

Sachgebiet:

BVerwGE: ja

Fachpresse: ja

Gesundheitsverwaltungsrecht einschl. des Rechts der Heil- und Heilhilfsberufe und des Krankenhausfinanzierungsrechts sowie des Seuchenrechts

Sachgebietsergänzung:

Arzneimittelrecht

Rechtsquelle/n:

AMG § 4 Abs. 27 und 28, § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 5, § 30 Abs. 1 Satz 2 Nr. 1 und Satz 3, § 31 Abs. 3

Titelzeile:

Verlängerung der Zulassung für ein homöopathisches Arzneimittel

Stichworte:

Arzneimittel; Zulassung; Verlängerung der Zulassung; Versagungsgrund; ungünstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis; therapeutische Wirksamkeit; Fehlen der Wirksamkeit; zweifelhafter therapeutischer Nutzen; schädliche Wirkungen; Anwendungsrisiken; Darlegungs- und Beweislast; *Calotropis gigantea*; Fettleibigkeit; Kommission D; Anwendungsbeobachtung.

Leitsätze:

1. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis ist im Verlängerungsverfahren nicht schon immer dann ungünstig, wenn die therapeutische Wirksamkeit des Arzneimittels zweifelhaft geworden ist. Es bedarf auch in diesem Fall gemäß § 4 Abs. 28 AMG einer Abwägung mit den Risiken seiner Anwendung.
2. Die mit der Anwendung eines möglicherweise nicht wirksamen Arzneimittels verbundene Gefahr, dass die Anwendung eines wirksamen Präparats unterbleibt, stellt ein Risiko im Sinne des § 4 Abs. 27 Buchst. a AMG dar und ist in die Nutzen-Risiko-Abwägung einzustellen.
3. Für den Versagungsgrund der fehlenden therapeutischen Wirksamkeit nach § 31 Abs. 3 Satz 1 i.V.m. § 30 Abs. 1 Satz 2 Nr. 1 und Satz 3 AMG muss die Zulassungsbehörde Tatsachen darlegen, die belegen, dass sich mit dem Arzneimittel keine therapeutischen Ergebnisse erzielen lassen.

Urteil des 3. Senats vom 1. Dezember 2016 - BVerwG 3 C 14.15



- I. VG Köln vom 23. Oktober 2012  
Az: VG 7 K 210/11
- II. OVG Münster vom 29. Januar 2014  
Az: OVG 13 A 2730/12



# **BUNDESVERWALTUNGSGERICHT**

**IM NAMEN DES VOLKES**

## **URTEIL**

BVerwG 3 C 14.15  
OVG 13 A 2730/12

Verkündet  
am 1. Dezember 2016

...  
als Urkundsbeamtin der Geschäftsstelle

In der Verwaltungsstreitsache

hat der 3. Senat des Bundesverwaltungsgerichts  
auf die mündliche Verhandlung vom 1. Dezember 2016  
durch die Vorsitzende Richterin am Bundesverwaltungsgericht Dr. Philipp,  
die Richter am Bundesverwaltungsgericht Liebler, Dr. Wysk,  
die Richterin am Bundesverwaltungsgericht Dr. Kuhlmann und  
den Richter am Bundesverwaltungsgericht Rothfuß

für Recht erkannt:

Die Revision der Beklagten gegen das Urteil des Ober-  
verwaltungsgerichts für das Land Nordrhein-Westfalen  
vom 29. Januar 2014 wird zurückgewiesen.

Die Beklagte trägt die Kosten des Revisionsverfahrens.

G r ü n d e :

I

- 1 Die Klägerin begehrt die Verlängerung der Zulassung für das homöopathische Arzneimittel C., Tabletten (Zulassungsnummer: 32497.00.01).
- 2 Das Arzneimittel enthält als Wirkstoff eine homöopathische Zubereitung aus der getrockneten Wurzelrinde von *Calotropis gigantea* (Madar) in der Verdünnungsstufe D4 (1:10 000) und einer Menge von 250 mg je Tablette. Im März 1994 beantragte die Klägerin dessen Zulassung nach § 22 Abs. 3 des Arzneimittelgesetzes (AMG) unter Berufung auf die Aufbereitungsmonographie der Kommission D zu *Calotropis gigantea* aus dem Jahr 1988 (veröffentlicht im BAnz 129a vom 15. Juli 1988). Zusätzliche pharmakologisch-toxikologische oder klinische Gutachten legte sie nicht vor. Durch Bescheid vom 23. Februar 1995 erteilte das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) die Zulassung für C. (Tabletten) mit dem der Monographie entsprechenden Anwendungsgebiet "Die Anwendungsgebiete entsprechen dem homöopathischen Arzneimittelbild. Dazu gehören: Fettleibigkeit".
- 3 Im Oktober 1999 beantragte die Klägerin die Verlängerung der Zulassung nach § 31 Abs. 2 AMG. In der mit Mängelschreiben des BfArM vom 25. Februar 2002 übersandten fachlichen Stellungnahme zur Klinik hieß es, dass die Kommission D in ihrer Sitzung vom 24. November 1999 das der Monographie "*Calotropis gigantea*" zugrunde liegende Erkenntnismaterial neu gesichtet und bewertet sowie festgestellt habe, dass die Indikation "Fettleibigkeit" nicht dem Arzneimittelbild von *Calotropis gigantea* entspreche. Die therapeutische Wirksamkeit des Arzneimittels könne daher mit der Bezugnahme auf diese Monographie nicht mehr ausreichend begründet werden. Anderes Erkenntnismaterial zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit liege nicht vor. Es sei daher beabsichtigt, die Verlängerung der Zulassung zu versagen.

