus medizinischer

Sicht entgegen, dass dann offenkundig die Kopfschmerzen nicht hinreichend behandelt werden könnten und dementsprechend der Indikationsanspruch nicht erfüllt werden könne.

Die Beteiligten haben auf mündliche Verhandlung verzichtet.

II.

Die Revision ist unbegründet. Die Entscheidung des Berufungsgerichts, die Klägerin habe keinen Anspruch auf die begehrte Arzneimittelzulassung, verletzt kein Bundesrecht (§ 137 Abs. 1 VwGO).

1. Nach § 25 Abs. 2 Satz 1 AMG hat die Klägerin einen Anspruch auf Zulassung, wenn kein gesetzlicher Versagungsgrund vorliegt. Das Berufungsgericht sieht einen solchen Versagungsgrund in § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 5 a AMG. Danach ist die Zulassung zu versagen, wenn bei einem Arzneimittel, das mehr als einen arzneilich wirksamen Bestandteil enthält, eine ausreichende Begründung fehlt, dass jeder arzneilich wirksame Bestandteil einen Beitrag zur positiven Beurteilung des Arzneimittels leistet, wobei die Besonderheiten der jeweiligen Arzneimittel in einer risikogestuften Bewertung zu berücksichtigen sind.

Keine Schwierigkeiten bereitet bei der Auslegung dieser Norm das Merkmal des Beitrags zur positiven Beurteilung des Arzneimittels, das jeder arzneilich wirksame Bestandteil zu leisten hat. In der Begründung des Gesetzentwurfs zur korrespondierenden Bestimmung des § 22 Abs. 3 a AMG, die dem Antragsteller die Begründung des positiven Beitrags aufgibt, heißt es dazu, der Beitrag könne insbesondere darin bestehen, dass der arzneilich wirksame Bestandteil zur Wirksamkeit des Präparates in der vorgegebenen Indikation beiträgt oder unerwünschten Effekten entgegenwirkt (vgl. BTDrucks 10/5112 S. 17). In der Literatur wird dazu ergänzend angemerkt, dies setze nicht voraus, dass jeder arzneilich wirksame Bestandteil für sich allein genommen bei gegebener Indikation wirksam ist. Als ein positiver Beitrag sei vielmehr bereits anzusehen, wenn der Wirkungseintritt, soweit therapeutisch erwünscht, früher erreicht, verstärkt, verlängert oder der erstrebte Heilerfolg mit geringerer Menge der Wirksubstanz erreicht wird (vgl. Kloesel/Cyran, AMG, § 22 Bem. 56 e). Davon geht

auch das Berufungsgericht in Übereinstimmung mit der allgemeinen Meinung in Rechtsprechung und Literatur aus.

Umstritten ist hingegen die Frage, was unter dem "Fehlen einer ausreichenden Begründung" für den von jedem arzneilich wirksamen Bestandteil zu leistenden positiven Beitrag zu verstehen ist. Das Berufungsgericht übernimmt insoweit die Definition, die der erkennende Senat in zwei Entscheidungen vom 14. Oktober 1993 (BVerwG 3 C 21.91 - BVerwGE 94, 215 und BVerwG 3 C 46.91 - PharmaR 1994 S. 380) für das Merkmal der unzureichenden Begründung der therapeutischen Wirksamkeit in § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 4 AMG gegeben hat. Danach ist die therapeutische Wirksamkeit unzureichend begründet, wenn die vom Antragsteller eingereichten Unterlagen nach dem jeweils gesicherten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis den geforderten Schluss auf die therapeutische Wirksamkeit nicht zulassen, wenn sie sachlich unvollständig sind - etwa zu bestimmten Forschungsergebnissen oder klinischen Erprobungen keine Stellung nehmen, die gegen die therapeutische Wirksamkeit sprechen - oder wenn sie schließlich inhaltlich unrichtig sind. Die der Behörde obliegende Darlegung der unzureichenden Begründung geschieht danach dadurch, dass das Bundesinstitut die fehlende oder die fehlerhafte Schlussfolgerung in der Begründung des Antragstellers aufzeigt, das Forschungsergebnis benennt, zu dem sich der Antragsteller nicht geäußert hat, oder die inhaltliche Unrichtigkeit einer - wesentlichen - Unterlage nachweist (BVerwGE 94, 215 <218 f.>). Demgegenüber meint die Klägerin unter Berufung auf Kloesel/Cyran (AMG § 25 Bem. 60 c), es reiche die plausible Darlegung eines positiven Beitrags. Einen Nachweis verlange das Gesetz in § 25 Abs. 2 Satz 3 AMG nur für die therapeutische Wirksamkeit des Arzneimittels insgesamt, die Gegenstand der Regelung in § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 4 AMG sei. Das Fehlen einer entsprechenden Bestimmung für den positiven Beitrag jedes arzneilich wirksamen Bestandteils in Kombipräparaten zeige, dass dort nur eine Darlegung gefordert werde.

