

OVG NRW: Nachzulassung eines Arzneimittels: Gefahr für die öffentliche Gesundheit?

Urt. v. 9.6.2011 - 13 A 306/08

1. § 105 Abs. 4c AMG ist eine eigenständige Anspruchsgrundlage für die Nachzulassung eines Arzneimittels, die bis zum bestandskräftigen Abschluss des Nachzulassungsverfahrens geltend gemacht werden kann.

2. Eine Gefahr für die öffentliche Gesundheit im Sinne von § 105 Abs. 4c AMG liegt nur vor, wenn diese zu schwerwiegenden Folgen führen kann. Das ist dann der Fall, wenn die von der Arzneimittelzulassung ausgehenden Folgen den Tod oder erhebliche körperliche Schäden bewirken können oder eine stationäre Behandlung erforderlich machen (Im Anschluss an das Urteil vom 2.12.2010 - 13 A 2103/08).

3. Die Darlegungslast und damit auch die materielle Beweislast für das Vorliegen einer solchen Gefahr für die öffentliche Gesundheit trägt das BfArM.

(VG Köln - 7 K 583/05)

Zum Sachverhalt:

Die Klägerin begehrt die arzneimittelrechtliche Zulassung für eine Hautcreme. Nachdem die Frist zur Beseitigung von materiellen Mängeln abgelaufen war, berief sich die Klägerin auf eine im Jahr 2005 in Malta erteilte Zulassung des Arzneimittels. Das VG wies die Klage ab, das OVG die dagegen gerichtete Berufung zurück. Das BVerwG verwies die Sache zur anderweitigen Verhandlung und Entscheidung an das OVG zurück. Im fortgeführten Berufungsverfahren berief sich die Klägerin weiter auf die in Malta erteilte arzneimittelrechtliche Zulassung. Die Beklagte machte geltend, die Anwendung des Arzneimittels stelle eine schwerwiegende Gefahr für die öffentliche Gesundheit dar, da seine Wirksamkeit und

Unbedenklichkeit nicht ausreichend belegt seien. Das OVG gab der Berufung der Klägerin statt.

Aus den Gründen:

Die Ablehnung der Nachzulassung für das Arzneimittel „A. Creme“ für die beantragten Anwendungsgebiete „Symptomatische lokale Behandlung von Insektenstichen, Sonnenbrand und Kontakturtikaria“ ist rechtswidrig und verletzt die Klägerin in ihren Rechten. Die Klägerin hat einen Anspruch auf die hier allein beantragte erneute Bescheidung ihres Antrags auf Nachzulassung, da der Versagungsbescheid vom 23.12.2004 fehlerhaft ist, § 113 Abs. 5 Satz 2 VwGO.

Rechtsgrundlage für das Begehren der Klägerin ist im vorliegenden Fall allerdings nicht § 105 Abs. 4f Satz 1 Halbsatz 1 AMG, wonach die (fiktive) Zulassung nach § 105 Abs. 1 AMG auf Antrag nach § 105 Abs. 3 Satz 1 AMG um fünf Jahre zu verlängern ist, wenn kein Versagungsgrund nach § 25 Abs. 2 AMG vorliegt. Die Klägerin hat die therapeutische Wirksamkeit ihres Arzneimittels nicht innerhalb der gesetzten Frist zur Beseitigung ausreichend dargelegt, so dass der Versagungsgrund nach § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 4 AMG entgegensteht.

Vgl. OVG NRW, Urteil im vorliegenden Verfahren vom 7.10.2009, A & R 2009, 278 = PharmR 2010, 75, insoweit bestätigt durch BVerwG, Urteil vom 27.1.2011 - 3 C 11.10 -, A & R 2011, 90.

Die Klägerin kann ihr Begehren aber auf die eigenständige Rechtsgrundlage des § 105 Abs. 4c AMG stützen. Die genannte Vorschrift bildet neben § 105 Abs. 4f AMG eine Grundlage für die Nachzulassung eines Arzneimittels, die den Anspruch unter anderen Voraussetzungen gewährt. Bei der Berufung auf § 105 Abs. 4c AMG handelt es sich dagegen nicht um den Versuch der Beseitigung von zuvor gerügten Mängeln.

Vgl. BVerwG, Urteile vom 27.1.2011 - 3 C 11.10 -, a. a. O., und - 3 C 10.10 -, juris.

Nach der bis zum bestandskräftigen Abschluss des Nachzulassungsverfahrens anwendbaren Vorschrift des § 105 Abs. 4c AMG ist die fiktive Zulassung eines Arzneimittels zu verlängern, wenn dieses bereits in einem der in der Vorschrift genannten Staaten (sogenannter Referenzstaat) entsprechend der Richtlinie 2001/83/EG zugelassen ist, sich dort im Verkehr befindet, der Antragsteller die weiteren, in der Vorschrift genannten Angaben macht und die Verlängerung der Zulassung des Arzneimittels keine Gefahr für die öffentliche Gesundheit darstellen kann.