- 4 Die Klägerin trat dem mit Schreiben vom 21. März 2002 entgegen und machte geltend, die Neubewertung der Kommission D beruhe auf keinen neuen Erkenntnissen und sei nicht nachvollziehbar. Das Arzneimittel sei seit sieben Jahren im Handel und etwa 1 Million Mal verkauft worden, ohne dass ernst zunehmende Nebenwirkungen bekannt geworden seien. Zudem verwies sie auf eine 1997 veröffentlichte Anwendungsbeobachtung bei 870 Erwachsenen, den Zwischenbericht einer 2001 begonnenen Anwendungsbeobachtung bei Kindern und Jugendlichen sowie auf die Ergebnisse von 324 Erfahrungsberichten von Ärzten und Heilpraktikern seit 1996. Die vom BfArM eingeholte fachliche Stellungnahme vom September 2002 kam zu dem Ergebnis, es sei nicht davon auszugehen, dass das Arzneimittel bei bestimmungsgemäßem Gebrauch unvertretbare schädliche Wirkungen habe. Das vorgelegte Erkenntnismaterial könne jedoch eine Wirksamkeit des Arzneimittels für die Indikation "Fettleibigkeit" nicht belegen. Eine Zulassungsverlängerung könne daher nicht befürwortet werden.
- 5 Durch Bescheid vom 29. Dezember 2008 versagte das BfArM die Verlängerung der Zulassung gestützt auf § 31 Abs. 3 i.V.m. § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 5 AMG (ungünstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis). Zur Begründung hieß es im Wesentlichen: Mit der Monographie der Kommission D von 1988 lasse sich die therapeutische Wirksamkeit nicht mehr begründen. Das sonstige vorgelegte Erkenntnismaterial sei ebenfalls nicht ausreichend, um die Wirksamkeit zu belegen. Bei den Anwendungsbeobachtungen gebe es weder eine Kontroll- noch eine Placebogruppe und es fehle ein den wissenschaftlichen Anforderungen genügender Studienplan. Hinsichtlich der Risiken des Arzneimittels sei zu berücksichtigen, das *Calotropis gigantea* herzwirksame Cardenolide enthalte. Auch ergebe sich nach der neueren Literatur ein Verdacht auf zytotoxische Effekte. Bei einer gesicherten Wirksamkeit wären diese Risiken vertretbar. Da jedoch der therapeutische Nutzen nicht belegt sei, sei von einem ungünstigen Nutzen-Risiko-Verhältnis auszugehen. Darüber hinaus stelle sich die fehlende oder nicht ausreichende therapeutische Wirksamkeit eines Medikaments als Risiko dar, wenn die Erkrankung oder Beschwerden behandlungsbedürftig seien und eine andere, wirksame Therapie zur Verfügung stehe. Zudem sei die Rechtsprechung des Bundesverwaltungsgerichts zu berücksichtigen, wonach

der Mensch davor geschützt werden müsse, Arzneien ohne therapeutischen Sinn verabreicht zu bekommen.

- 6 Den Widerspruch der Klägerin wies das BfArM mit Widerspruchsbescheid vom 14. Dezember 2010 aus den Gründen des Ausgangsbescheides zurück. Ergänzend führte es aus, dass bei einem homöopathischen Mittel nach dem Selbstverständnis der Therapierichtung das Risiko der Arzneimittelprüfsymptomatik bestehe.
- 7 Das Verwaltungsgericht hat die Beklagte mit Urteil vom 23. Oktober 2012 unter Aufhebung des Bescheides vom 29. Dezember 2008 in der Gestalt des Widerspruchsbescheides vom 14. Dezember 2010 verpflichtet, über den Antrag der Klägerin auf Verlängerung des Arzneimittels C. (Tabletten) unter Beachtung der Rechtsauffassung des Gerichts neu zu entscheiden. Die Voraussetzungen für die Zulassungsverlängerung seien erfüllt. Der von der Beklagten allein geltend gemachte Versagungsgrund des § 31 Abs. 3 i.V.m. § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 5 AMG liege nicht vor. Die Beklagte habe für das streitige Arzneimittel kein ungünstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis dargelegt. Anders als im Erstzulassungsverfahren führe eine wie hier zweifelhafte therapeutische Wirksamkeit nicht automatisch zu einer ungünstigen Nutzen-Risiko-Abwägung. Denn der Versagungsgrund der unzureichend begründeten Wirksamkeit nach § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 4 AMG werde in § 31 Abs. 3 AMG nicht in Bezug genommen, und über die Verweisung auf § 30 Abs. 1 Satz 2 AMG sei allein die nachgewiesene Unwirksamkeit als Versagungsgrund zu berücksichtigen. Es komme deshalb auf das Gewicht der Risiken an, die sich hier als gering erwiesen. Stünden sich somit ein möglicher, aber nicht belegter Nutzen und ein geringes Risiko gegenüber, erscheine das Verhältnis praktisch ausgeglichen. Danach falle die Abwägung nicht zu Ungunsten des Arzneimittels aus, weil nicht festgestellt werden könne, dass das Risiko den Nutzen überwiege.
- 8 Das Oberverwaltungsgericht hat die Berufung der Beklagten zurückgewiesen. Zur Begründung heißt es in seinem Urteil im Wesentlichen: Die Verlängerung der Zulassung sei weder nach § 31 Abs. 3 i.V.m. § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 5 AMG noch nach § 31 Abs. 3 i.V.m. § 30 Abs. 1 Satz 2 Nr. 1 AMG zu versagen. Ge-

mäß § 30 Abs. 1 Satz 2 Nr. 1 i.V.m. Satz 3 AMG fehle dem Arzneimittel die therapeutische Wirksamkeit, wenn feststehe, dass sich mit ihm keine therapeutischen Ergebnisse erzielen ließen. Das habe die Beklagte nicht nachgewiesen. Die Neubewertung der Kommission D zu *Calotropis gigantea* wecke zwar Zweifel an der therapeutischen Wirksamkeit des Arzneimittels C. (Tabletten) bei der Indikation "Fettleibigkeit", rechtfertige aber nicht schon die Annahme, es stehe gesichert fest, dass sich mit dem Präparat keine therapeutischen Ergebnisse erzielen ließen. Nach den vorgelegten Anwendungsbeobachtungen sei zumindest möglich, dass das Arzneimittel - gegebenenfalls unterstützend - eine Gewichtsreduzierung bewirke. Der Versagungsgrund des ungünstigen Nutzen-Risiko-Verhältnisses liege ebenfalls nicht vor. Die Erschütterung der Annahme der therapeutischen Wirksamkeit begründe noch kein ungünstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis. Erst wenn der Verdacht schädlicher Wirkungen bestehe, sei festzustellen, ob das Risiko gegenüber dem therapeutischen Nutzen überwiege. Die Nutzen-Risiko-Abwägung führe hier nicht zu einer ungünstigen Bewertung. Der therapeutische Nutzen des Arzneimittels sei nach dem vorgelegten wissenschaftlichen Erkenntnismaterial zwar nicht mehr gesichert, er lasse sich allerdings auch nicht belegbar verneinen. Die Beklagte habe demgegenüber keine konkreten Risiken dargelegt, die aus der bestimmungsgemäßen Anwendung des Medikaments folgten. Es gebe keinen begründeten Verdacht auf Nebenwirkungen, die über ein medizinisch vertretbares Maß hinausgingen.