Die Auffassung des Berufungsgerichts ist zutreffend. Das ergibt sich aus folgenden Überlegungen:

Einerseits ist es richtig, dass § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 5 a AMG nur eine Begründung und keinen Nachweis verlangt. Außerdem ist der Zusatz "ausreichende" bewusst

gewählt worden, um die Schwelle für die Begründbarkeit nicht zu hoch zu setzen (vgl. BTDrucks 12/5226 S. 33).

Andererseits ist nicht zu übersehen, dass die Begründung, sei es der therapeutischen Wirksamkeit, sei es des positiven Beitrags jedes Bestandteils eines Kombipräparates, notwendigerweise die dem Zulassungsantrag beizufügenden Unterlagen einbezieht und auf ihnen aufbaut. Nach § 25 Abs. 5 AMG ist die Zulassung aufgrund der Prüfung der eingereichten Unterlagen und auf der Grundlage der Sachverständigengutachten zu erteilen. Die Unterlagen spielen mithin für die Entscheidung eine zentrale Rolle. Es ist auch undenkbar, dass eine unbelegte Behauptung des Antragstellers zur Erfüllung der Voraussetzungen des § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 5 a AMG genügen sollte, wie es die Klägerin mit dem Hinweis auf den Unterschied zwischen der Begründung der Klage und dem Beweis der streitigen Tatsachen zu suggerieren sucht.

Entscheidend sind vor diesem Hintergrund die beiden folgenden vom Berufungsgericht angeführten Gesichtspunkte. Zum einen besteht sprachlich in der Tat kein gravierender Unterschied zwischen einer unzureichenden Begründung und dem Fehlen einer ausreichenden Begründung. Zum anderen ist § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 5 a AMG eine spezielle Ausprägung der Versagungsgründe der fehlenden oder unzureichend begründeten therapeutischen Wirksamkeit (§ 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 4 AMG) und des Verdachts einer schädlichen Wirkung des Arzneimittels (§ 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 5 AMG) für Kombinationspräparate. Bei der Einfügung des mit § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 5 a AMG korrespondierenden § 22 Abs. 3 a AMG war es das Anliegen des Gesetzgebers, mit der Begründungspflicht solle die Stoffkombination in Bezug auf Wirksamkeit und Unbedenklichkeit gerechtfertigt werden (vgl. BTDrucks 10/5112 S. 17). Begründet wurde die Notwendigkeit einer solchen Rechtfertigung damit, dass jeder in ein Arzneimittel aufgenommene Wirkstoff tendenziell die Gefahr zusätzlicher unerwünschter Wirkungen erhöhe. Deshalb sei unter dem Gesichtspunkt der Arzneimittelsicherheit zu fordern, dass dieser potenziellen Gefahrerhöhung ein positiver Beitrag gegenüberstehe, den jeder arzneilich wirksame Bestandteil zur Beurteilung des Arzneimittels leiste (BTDrucks 10/5112 a.a.O.). Unter dem Gesichtspunkt der Arzneimittelsicherheit erscheint die Parallelität des Begründungserfordernisses für die therapeutische Wirksamkeit und den spezifischen Beitrag eines Bestandteils in