Voraussetzung für die Verlängerung der Zulassung ist demnach zunächst, dass hinsichtlich des streitgegenständlichen Fertigarzneimittels eine fiktive Zulassung nach § 105 Abs. 1 AMG bestanden hat und diese im Zeitpunkt der Verlängerungsentscheidung noch fortbesteht.

Diese Voraussetzungen sind erfüllt. Das Arzneimittel „A. Creme“ hatte durch die Anzeige nach Art. 3 § 7 Abs. 2 Satz 1 AMNG im April 1978 eine fiktive Zulassung im Sinne von § 105 Abs. 1 AMG. Diese galt über den 30.4.1990 hinaus fort, weil der Verlängerungsantrag der Klägerin vom November 1989 (sog. Kurzantrag) rechtzeitig im Sinne von Art. 3 § 7 Abs. 3 Satz 1 AMNG gestellt worden ist. Die fiktive Zulassung ist auch nicht dadurch erloschen, dass die Klägerin gegenüber den 1978 angezeigten Anwendungsgebieten mit Schreiben vom 7.7.2004 im Rahmen des Mängelbeseitigungsverfahrens abweichende Anwendungsgebiete beantragt hat. Die danach beantragte „Symptomatische lokale Behandlung von Insektenstichen, Sonnenbrand und Kontakturtikaria“ war als Anwendungsgebiet bereits in vollem Umfang Bestandteil der 1978 angezeigten Indikationen und stellt sich damit als zulässige Reduzierung gegenüber den die fiktive Zulassung bildenden Anwendungsgebieten von 1978 dar. Daran ändert der im Schreiben der Klägerin vom 7.7.2004 erfolgte Zusatz „symptomatische und lokale Behandlung“ nichts. Im Hinblick auf die Formulierung und den Charakter der im Jahr 1978 beschriebenen Indikationen stellt sich der Zusatz als bloße Klarstellung ohne inhaltlich ändernde Wirkung dar.

Auch die sonstigen Voraussetzungen des § 105 Abs. 4c AMG liegen vor. Das - fiktiv zugelassene - Arzneimittel „A. Creme“ ist in einem anderen Mitgliedstaat der Europäischen Union zugelassen und befindet sich dort im Verkehr (1.). Die Klägerin hat alle nach § 22 Abs. 6 AMG vorgesehenen Angaben gemacht, die danach erforderlichen Kopien beigefügt und schriftlich erklärt, dass die eingereichten Unterlagen nach den Absätzen 4 und 4a des § 105 AMG mit den Zulassungsunterlagen übereinstimmen, auf denen die Zulassung in dem Referenzstaat beruht (2.). Schließlich kann die Verlängerung der Zulassung des Arzneimittels auf der Grundlage der vorgelegten Erkenntnisse keine Gefahr für die öffentliche Gesundheit darstellen (3.).

1. Das Arzneimittel „A. Creme“ ist durch Bescheid des maltesischen Gesundheitsministeriums vom 19.8.2005 als „A. Cream“ in Malta im Sinne von § 105 Abs. 4c AMG zugelassen.

Der arzneilich wirksame Bestandteil entspricht nach Art und Menge den Angaben des hier im Streit stehenden Zulassungsantrags. Die erstmals im Oktober 2007 erfolgte Berufung der Klägerin auf die Vorschrift des § 105 Abs. 4c AMG scheidet nicht daran, dass das Arzneimittel in Malta mit Anwendungsgebieten zugelassen ist, die nicht wörtlich mit den mit Schreiben vom 7.7.2004 beantragten Anwendungsgebieten übereinstimmen. Die in Malta zugelassenen Anwendungsgebiete „For topical treatment of allergic and pruritic skin conditions, including insect bites, jelly-fish stings, urticaria, eczema, sunburn, minor burns and chilbains.“ entsprechen vielmehr den im Jahr 1978 in Deutschland angezeigten Anwendungsgebieten, für die die fiktive Zulassung zunächst entstanden ist. Diese Anwendungsgebiete umfassen aber - wie dargelegt - jedenfalls auch die nunmehr im nationalen Nachzulassungsverfahren beantragten Anwendungsgebiete vollständig. Weitergehende Anwendungsgebiete der ausländischen Zulassung stehen der Bezugnahme jedenfalls dann nicht entgegen, wenn die Anwendungsgebiete - wie hier - die im nationalen Nachzulassungsverfahren beantragten Anwendungsgebiete vollständig umfassen und sich der weitergehende Teil als zusätzliches, und damit ohne Weiteres abtrennbares Anwendungsgebiet darstellt.