- 9 Die Beklagte verfolgt mit der Revision ihr Klageabweisungsbegehren weiter und macht zur Begründung im Wesentlichen geltend: Das Obergerverwaltungsgericht habe § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 5 AMG unrichtig angewendet, weil es die Begriffe des Nutzens und des Risikos falsch ausgelegt und die Abwägungsentscheidung rechtsfehlerhaft getroffen habe. Eine unzureichend begründete therapeutische Wirksamkeit könne bei der Nutzen-Risiko-Abwägung nicht als ein möglicher Nutzen berücksichtigt werden. Die Definition des Nutzen-Risiko-Verhältnisses nach § 4 Abs. 28 AMG setze eine positive therapeutische Wirkung voraus. Dafür sprächen auch der nach § 31 Abs. 2 AMG vom Antragsteller zu erstellende Bericht über etwaige Änderungen der Beurteilungsmerkmale des Arzneimittels sowie die von ihm vorzulegende überarbeitete Fassung der Zulassungsunterlagen. Das Obergerverwaltungsgericht habe außerdem den Maßstab für die Einbe-

ziehung der spezifischen Risiken der Homöopathie zu hoch angesetzt. Nach der Rechtsprechung des Bundesverwaltungsgerichts sei jede unerwünschte Folge der Arzneimittelanwendung einschließlich der Erstverschlimmerung und des Auftretens einer Arzneimittelprüfsymptomatik zu berücksichtigen. Die berufsgerichtliche Annahme, den Risiken könne durch eine Reduzierung der Dosierung hinreichend Rechnung getragen werden, sei auch fachlich unzutreffend. Die von der Kommission D empfohlene Dosierung garantiere keine Unbedenklichkeit, sondern verringere nur die Wahrscheinlichkeit, dass sich die Risiken manifestierten. Aus Art. 14 Abs. 1 Satz 1 der Richtlinie 2001/83/EG ergebe sich nicht, dass der Verdünnungsgrad D4 ein Indiz für die Unbedenklichkeit sei. Schließlich sei das Oberverwaltungsgericht fehlerhaft davon ausgegangen, dass die Einnahme einer möglicherweise unwirksamen Arznei nicht als Risiko zu berücksichtigen sei. Darüber hinaus habe es die Voraussetzungen des § 30 Abs. 1 Satz 2 Nr. 1 und Satz 3 AMG zu Unrecht verneint. Es habe überzogene Anforderungen an die Darlegungs- und Beweislast für das Fehlen der therapeutischen Wirksamkeit gestellt. Durch das Votum der Kommission D vom 24. November 1999 sei der ursprüngliche Wirksamkeitsbeleg nicht nur erschüttert, sondern überholt und nicht mehr vorhanden. Mit der Feststellung der Kommission, dass die Indikation "Fettleibigkeit" nicht dem Arzneimittelbild von *Calotropis gigantea* entspreche, sei zugleich der Nachweis erbracht, dass die therapeutische Wirksamkeit für das Anwendungsgebiet fehle. Mit den vorgelegten Anwendungsbeobachtungen lasse sich ein möglicher Nutzen nicht begründen. Da sie nach den Feststellungen des Oberverwaltungsgerichts als Wirksamkeitsnachweis ungeeignet seien, könnten sie auch nicht als Beleg oder Indiz für eine möglicherweise vorhandene Wirksamkeit herangezogen werden.

- 10 Die Klägerin tritt dem entgegen und verteidigt das Berufungsurteil.
- 11 Der Vertreter des Bundesinteresses trägt in Übereinstimmung mit dem Bundesministerium für Gesundheit vor, § 30 Abs. 1 Satz 2 Nr. 1 i.V.m. Satz 3 AMG verlange keinen Beweis der Unwirksamkeit des Arzneimittels im naturwissenschaftlichen Sinne. Lege die zuständige Behörde dar, dass kein wissenschaftlicher Beleg vorhanden sei, der die Wirksamkeit des Arzneimittels für die beanspruchte Indikation stützen könne, stehe fest, dass sich mit dem Präparat keine

therapeutischen Ergebnisse erzielen ließen. Für diese Auslegung sprächen auch Art. 116 Abs. 1 der Richtlinie 2001/83/EG und die dazu ergangene Rechtsprechung des Gerichtshofs der Europäischen Union. Die fehlende Bezugnahme des § 31 Abs. 3 AMG auf § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 4 AMG habe lediglich zur Folge, dass der Zulassungsinhaber die Wirksamkeit nicht erneut begründen müsse. Daraus ergebe sich jedoch nicht, dass das BfArM ihm bekannte Tatsachen mit Relevanz für die Bewertung des Nutzenaspekts im Verlängerungsverfahren abweichend vom Erstzulassungsverfahren außer Acht lassen müsse. Falle wie hier der einzige Wirksamkeitsbeleg für ein Arzneimittel weg, könne dies zu einer Veränderung der Nutzen-Risiko-Bilanz und dem Wegfall der Verkehrsfähigkeit wegen Bedenklichkeit führen.

## II

- 12 Die Revision der Beklagten ist unbegründet. Das angefochtene Urteil beruht nicht auf der Verletzung von Bundesrecht (§ 137 Abs. 1 Nr. 1 VwGO).
- 13 1. Rechtsgrundlage für das Verlängerungsbegehren der Klägerin ist § 31 Abs. 3 Satz 1 AMG in der hier maßgeblichen Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), zuletzt geändert durch Gesetz vom 19. Oktober 2012 (BGBl. I S. 2192). Danach ist die Zulassung für ein Arzneimittel auf einen Antrag nach Absatz 1 Satz 1 Nr. 3 und Absatz 2 Satz 1 um fünf Jahre zu verlängern, wenn kein Versagungsgrund nach § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 3, 5, 5a, 6, 6a, 6b oder 7 vorliegt oder die Zulassung nicht nach § 30 Abs. 1 Satz 2 zurückzunehmen oder zu widerrufen ist oder wenn von der Möglichkeit der Rücknahme nach § 30 Abs. 2 Satz 1 Nr. 1 oder des Widerrufs nach § 30 Abs. 2 Satz 1 Nr. 2 kein Gebrauch gemacht werden soll. Diese Voraussetzungen sind hier nach den berufsgerichtlichen Feststellungen erfüllt.
- 14 Die Klägerin hat die Verlängerung der am 23. Februar 1995 erteilten Zulassung für das Arzneimittel C. (Tabletten) im Oktober 1999 fristgerecht innerhalb von drei Monaten vor Ablauf der fünfjährigen Geltungsdauer der Zulassung bean-

trägt (§ 31 Abs. 1 Satz 1 Nr. 3 AMG in der bis zum 5. September 2005 gültigen Fassung, vgl. § 141 Abs. 6 Satz 2 AMG).