einem Kombipräparat einleuchtend. Die therapeutische Wirksamkeit ist ein wesentlicher Bestandteil der Arzneimittelsicherheit. Soll in einem Kombinationspräparat mit verschiedenen Wirkstoffen unterschiedlichen Symptomen einer Krankheit begegnet werden, so stellt sich die Frage der therapeutischen Wirksamkeit für jeden dieser Bestandteile nicht anders als bei einem Monopräparat. Bei einem Arzneimittel, das bei Erkältungskrankheiten mit zwei verschiedenen Wirkstoffen gleichzeitig Husten und Schnupfen bekämpfen soll, muss verlangt werden, dass jeder dieser Wirkstoffe seine Aufgabe erfüllt. Es liegt nahe, diese Forderung bereits in § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 4 AMG enthalten zu sehen. Jedenfalls kann nicht angenommen werden, dass der nach seinem systematischen Standort die Regelungen in § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 4 und 5 AMG für Kombipräparate verbindende § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 5 a AMG insoweit für den Beitrag eines Bestandteils eine geringere Begründungsanforderung stellt als die Ausgangsnorm.

Hiernach erscheint es gerechtfertigt, den Begriff des Fehlens einer ausreichenden Begründung in § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 5 a AMG genauso zu definieren wie den der unzureichenden Begründung in § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 4 AMG. Dem steht auch nicht entgegen, dass der Gesetzgeber nach Ergehen der beiden Urteile vom 14. Oktober 1993 den Versagungsgrund der ersten Alternative des § 25 Abs. 1 Nr. 4 AMG (Fehlen der therapeutischen Wirksamkeit) dadurch wesentlich verändert hat, dass er in § 25 Abs. 2 Satz 3 AMG die Beweislast für das Vorhandensein der therapeutischen Wirksamkeit durch das 5. Änderungsgesetz zum AMG vom 9. August 1994 (BGBl I S. 2071) dem Antragsteller auferlegt hat. Die Bundesregierung hatte dieser vom Bundesrat vorgeschlagenen Änderung widersprochen, weil sie im Hinblick auf die beiden genannten Entscheidungen des Bundesverwaltungsgerichts überflüssig sei (BTDrucks 12/6480 S. 28 <35>). Abgesehen davon hat die Änderung des § 25 Abs. 2 Satz 3 AMG ausschließlich die erste Alternative des § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 4 AMG im Blick. Die hier interessierende zweite Alternative der unzureichenden Begründung der therapeutischen Wirksamkeit ist von dieser Änderung unberührt geblieben.

Eine ausreichende Begründung für den positiven Beitrag jedes Bestandteils eines Kombinationspräparats fehlt hiernach, wenn die vom Antragsteller eingereichten Unterlagen nach dem jeweils gesicherten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse

den geforderten Schluss nicht zulassen, wenn sie sachlich unvollständig oder wenn sie schließlich inhaltlich unrichtig sind.

2. Die Klägerin ist der Ansicht, die Regelung des § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 5 a AMG sei mit Gemeinschaftsrecht nicht vereinbar. Sie verweist darauf, dass in Art. 26 Abs. 1 der Richtlinie 2001/83/EG nur drei materielle Versagungsgründe für die Genehmigung des Inverkehrbringens eines Arzneimittels aufgeführt sind und dass diese Aufzählung nach Art. 126 der Richtlinie abschließend ist. Sie meint, der Versagungsgrund der nicht ausreichenden Begründung, dass jeder arzneilich wirksame Bestandteil eines Kombinationspräparats einen Beitrag zur positiven Beurteilung leiste, lasse sich keinem dieser drei Versagungsgründe zuordnen.

Daran ist richtig, dass § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 5 a AMG nicht allein einem der drei genannten gemeinschaftsrechtlichen Versagungsgründe zugeordnet werden kann. Diese gehen dahin, dass das Arzneimittel bei bestimmungsgemäßem Gebrauch schädlich ist (a) oder dass seine therapeutische Wirksamkeit fehlt oder vom Antragsteller unzureichend begründet ist (b) oder dass das Arzneimittel nicht die angegebene Zusammensetzung nach Art und Menge aufweist (c). Jedoch verknüpft die Regelung, wie bereits ausgeführt wurde, für den speziellen Fall der Kombinationspräparate den Versagungsgrund der Schädlichkeit und den der fehlenden oder unzureichend begründeten therapeutischen Wirksamkeit. Im Hinblick auf die erhöhten Risiken von Kombinationspräparaten, die auch in der sinnlosen Beigabe arzneilich wirksamer Stoffe bestehen können, verlangt sie die Rechtfertigung der konkreten Kombination nach Unbedenklichkeit und Wirksamkeit. Dies wird besonders deutlich im letzten Halbsatz der Bestimmung, der vorschreibt, dass die Besonderheiten der jeweiligen Arzneimittel in einer risikogestuften Bewertung zu berücksichtigen sind. Das erforderliche Gewicht des positiven Beitrags jedes beteiligten Wirkstoffs hängt mithin vom Maß der vom Präparat insgesamt und seinen Bestandteilen ausgehenden Risiken ab.