Vgl. zum erforderlichen Maß der Übereinstimmung der Anwendungsgebiete des Referenzarzneimittels und des national beantragten Arzneimittels: OVG NRW, Urteil vom 2.12.2010 - 13 A 2103/08 -, a. a. O.

Die Bezugnahme und die Verlängerung der (fiktiven) Zulassung geschehen freilich nur im Rahmen der Indikation des nationalen Arzneimittels. Die Klägerin hat durch die Vorlage der Großhandelsrechnung vom 12.1.2010 dargelegt, dass sich das Arzneimittel in Malta im Verkehr befindet (§ 105 Abs. 4c Nr. 1 AMG). Ob eine entsprechende Darlegung ohne die Einreichung einer Vertriebsrechnung bereits durch die im Oktober 2007 eingereichten Unterlagen gelungen ist, bedarf danach keiner Entscheidung.

2. Die Klägerin hat auch die nach § 22 Abs. 6 AMG vorgesehenen Angaben über die in Malta erfolgte Zulassung gemacht und ihren Unterlagen entsprechende Kopien beigefügt (§ 105 Abs. 4c Nr. 2 Buchst. a) AMG). Weiter hat sie durch Schreiben vom 4.10.2007 und erneut vom 28.4.2011 erklärt, dass die eingereichten Unterlagen nach den Absätzen 4 und 4a des § 105 AMG mit den Zulassungsunterlagen übereinstimmen, auf denen die Zulassung in Malta beruht (§ 105 Abs. 4c Nr. 2 Buchst. b) AMG).

Die Berufung auf die maltesische Zulassung wird nicht dadurch ausgeschlossen, dass diese bereits durch Bescheid vom 19.8.2005 erteilt worden und die Klägerin im hier vorliegenden Verfahren Dokumente auch neueren Datums vorgelegt hat, die daher nicht Gegenstand der maltesischen Zulassungsentscheidung gewesen sein können. Unabhängig von der Frage, ob es sich bei den später eingereichten Unterlagen um notwendige Dokumentation im Sinne von § 105 Abs. 4, 4a AMG, und nicht bloß zusätzlich bewertendes Material handelt - in Frage steht etwa ein klinisches Gutachten von Dr. med. B. vom März 2007 - hat der Senat bereits im Urteil vom 2.12.2010 - 13 A 2103/08 -, a. a. O., entschieden, dass die Vorlage weiterer Unterlagen nach Ergehen der ausländischen Zulassungsentscheidung deren Inbezugnahme nicht ausschließt.

Denn zunächst ist durch die Formulierung des § 105 Abs. 4c Nr. 2 Buchst. b) AMG sichergestellt, dass sich die Identitätserklärung nicht nur auf den historischen Antrag im Referenzantrag, sondern ebenso auf - dort ggf. auch nach Erteilung der Zulassung - nachgelieferte Unterlagen und Dokumente bezieht. Weiter soll die Identitätserklärung den von § 105 Abs. 4c AMG - im Unterschied zu § 25 b AMG - nicht geforderten Bewertungsbericht ersetzen und der nationalen Zulassungsbehörde eine eigenständige Bewertung ermöglichen, ob der Gefahrenvorbehalt geltend zu machen ist. Angesichts dessen steht die Einreichung von weiteren Unterlagen der Verwertbarkeit der Identitätserklärung nicht entgegen. Im Gegenteil wäre es mit der Zielrichtung des Arzneimittelgesetzes, vor den von Arzneimitteln (auch) ausgehenden Gefahren zu schützen, nicht vereinbar, den Antragsteller im Rahmen der Bezugnahme nach § 105 Abs. 4c AMG auf die Vorlage nur der Unterlagen zu verweisen, die einer - im Einzelfall auch erheblich älteren - Zulassung im Referenzstaat zugrundeliegen, wenn zwischenzeitlich aktuelleres Erkenntnismaterial vorliegt, was in die Bewertung einbezogen zu werden verdient. Schließlich würde die Ansicht, das Einreichen umfangreicherer Unterlagen bei der nationalen Zulassungsbehörde als bei der Referenzbehörde, auf deren ältere Zulassung Bezug genommen wird, verbiete sich nach § 105 Abs. 4c Nr. 2 Buchst. b) AMG bereits aus formalen Gründen, zu einer nicht hinnehmbaren Verengung des normativen Anwendungsbereichs der Norm führen. Denn als Folge ergäbe sich, dass regelmäßig nur in sehr engem zeitlichen Zusammenhang auf eine ausländische Zulassung Bezug genommen werden könnte. Die Bezugnahme könnte dann selbst in einem Fall ausscheiden, in dem sich - auch bei enger zeitlicher Folge - zwischen der Erteilung der ausländischen und der Beantragung der nationalen Zulassung neue Erkenntnisse ergäben, die der Antragsteller bei seinem nationalen Antrag zu berücksichtigen hätte. Dem Zweck der Anforderungen aus § 105 Abs. 4c Nr. 2 Buchst. b) AMG, der nationalen Behörde die Prüfung des nationalen Vorbehalts zu ermöglichen, ist ausreichend Rechnung getragen, wenn gewährleistet ist, dass jedenfalls die der ausländischen Behörde vorgelegten Unterlagen auch Gegenstand des nationalen Antrags sind. Das Erteilungsdatum der Zulassung aus dem Referenzstaat kann dabei als logische Zäsur zwischen den Unterlagen, die die Behörde des Referenzstaates