- 15 Der begehrten Zulassungsverlängerung steht keiner der in § 31 Abs. 3 AMG aufgeführten Hinderungsgründe entgegen. Streitig sind allein das Bestehen des Rücknahme- und Widerrufstatbestandes nach § 30 Abs. 1 Satz 2 Nr. 1 AMG (dazu unter 2.) sowie das Vorliegen des Versagungsgrundes des § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 5 AMG (dazu unter 3.). Deren Voraussetzungen hat das Oberverwaltungsgericht rechtsfehlerfrei verneint.
- 16 2. Gemäß § 31 Abs. 3 Satz 1 i.V.m. § 30 Abs. 1 Satz 2 Nr. 1 AMG scheidet eine Verlängerung der Zulassung aus, wenn diese zurückzunehmen oder zu widerrufen ist, weil sich herausstellt, dass dem Arzneimittel die therapeutische Wirksamkeit fehlt. Nach § 30 Abs. 1 Satz 3 AMG fehlt die therapeutische Wirksamkeit, wenn feststeht, dass sich mit dem Arzneimittel keine therapeutischen Ergebnisse erzielen lassen. Das Oberverwaltungsgericht hat angenommen, die Zulassungsbehörde müsse Tatsachen darlegen, die dies belegten. Es hat weiter angenommen, dass dem BfArM dieser Nachweis nicht gelungen sei. Das ist revisionsrechtlich nicht zu beanstanden.
- 17 a) Es obliegt der Zulassungsbehörde, das Vorliegen eines Versagungsgrundes darzutun und im Zweifelsfall zu beweisen (BVerwG, Urteile vom 14. Oktober 1993 - 3 C 21.91 - BVerwGE 94, 215 <218> und vom 19. November 2009 - 3 C 10.09 - Buchholz 418.32 AMG Nr. 55 Rn. 29). Das gilt grundsätzlich unabhängig davon, ob es sich um ein Verfahren der Erstzulassung (§ 25 Abs. 2 AMG), um ein Nachzulassungsverfahren (§ 105 Abs. 4f AMG) oder um ein Verlängerungsverfahren (§ 31 Abs. 3 AMG) handelt.
- 18 b) Soweit das Arzneimittelgesetz in Bezug auf den Versagungsgrund der fehlenden therapeutischen Wirksamkeit im Rahmen des Erstzulassungsverfahrens Darlegungs- und Beweiserleichterungen für die Zulassungsbehörde vorsieht, gilt das für das Verlängerungsverfahren nicht.

- 19 aa) Nach § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 4 Alt. 1 AMG ist die Zulassung zu versagen, wenn dem Arzneimittel die vom Antragsteller angegebene therapeutische Wirksamkeit fehlt. Die therapeutische Wirksamkeit fehlt, wenn der Antragsteller nicht entsprechend dem jeweils gesicherten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse nachweist, dass sich mit dem Arzneimittel therapeutische Ergebnisse erzielen lassen (§ 25 Abs. 2 Satz 3 AMG). Im Erstzulassungsverfahren trägt also der Antragsteller die Darlegungs- und die materielle Beweislast für das Vorhandensein der therapeutischen Wirksamkeit (BVerwG, Urteil vom 16. Oktober 2003 - 3 C 28.02 - NVwZ-RR 2004, 180 = juris Rn. 33). Im Unterschied dazu ist nach § 31 Abs. 3 Satz 1 i.V.m. § 30 Abs. 1 Satz 2 Nr. 1 und Satz 3 AMG im Verlängerungsverfahren die Zulassungsbehörde für die "negative" Tatsache des Fehlens der Wirksamkeit darlegungs- und beweispflichtig.
- 20 bb) Ein weiterer bedeutsamer Unterschied ergibt sich im Hinblick auf § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 4 Alt. 2 AMG. Nach dieser Vorschrift ist die Zulassung zu versagen, wenn die therapeutische Wirksamkeit vom Antragsteller unzureichend begründet ist. Das ist der Fall, wenn die von ihm eingereichten Unterlagen (§§ 22, 24 AMG) nach dem jeweils gesicherten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse den geforderten Schluss auf die 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 inhaltlich unrichtig sind (BVerwG, Urteile vom 14. Oktober 1993 - 3 C 21.91 - BVerwGE 94, 215 <218 f.> und vom 16. Oktober 2003 - 3 C 28.02 - NVwZ-RR 2004, 180 = juris Rn. 28). Die der Zulassungsbehörde obliegende Darlegung der unzureichenden Begründung geschieht dadurch, dass sie 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. Danach ist die Tatsache einer unzureichenden Begründung nach der zweiten Alternative des § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 4 AMG sehr viel leichter darzulegen und zu beweisen als die "negative" Tatsache der fehlenden therapeutischen Wirksamkeit (BVerwG, Urteil vom 14. Oktober 1993 - 3 C 21.91 - BVerwGE 94, 215 <218 f.>).