Die drei Versagungsgründe des Art. 26 Abs. 1 der Arzneimittelrichtlinie stehen zwar in dieser Bestimmung alternativ nebeneinander. Die siebte Begründungserwägung der Richtlinie stellt aber ausdrücklich fest, dass die Begriffe Schädlichkeit und therapeutische Wirksamkeit nur in ihrer wechselseitigen Beziehung geprüft werden kön-

nen und nur eine relative Bedeutung haben, die nach Maßgabe des Standes der Wissenschaft und unter Berücksichtigung der Zweckbestimmung des Arzneimittels beurteilt wird. Aus den Angaben und Unterlagen, die dem Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen beizufügen sind, muss danach hervorgehen, dass die Wirksamkeit höher zu bewerten ist als die potentiellen Risiken. Das zeigt, dass die Richtlinie genau die Verknüpfung der Kriterien Schädlichkeit und Wirksamkeit verlangt, wie sie § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 5 a AMG für den konkreten Fall der Kombinationspräparate vorschreibt. Bestätigt wird dies durch die formalen Anforderungen, die Anhang 1 der Richtlinie an die für ein Kombinationspräparat beizubringenden Unterlagen stellt. In Teil 4 "Klinische Unterlagen" wird unter C 6 verlangt, dass Angaben über neue Stoffkombinationen den für ein neues Arzneimittel geforderten Angaben entsprechen, wobei die Stoffkombinationen in Bezug auf Wirksamkeit und Unbedenklichkeit zu rechtfertigen sind. In der Neufassung dieses Anhangs durch die Richtlinie 2003/63/EG der Kommission vom 25. Juni 2003 (ABl Nr. L 159/46) wird diese Forderung unter 5.2 h mit der Formulierung aufrechterhalten, dass Angaben über neue Stoffkombinationen den für ein neues Arzneimittel vorgeschriebenen Angaben entsprechen und die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit dieser Kombination belegen müssen. Dies lässt sich nicht allein als formale Anforderung abtun, die allenfalls eine Versagung der Genehmigung nach Art. 26 Abs. 2 AMG rechtfertigen würde. Die verlangte Rechtfertigung in Bezug auf Wirksamkeit und Unbedenklichkeit bzw. die Belegung dieser beiden Zulassungskriterien ist vielmehr die Grundlage für die materielle Entscheidung nach Art. 26 Abs. 1 der Richtlinie. Die Bestimmung zeigt darüber hinaus, dass auch das Gemeinschaftsrecht die Zusammenfassung mehrerer Wirkstoffe zu einem Kombinationspräparat in besonderem Maße für rechtfertigungsbedürftig hält.

Unter diesen Umständen besteht kein Widerspruch zwischen § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 5 a AMG und dem Gemeinschaftsrecht.

3. Das Berufungsgericht hat die oben wiedergegebene Definition des Fehlens einer ausreichenden Begründung für den positiven Beitrag jedes arzneilich wirksamen Bestandteils im konkreten Fall rechtsfehlerfrei angewandt. Das Berufungsgericht verneint eine ausreichende Begründung, weil die von der Klägerin vorgelegten Unterlagen den erforderlichen Schluss auf einen positiven Beitrag jeweils eines Kombinati-

onsanteils nicht zulassen. Es verneint also die Schlüssigkeit der Begründung. Dies ist eine der in den Urteilen des Senats vom 14. Oktober 1993 aufgezeigten Möglichkeiten, wie das Bundesinstitut die unzureichende Begründung darlegen kann.