- 21 Diese erleichterten Anforderungen an die behördliche Darlegungs- und materielle Beweislast gelten jedoch nicht für das Verlängerungsverfahren. Der Normgeber hat den Versagungsgrund des § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 4 Alt. 2 AMG bewusst nicht in die Regelung des § 31 Abs. 3 AMG übernommen (vgl. Entwurf eines Fünften Gesetzes zur Änderung des Arzneimittelgesetzes vom 21. Dezember 1993, BT-Drs. 12/6480 S. 29 und 35 f.). Nach der gesetzlichen Systematik stellt eine unzureichende Begründung der therapeutischen Wirksamkeit im Verlängerungsverfahren allein unter den Voraussetzungen des (§ 31 Abs. 3 Satz 1 i.V.m.) § 30 Abs. 1 Satz 2 Nr. 2 AMG einen selbstständigen Versagungsgrund dar. Danach ist die Zulassung zurückzunehmen oder zu widerrufen, wenn in den Fällen des § 28 Abs. 3 die therapeutische Wirksamkeit nach dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse unzureichend begründet worden ist. Nach § 28 Abs. 3 AMG kann die Zulassungsbehörde durch Auflagen anordnen, dass weitere analytische, pharmakologisch-toxikologische oder klinische Prüfungen durchgeführt werden und über die Ergebnisse berichtet wird, wenn hinreichende Anhaltspunkte dafür vorliegen, dass das Arzneimittel einen großen therapeutischen Wert haben kann und deshalb ein öffentliches Interesse an seinem unverzüglichen Inverkehrbringen besteht, jedoch für seine umfassende Beurteilung weitere wichtige Angaben erforderlich sind. Dieser Versagungsstatbestand greift hier nicht ein, weil die Zulassung des Arzneimittels C. (Tabletten) nicht mit einer Auflage nach § 28 Abs. 3 AMG verbunden wurde.
- 22 cc) Diese gesetzlichen Regelungen und Wertungen können nicht dadurch umgangen werden, dass eine vom Zulassungsinhaber nicht nachgewiesene therapeutische Wirksamkeit in analoger Anwendung des § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 4 AMG zur Grundlage einer Reduzierung der Voraussetzungen für eine Versagungsentscheidung im Verlängerungsverfahren gemacht wird (vgl. BVerwG, Urteil vom 26. April 2007 - 3 C 36.06 - Buchholz 418.32 AMG Nr. 46 Rn. 21).
- 23 c) Es ist auch nicht ersichtlich, dass das Oberverwaltungsgericht überzogene Anforderungen an den durch die Zulassungsbehörde zu erbringenden Nachweis der fehlenden therapeutischen Wirksamkeit gestellt hat.

- 24 aa) Mit dem Begriff der therapeutischen Wirksamkeit, der anders als das Nutzen-Risiko-Verhältnis (vgl. § 4 Abs. 27 und 28 AMG) oder die Unbedenklichkeit (vgl. § 5 Abs. 2 AMG) nicht gesetzlich definiert wird, ist nach der Senatsrechtsprechung die Ursächlichkeit der Arzneimittelanwendung für den Heilungserfolg gemeint. Ein Beweis der Wirksamkeit im Sinne eines jederzeit reproduzierbaren Ergebnisses eines nach einheitlichen Methoden ausgerichteten naturwissenschaftlichen Experiments ist nicht zu verlangen. Denn die Annahme, ein bestimmtes Medikament sei therapeutisch wirksam, lässt sich nur als Wahrscheinlichkeitsaussage verstehen (BVerwG, Urteil vom 14. Oktober 1993 - 3 C 21.91 - BVerwGE 94, 215 <217 f., 222>). Sie ist gerechtfertigt, wenn die Anwendung des Arzneimittels zu einer größeren Zahl an therapeutischen Erfolgen führt als seine Nichtanwendung, da sich daraus schließen lässt, dass die therapeutischen Ergebnisse nicht auf so genannte Spontanheilungen oder wirkstoffunabhängige Effekte zurückzuführen sind (BVerwG, Urteil vom 14. Oktober 1993 - 3 C 21.91 - BVerwGE 94, 215 <223>). Als wissenschaftliches Erkenntnismaterial sind auch die medizinischen Erfahrungen der jeweiligen Therapierichtungen zu berücksichtigen (§ 22 Abs. 3 Satz 2, § 25 Abs. 2 Satz 4, § 26 Abs. 2 AMG). Den Besonderheiten einer bestimmten Therapierichtung (Phytotherapie, Homöopathie, Anthroposophie) ist Rechnung zu tragen (vgl. Bericht des Ausschusses für Jugend, Familie und Gesundheit vom 28. April 1976 zum Entwurf eines Gesetzes zur Neuordnung des Arzneimittelrechts, BT-Drs. 7/5091 S. 6 f.; § 105 Abs. 4f AMG).
- 25 bb) Dieses Begriffsverständnis ist auch bei der Anwendung von § 30 Abs. 1 Satz 2 Nr. 1 i.V.m. Satz 3 AMG zugrunde zu legen. Die Zulassungsbehörde muss nicht nachweisen, dass das Arzneimittel nie wirkt. Vergleichbar hat das Gericht der Europäischen Union entschieden, dass die Unwirksamkeit eines Arzneimittels nicht "absolut und unter Beseitigung jedweder wissenschaftlicher Ungewissheit zu beweisen ist", um die Zulassung des Arzneimittels nach Art. 116 der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel (ABl. L 311 S. 67) i.d.F. der Richtlinie 2011/62/EU (ABl. L 174 S. 74) zurückzunehmen, auszusetzen oder ändern zu können (EuG, Urteil

vom 11. Dezember 2014 - T-189/13 [ECLI:EU:T:2014:1056], PP Nature-Balance Lizenz/Kommission - Rn. 39).

- 26 Andererseits können im Verlängerungsverfahren mit Blick auf den Wortlaut des § 30 Abs. 1 Satz 3 AMG bloße Zweifel an der therapeutischen Wirksamkeit, die nicht durch belastbare wissenschaftliche Erkenntnisse untermauert sind, nicht genügen, um den Beweis als geführt anzusehen (vgl. Krüger, in: Kügel/Müller/Hofmann, AMG, 2. Aufl. 2016, § 30 Rn. 15; Sander, Arzneimittelrecht, Stand Gesamtwerk: Juli 2015, § 31 AMG <Stand: August 2006>, Erl. 8 S. 17 f.; Kloesel/Cyran, Arzneimittelrecht, 3. Aufl., Stand: Juni 2015, § 31 AMG, Erl. 33). Die Zulassungsbehörde muss vielmehr belegen, dass sich nach dem gesicherten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse keine Ursächlichkeit zwischen der Anwendung des Arzneimittels und dem therapeutischen Erfolg feststellen lässt.
- 27 Aus der Rechtsprechung des Europäischen Gerichtshofs ergibt sich nichts Abweichendes. Nach dem unionsrechtlichen Vorsorgegrundsatz können Maßnahmen nach Art. 116 Abs. 1 der Richtlinie 2001/83/EG gegebenenfalls auch dann getroffen werden, wenn sich das Bestehen oder der Umfang eines mit der Anwendung des fraglichen Arzneimittels verbundenen Risikos nicht mit Sicherheit feststellen lassen. Die Zulassungsbehörde muss aber jedenfalls "ernsthafte und stichhaltige Anhaltspunkte" liefern, die zumindest "vernünftige Zweifel" an der Unbedenklichkeit des Arzneimittels, an seiner therapeutischen Wirksamkeit, an einem günstigen Nutzen-Risiko-Verhältnis oder der angegebenen quantitativen und qualitativen Zusammensetzung erlauben (EuGH, Urteil vom 3. Dezember 2015 - C-82/15 P [ECLI:EU:C:2015:796], PP Nature-Balance Lizenz/Kommission - Rn. 21 ff.; EuG, Urteil vom 11. Dezember 2014 - T-189/13 - Rn. 37; vgl. auch Schlussanträge des Generalanwalts vom 17. November 2011 - C-221/10 P [ECLI:EU:C:2011:744], Artogodan/Kommission - Rn. 97 <Darlegung konkreter Umstände, die über bloße Zweifel hinausgehen müssen>). Danach verlangt auch der Europäische Gerichtshof für den Nachweis der fehlenden therapeutischen Wirksamkeit, dass die Zulassungsbehörde konkrete und objektive Gesichtspunkte in Gestalt von wissenschaftlichen Erkenntnissen darlegt, die den Schluss rechtfertigen, mit dem fraglichen Arzneimittel ließen sich