Die Klägerin meint, das Berufungsgericht hätte einen gegenüber § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 4 AMG herabgesetzten Begründungsmaßstab anlegen müssen. Dem ist nicht zu folgen. Das Erfordernis der therapeutischen Wirksamkeit hat bei einem Kombinationsarzneimittel für jeden arzneilich wirksamen Bestandteil dasselbe Gewicht wie bei einem Monopräparat. Auch bei einem Kombinationsarzneimittel müssen die Bürger davor geschützt werden, arzneilich wirksame Bestandteile ohne therapeutischen Sinn verabreicht zu bekommen. Soll der betreffende Bestandteil ein bestimmtes Krankheitselement bekämpfen, so führt seine Unwirksamkeit gegebenenfalls dazu, dass der Erkrankte an der Einnahme eines wirksamen Präparates gehindert wird. Aber auch wenn der zusätzliche Bestandteil nur die Wirksamkeit des anderen Bestandteils beschleunigen oder erhöhen soll, führt seine Unwirksamkeit dazu, dass der Erkrankte ohne Not arzneilich wirksame Bestandteile aufnimmt, die sich auf seine körperliche Verfassung auswirken.

4. Ob das Berufungsgericht zu Recht angenommen hat, die vorgelegten Unterlagen trügen den Schluss auf einen positiven Beitrag von Metoclopramid zu dem streitigen Kombinationsarzneimittel nicht, ist eine Frage der Tatsachenfeststellung. Diese bindet das Revisionsgericht, soweit keine Verfahrensrügen erhoben sind. Die von der Klägerin erhobenen Verfahrensrügen bleiben ohne Erfolg.

4.1 Die Klägerin beanstandet, dass das Berufungsgericht die antiemetische Wirkung des Metoclopramid in der Zäpfchenversion von Migränerton ohne hinreichende Grundlage und unter Übergehung vorgelegter Erkenntnismittel verneint habe. In der Tat konzentriert sich das Berufungsgericht im Wesentlichen auf die Feststellung, dass das Metoclopramid bei rektaler Verabreichung keinen Einfluss auf die beschleunigte Resorption des Paracetamols habe. Hinsichtlich der daneben in Anspruch genommenen Wirkung des Metoclopramid, Übelkeit und Erbrechen zu bekämpfen, beschränkt sich das Berufungsgericht dagegen auf die Aussage, es teile die Zweifel der Beklagten an der Wirksamkeit dieses Bestandteils, weil es möglich sei, dass schon allein die Gabe von Paracetamol die Begleitsymptome Übelkeit und

Erbrechen bei einem Migräneanfall ausreichend beseitige. Ob diese Aussage dem Grundsatz des § 108 Abs. 1 VwGO entspricht, wonach das Gericht seine Überzeugung aus dem Gesamtergebnis des Verfahrens zu gewinnen hat, mag zweifelhaft sein. In den Verfahrensakten finden sich zahlreiche Belege, dass Migräneanfälle sehr häufig von Übelkeit und Erbrechen gekennzeichnet sind, wobei diese Symptome teilweise sogar ohne einen begleitenden Kopfschmerz auftreten können. Ebenso ergibt sich aus der Monographie für Metoclopramid, wie aus einer Vielzahl anderer Unterlagen, dass auch die rektale Verabreichung von Metoclopramid zur Bekämpfung dieser Symptome geeignet ist. Es kommt hinzu, dass das von der Klägerin im erstinstanzlichen Verfahren vorgelegte Gutachten der Professoren R. und L. die Sinnhaftigkeit der Kombination von Paracetamol und Metoclopramid in Zäpfchenform ausdrücklich bejaht hatte. Demgegenüber erscheinen die Zweifel des Bundesinstituts wenig substantiiert.

4.2 Dem braucht hier jedoch nicht weiter nachgegangen zu werden. Das Berufungsurteil stützt sich nämlich zusätzlich darauf, dass das Verhältnis von Paracetamol und Metoclopramid in den Migränerton-Zäpfchen keinen Sinn mache. Bei der Zusammenfassung von 1 000 mg Paracetamol und 20 mg Metoclopramid sei eine sachgerechte Behandlung der verschiedenen Symptome eines Migräneanfalls nicht gewährleistet. Mit der von der Klägerin zur Zulassung gestellten Dosierung von drei Zäpfchen am Tag werde die zulässige Tageshöchstdosis von Metoclopramid, die 40 mg betrage, um 50 % überschritten. Eine Reduzierung auf zwei Zäpfchen pro Tag halte zwar den genannten Tageshöchstwert ein, unterschreite aber um 100 % die Höchstmenge an Paracetamol; dies führe leicht zu einer Untermedikamentierung des Kopfschmerzes.