keine therapeutischen Ergebnisse erzielen (EuGH, Urteil vom 19. April 2012 - C-221/10 P [ECLI:EU:C:2012:216], Artgedan/Kommission - Rn. 102).

- 28 cc) Die Beklagte und der Vertreter des Bundesinteresses meinen, dass der Nachweis der fehlenden therapeutischen Wirksamkeit auch erbracht sei, wenn es keine dem gesicherten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechenden Unterlagen gebe, mit denen die therapeutische Wirksamkeit belegt werden könne. Deshalb habe die Zulassungsbehörde den ihr obliegenden Beweis geführt, wenn sie nachweise, dass die der Zulassung zugrunde liegenden Wirksamkeitsnachweise nicht (mehr) tragfähig seien. Dem kann in dieser Allgemeinheit nicht gefolgt werden.
- 29 (1) Zwar können die Voraussetzungen des § 30 Abs. 1 Satz 2 Nr. 1 AMG im Einzelfall auch erfüllt sein, wenn sich die therapeutische Wirksamkeit mit den im Zulassungsverfahren vom Antragsteller vorgelegten Unterlagen nicht mehr ausreichend begründen lässt, z.B. weil sich der wissenschaftliche Erkenntnisstand weiterentwickelt hat und die Unterlagen als überholt anzusehen sind. Das genügt aber als Nachweis für eine fehlende therapeutische Wirksamkeit nur dann, wenn damit zugleich feststeht, dass sich mit dem Arzneimittel keine therapeutischen Erfolge erzielen lassen. Dies wiederum hängt von den Umständen des Einzelfalls, namentlich einer Gesamtwürdigung des vorliegenden Erkenntnismaterials ab.
- 30 (2) Es lässt sich hingegen kein Rechtssatz des Inhalts aufstellen, dass die therapeutische Wirksamkeit nach § 30 Abs. 1 Satz 2 Nr. 1 und Satz 3 AMG fehlt, wenn die Zulassungsbehörde nachweist, dass die Wirksamkeit mit dem der Zulassung zugrunde liegenden wissenschaftlichen Erkenntnismaterial nicht mehr ausreichend begründet werden kann. Denn er würde der Sache nach bedeuten, dass der Versagungsgrund des § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 4 Alt. 2 AMG auch im Verlängerungsverfahren Anwendung findet. Für eine solche Auslegung gibt das Gesetz aber - wie gezeigt - nichts her.
- 31 dd) Dieses Normverständnis unterliegt auch weder im Hinblick auf den unionsrechtlichen Vorsorgegrundsatz Bedenken noch widerspricht es dem Zweck des

Arzneimittelgesetzes (§ 1 AMG), für die erforderliche Sicherheit im Verkehr mit Arzneimitteln, insbesondere für deren Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit zu sorgen. Es entsteht keine Schutzlücke. Ist die therapeutische Wirksamkeit eines Arzneimittels fraglich geworden und besteht das Risiko schädlicher Wirkungen, die im Hinblick auf einen nur möglichen therapeutischen Nutzen über ein vertretbares Maß hinausgehen, liegt der Versagungsgrund des ungünstigen Nutzen-Risiko-Verhältnisses vor (§ 31 Abs. 3 Satz 1 i.V.m. § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 5 AMG; vgl. EuG, Urteil vom 11. Dezember 2014 - T-189/13 - Rn. 42; EuGH, Urteil vom 19. April 2012 - C-221/10 P - Rn. 103 ff.; BT-Drs. 12/6480 S. 36).

- 32 ee) Etwas anderes ergibt sich schließlich nicht deshalb, weil es um den Nachweis des Nichtvorliegens einer Tatsache geht. In der Rechtsprechung ist geklärt, dass die Schwierigkeit eines Negativbeweises die Verteilung der Darlegungs- und materiellen Beweislast grundsätzlich nicht ändert (BVerwG, Urteil vom 27. September 2006 - 3 C 34.05 - BVerwGE 126, 365 Rn. 22 m.w.N.). Das gilt angesichts der - wie gezeigt - klaren gesetzlichen Regelung auch hier.
- 33 ff) Danach lässt sich nicht feststellen, dass das Oberverwaltungsgericht die Anforderungen an den vom BfArM zu erbringenden Beweis für die fehlende therapeutische Wirksamkeit überspannt hat. Es hat ausgeführt, mit der Neubewertung des der Monographie *Calotropis gigantea* zugrunde liegenden Erkenntnismaterials durch die Kommission D in ihrer Sitzung vom 24. November 1999 stehe nicht fest, dass dem Arzneimittel die therapeutische Wirksamkeit bei der Indikation "Fettleibigkeit" fehle. Die Neubewertung wecke zwar Zweifel an der therapeutischen Wirksamkeit, rechtfertige aber nicht die Annahme, es stehe nunmehr gesichert fest, dass sich keine therapeutischen Ergebnisse erzielen ließen. Denn für diese negative Feststellung, die auch die Kommission D nicht getroffen habe, fehle ausreichendes wissenschaftliches Erkenntnismaterial. Solches zusätzliches Erkenntnismaterial wäre aber erforderlich gewesen, weil nach den von der Klägerin vorgelegten Anwendungsbeobachtungen jedenfalls möglich sei, dass das Arzneimittel - unterstützend - eine Gewichtsreduzierung bewirke (UA S. 13 f.). Der Senat ist an diese tatrichterliche Würdigung der Kommissionsentscheidung und an die auf der Auswertung des übrigen Er-

kenntnismaterials beruhenden tatsächlichen Feststellungen gebunden (§ 137 Abs. 2 VwGO; BVerwG, Urteile vom 14. Oktober 1993 - 3 C 46.91 - juris Rn. 38 und vom 16. Oktober 2008 - 3 C 23.07 - Buchholz 418.32 AMG Nr. 53 Rn. 29, 32). Ausgehend von seinen tatsächlichen Wertungen hat das Oberverwaltungsgericht vertretbar angenommen, dass die Beklagte die fehlende Wirksamkeit nicht nachgewiesen habe.

- 34 3. Das Oberverwaltungsgericht hat auch ohne Verstoß gegen Bundesrecht festgestellt, dass der Versagungsgrund des ungünstigen Nutzen-Risiko-Verhältnisses (§ 31 Abs. 3 Satz 1 i.V.m. § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 5 AMG) nicht vorliegt.
- 35 a) Seine Annahme, das Nutzen-Risiko-Verhältnis sei nicht schon immer dann ungünstig, wenn die therapeutische Wirksamkeit des Arzneimittels nicht (mehr) ausreichend begründet werden könne, ist nicht zu beanstanden.
- 36 aa) Gemäß § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 5 AMG in der hier maßgeblichen Fassung des 14. Gesetzes zur Änderung des Arzneimittelgesetzes vom 29. August 2005 (BGBl. I S. 2570) ist die Zulassung zu versagen, wenn das Nutzen-Risiko-Verhältnis ungünstig ist. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis umfasst eine Bewertung der positiven therapeutischen Wirkungen des Arzneimittels im Verhältnis zu dem mit seiner Anwendung verbundenen Risiko (§ 4 Abs. 28 AMG). In die Risikobewertung ist jedes Risiko im Zusammenhang mit der Qualität, Sicherheit oder Wirksamkeit des Arzneimittels einzustellen (§ 4 Abs. 27 Buchst. a AMG).
- 37 Nach der Vorgängerregelung des § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 5 AMG in der Bekanntmachung der Neufassung vom 11. Dezember 1998 (BGBl. I S. 3586) war die Zulassung zu versagen, "wenn bei dem Arzneimittel der begründete Verdacht besteht, dass es bei bestimmungsgemäßem Gebrauch schädliche Wirkungen hat, die über ein nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft vertretbares Maß hinausgehen". Diese Formulierung deckte sich mit der nach wie vor gültigen Definition der bedenklichen Arzneimittel nach § 5 Abs. 2 AMG. Die Neufassung des § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 5 AMG durch das 14. Arzneimitteländerungsgesetz setzte Art. 26 Abs. 1 Buchst. a der Richtlinie

2001/83/EG um. Eine inhaltliche Abweichung gegenüber der bislang geltenden Bestimmung war damit nicht verbunden (vgl. BT-Drs. 15/5316 S. 38).

- 38 bb) Die Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses verlangt eine Abwägung zwischen dem therapeutischen Nutzen des Arzneimittels und seiner - gewissen oder möglichen - Schädlichkeit (so bereits BVerwG, Urteil vom 14. Oktober 1993 - 3 C 21.91 - BVerwGE 94, 215 <222>). Es ist ungünstig, wenn die Anwendung des Arzneimittels mit einem Risiko verbunden ist, das die positiven therapeutischen Wirkungen überwiegt (BVerwG, Urteil vom 26. April 2007 - 3 C 36.06 - Buchholz 418.32 AMG Nr. 46 Rn. 20). Entsprechend heißt es im 7. Erwägungsgrund der Richtlinie 2001/83/EG, dass die Schädlichkeit und die Wirksamkeit eines Arzneimittels nur in ihrer wechselseitigen Beziehung geprüft werden können und nur eine relative Bedeutung haben, die nach Maßgabe des Standes der Wissenschaft und unter Berücksichtigung der Zweckbestimmung des Arzneimittels zu beurteilen ist. Der Grad des vertretbaren Risikos hängt von dem konkreten Nutzen des fraglichen Arzneimittels ab (EuG, Urteile vom 26. November 2002 - T-74/00 u.a. [ECLI:EU:T:2002:283], Artogodan/Kommission - Rn. 178 und vom 11. Dezember 2014 - T-189/13 - Rn. 42).
- 39 cc) Danach muss eine zweifelhaft gewordene therapeutische Wirksamkeit im Verlängerungsverfahren nicht stets zu einem ungünstigen Nutzen-Risiko-Verhältnis führen. Ein zwar ungewisser, aber zumindest möglicher therapeutischer Nutzen ist, wie gezeigt, nicht gleichzusetzen mit der Feststellung, dass sich mit dem Arzneimittel keine therapeutischen Ergebnisse erzielen lassen. Er ist daher nicht automatisch mit "Null" anzusetzen, sondern seine Bewertung hängt von den Umständen des Einzelfalls ab. Ob sodann das Abwägungsergebnis positiv oder negativ ausfällt, hängt vom Grad der Schädlichkeit des Arzneimittels ab (EuG, Urteil vom 11. Dezember 2014 - T-189/13 - Rn. 41 ff., 48). Allerdings liegt auf der Hand, dass bei einem ungewissen Nutzen bereits geringe Risiken ein ungünstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis begründen können.
- 40 b) Dem Oberverwaltungsgericht ist bei der Auslegung des Risikobegriffs kein durchgreifender Rechtsfehler unterlaufen.