Diese Begründung für die Nichtzulassung der Migränerton-Zäpfchen erscheint überzeugend. Eine Begründung, warum bei der Zäpfchenform ein anderes Mengenverhältnis der Bestandteile gewählt ist als bei den Migränerton-Kapseln, hat die Klägerin während des gesamten Verfahrens nicht gegeben. Sie macht lediglich geltend, die Tageshöchstdosis von 40 mg Metoclopramid könne nach ärztlicher Anweisung überschritten werden. Dies ist ausweislich der von ihr vorgelegten Muster-Fachinformation für Metoclopramid richtig. Als Fertigarzneimittel mit der von der Klägerin gegebenen Indikation muss das Arzneimittel aber im Regelfall auf die wirksame Be-

kämpfung der angesprochenen Krankheit ausgerichtet sein. Dies ist nicht der Fall, wenn bei der vorgesehenen Dosierung der normale Tageshöchstwert eines Bestandteils überschritten wird.

4.3 Die Klägerin rügt als Verfahrensfehler ferner, dass die Migränerton-Zäpfchen mit einer Dosierung von zwei Zäpfchen pro Tag hätten zugelassen werden müssen. Aus dem Vorstehenden ergibt sich, dass dies nicht richtig ist. Bei der von der Klägerin als Minus gegenüber ihrem Zulassungsantrag angesehenen Zulassung mit einer Tagesdosis von zwei Zäpfchen wäre eine ausreichende Bekämpfung des Kopfschmerzes nicht sichergestellt.

4.4 Zusammenfassend ergibt sich damit, dass die Versagung der Zulassung jedenfalls wegen des nicht nachvollziehbaren Mengenverhältnisses der arzneilich wirksamen Bestandteile gerechtfertigt ist. Selbst wenn daher die Beurteilung der antiemetischen Wirkung des Metoclopramid den Überzeugungsgrundsatz verletzen sollte, bliebe diese die Entscheidung selbständig tragende Begründung davon unberührt. Das angefochtene Urteil beruht daher nicht auf einer Verletzung von Bundesrecht.

Die Kostenentscheidung folgt aus § 154 Abs. 2 VwGO.

Prof. Dr. Driehaus van Schewick Richter am Bundesverwaltungsgericht Dr. Borgs-Maciejewski ist wegen Eintritts in den Ruhestand an der Unterzeichnung verhindert. Prof. Dr. Driehaus

Liebler Prof. Dr. Rennert

B e s c h l u s s

Der Wert des Streitgegenstandes wird für das Revisionsverfahren auf 51 129,20 € festgesetzt.

Prof. Dr. Driehaus van Schewick Liebler

Sachgebiet:	BVerwGE: nein
Gesundheitsverwaltungsrecht - Arzneimittelrecht -	Fachpresse: ja

Rechtsquellen:

AMG § 22 Abs. 2 Nr. 3, § 25 Abs. 2 Satz 1 Nrn. 4, 5, 5 a, Satz 3

Stichworte:

Arzneimittelzulassung; Kombinationspräparate; positiver Beitrag; Beitrag zur positiven Beurteilung des Arzneimittels; Fehlen einer ausreichenden Begründung; therapeutische Wirksamkeit; Unbedenklichkeit; risikogestufte Bewertung.

Leitsätze:

Die nach § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 5 a AMG erforderliche ausreichende Begründung, dass bei einem Kombinationspräparat jeder arzneilich wirksame Bestandteil einen Beitrag zur positiven Beurteilung des Arzneimittels leistet, fehlt, wenn die vom Antragsteller eingereichten Unterlagen nach dem jeweils gesicherten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse den geforderten Schluss nicht zulassen, wenn sie sachlich unvollständig sind oder wenn sie inhaltlich unrichtig sind. Die plausible Darlegung eines positiven Beitrags jedes Bestandteils reicht nicht aus.

Urteil des 3. Senats vom 16. Oktober 2003 - BVerwG 3 C 28.02 -

I. VG Berlin vom 29.06.1998 - Az.: VG 14 A 214/94 -
II. OVG Berlin vom 12.07.2001 - Az.: OVG 5 B 6.99 -