- 41 aa) Ein Risiko im Sinne des § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 5, § 4 Abs. 28 i.V.m. Abs. 27 Buchst. a AMG erfordert nicht die sichere Erwartung schädlicher Wirkungen, sondern nur den begründeten Verdacht, es könne vermehrt zu derartigen Wirkungen kommen. Ein begründeter Verdacht besteht schon dann, wenn ernstzunehmende Erkenntnisse einen solchen Schluss nahelegen (BVerwG, Urteile vom 26. April 2007 - 3 C 36.06 - Buchholz 418.32 AMG Nr. 46 Rn. 27 und vom 18. Mai 2010 - 3 C 25.09 - Buchholz 418.32 AMG Nr. 57 Rn. 19). Zu den schädlichen Wirkungen gehören insbesondere die Nebenwirkungen eines Arzneimittels (vgl. § 4 Abs. 13 AMG; BVerwG, Urteil vom 19. November 2009 - 3 C 10.09 - Buchholz 418.32 AMG Nr. 55 Rn. 32 f.).
- 42 Hiervon ist auch das Oberverwaltungsgericht ausgegangen (UA S. 14). Missverständlich ist allerdings seine Formulierung, mit dem Begriff des Risikos werde jede Art von schädlichen Wirkungen erfasst, die über ein vertretbares Maß hinausgingen. § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 5 AMG verlangt zweierlei: In einem ersten Schritt sind der therapeutische Nutzen des Arzneimittels sowie dessen Risiken festzustellen. Im zweiten Schritt sind der Nutzen und die Risiken abzuwägen. Ob ein Risiko vertretbar ist, steht erst nach Vornahme der Nutzen-Risiko-Abwägung - also auf der zweiten Stufe der Prüfung - fest. Dementsprechend umfasst der Begriff des Risikos jede schädliche Wirkung, die mit der Anwendung des Arzneimittels verbunden ist. Ungeachtet der missverständlichen Formulierung lassen die weiteren Ausführungen aber erkennen, dass das Oberverwaltungsgericht bei der Feststellung und Würdigung der Risiken von einem richtigen Prüfungsmaßstab ausgegangen ist (vgl. UA S. 15 oben und S. 20 ff.). Denn es hat zugrunde gelegt, dass der Versagungsgrund des ungünstigen Nutzen-Risiko-Verhältnisses inhaltlich mit § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 5 AMG a.F. und § 5 Abs. 2 AMG gleichzusetzen ist, und hat ausgehend davon die Vertretbarkeit der Risiken im Hinblick auf einen möglichen Nutzen geprüft.
- 43 bb) Das Oberverwaltungsgericht hat im Einklang mit der Senatsrechtsprechung angenommen, dass die spezifisch mit der Anwendung homöopathischer Arzneimittel verbundene Gefahr von Erstverschlimmerungen und des Auftretens einer Arzneimittelprüfsymptomatik als Risiko im Sinne des § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 5 AMG anzusehen und deshalb in die Nutzen-Risiko-Abwägung einzustellen

ist (BVerwG, Urteil vom 19. November 2009 - 3 C 10.09 - Buchholz 418.32 AMG Nr. 55 Rn. 32). Es hat weiter angenommen, dass diesem Risiko hier durch die Dosierungsanleitung des Arzneimittels, die den überarbeiteten Dosierungsempfehlungen der Kommission D von 2002/2004 entspreche, hinreichend Rechnung getragen werde und der Verdacht schädlicher Wirkungen insoweit nicht begründet sei. Hierbei handelt es sich um tatsächliche Feststellungen, die die Beklagte nicht mit einer Verfahrensrüge angegriffen hat und die deshalb für den Senat bindend sind (§ 137 Abs. 2 VwGO). Die Kritik, die berufsgerichtliche Würdigung der spezifischen Risiken homöopathischer Mittel sei fachlich unzutreffend, ist kein tauglicher Revisionsgrund.

44 cc) Die Annahme, es gebe keinen begründeten Verdacht, dass es wegen der in dem Arzneimittel enthaltenen Cardenolidglykoside zu schädlichen Nebenwirkungen komme, ist aus Sicht des Revisionsrechts ebenfalls nicht zu beanstanden. Das Oberverwaltungsgericht hat die von der Beklagten geltend gemachten Risiken der Toxizität und Herzwirksamkeit mit nachvollziehbarer Begründung verneint. Es hat ausgeführt, die Verdünnungsstufe D4 sei ein Indiz für die Unbedenklichkeit des Präparats, und dies vertretbar aus Art. 14 Abs. 1 Satz 1, 3. Spiegelstrich der Richtlinie 2001/83/EG abgeleitet. Darüber hinaus hat es sich auf das von der Klägerin vorgelegte toxikologische Gutachten gestützt, mit dem ausführlich dargelegt worden sei, dass die behaupteten Risiken nicht bestünden. Auch an diese trichterliche Würdigung ist der Senat gebunden (§ 137 Abs. 2 VwGO).

45 dd) Zu Recht beanstandet die Beklagte die Auffassung des Oberverwaltungsgerichts, die Anwendung eines möglicherweise unwirksamen Arzneimittels sei kein Risiko, das in die Bewertung nach § 4 Abs. 28 AMG einzustellen sei (vgl. UA S. 22 f.). Der weite Risikobegriff des § 4 Abs. 27 Buchst. a AMG erfasst auch die Gefahr, dass im Fall der Anwendung eines Medikaments mit zweifelhafter therapeutischer Wirksamkeit die Anwendung eines wirksamen Mittels unterbleibt und so die Erkrankung möglicherweise unbehandelt bleibt. Das angegriffene Urteil beruht jedoch nicht auf dieser fehlerhaften Annahme. Zum einen ist bei der Abwägung auch das - umgekehrte - Risiko in den Blick zu nehmen, dass ein möglicherweise wirksames Arzneimittel vom Markt genommen

wird und den Patienten nicht mehr zur Verfügung steht. Unabhängig davon hat das Oberverwaltungsgericht zusätzlich darauf abgestellt, es sei nicht dargetan, dass ein wirksames, aber weniger risikobehaftetes Arzneimittel gegen Adipositas erhältlich sei, und dies näher begründet (UA S. 23). Im Ergebnis unterliegt es daher keinen rechtlichen Bedenken, wenn das Oberverwaltungsgericht ein konkretes, unvertretbares Risiko verneint hat.

- 46 c) Schließlich lässt auch das Abwägungsergebnis keinen Bundesrechtsverstoß erkennen. Das Oberverwaltungsgericht hat in tatsächlicher Hinsicht zugrunde gelegt, dass der therapeutische Nutzen des Arzneimittels zwar nicht mehr gesichert sei, weil sich die therapeutische Wirksamkeit bei der Indikation "Fettleibigkeit" anhand des vorliegenden Erkenntnismaterials nicht ausreichend begründen lasse. Er könne aber auch nicht belegbar verneint werden und sei nach den von der Klägerin vorgelegten Anwendungsbeobachtungen jedenfalls möglich. Demgegenüber habe die Beklagte keine konkreten Risiken aufgezeigt, die aus der bestimmungsgemäßen Anwendung des Arzneimittels folgten. Ausgehend von diesen bindenden Feststellungen hat das Oberverwaltungsgericht vertretbar angenommen, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis nicht ungünstig ist.
- 47 Die Kostenentscheidung folgt aus § 154 Abs. 2 VwGO.

Dr. Philipp

Liebler

Dr. Wysk

Dr. Kuhlmann

Rothfuß