bei ihrer Entscheidung berücksichtigt hat und erst nachfolgend vorgelegten Unterlagen zu berücksichtigen sein.

Vgl. OVG NRW, Urteil vom 2.12.2010 - 13 A 2103/08 - a. a. O.; a. M. VG Köln, Urteil vom 26.1.2009 - 24 K 6477/05 -, juris.

3. Die Verlängerung der Zulassung des Arzneimittels „A. Creme“ kann keine Gefahr für die öffentliche Gesundheit im Sinne von § 105 Abs. 4c AMG darstellen.

Eine Gefahr für die öffentliche Gesundheit im Sinne von § 105 Abs. 4c AMG liegt nur vor, wenn diese zu schwerwiegenden Folgen führen kann. Für die Bestimmung des nationalen Vorbehalts nach § 105 Abs. 4c AMG sind - wie bei der Bestimmung der schwerwiegenden Gefahr im Sinne von § 25b Abs. 2 AMG - die Richtlinie 2001/83/EG in der Fassung der Änderungsrichtlinie 2004/27/EG und die dazu ergangene Leitlinie 2006/C133/05 (*Guideline on the Definition of a Potential Serious Risk to Public Health in the Context of Art 29 of the Directive 2001/83/EC*) - anzuwenden.

Vgl. BVerwG, Urteile vom 27.1.2011 - 3 C 11.10 - und - 3 C 10.10 -, jeweils a. a. O.; OVG NRW, Urteil vom 2.12.2010 - 13 A 2103/08 -, a. a. O.

Unter Beachtung der Anwendung der Leitlinie 2006/C133/05 wird deutlich, dass jeweils im Einzelfall zu bewerten ist, ob von der Nachzulassung des Arzneimittels eine schwerwiegende Gefahr für die öffentliche Gesundheit ausgeht. Dabei sind auf einer ersten Stufe die möglichen Gefahrgründe zu bewerten, woran sich die Prüfung anschließt, ob die schwerwiegenden Folgen mit der geforderten Wahrscheinlichkeit eintreten können. Auf einer zweiten Stufe ist zu prüfen, ob vor dem Hintergrund einer Risiko-Nutzen-Abwägung des Arzneimittels das auf der ersten Stufe gefundene Ergebnis zu revidieren ist.

Soweit als Gefahrgrund mangelnde Wirksamkeit des Arzneimittels geltend gemacht wird, kann eine Gefahr mit den in der Leitlinie 2006/C133/05 genannten

schwerwiegenden Folgen nur dann in Betracht kommen, wenn die vom Arzneimittel beanspruchten Anwendungsgebiete sich selbst als Krankheitsbild mit einer gewissen Schwere darstellen. Denn nur in diesem Fall kann eine nicht behandelte Erkrankung zu den bezeichneten schwerwiegenden Folgen führen. Dabei ist zum einen ein durchschnittlicher Verlauf der Krankheit zugrunde zu legen. Atypische, nicht vorhersehbare oder von der Häufigkeit her nicht ins Gewicht fallende Geschehensabläufe sind für die Bewertung außer Betracht zu lassen. Zum anderen ist im Hinblick auf den Krankheitsverlauf auf einen verständigen Durchschnittspatienten abzustellen.

Ein solches doppeltes Korrektiv mit Hilfe eines durchschnittlichen und üblichen Krankheitsverlaufs und der Figur eines verständigen Durchschnittspatienten ist erforderlich, um die Einschränkung des nationalen Gefahrenvorbehalts auf schwerwiegende Krankheiten nicht leerlaufen zu lassen. Denn anderenfalls ließe sich die schwerwiegende Gefahr aus nahezu jedem Anwendungsgebiet begründen. Diese Bewertung unterscheidet sich von der Prüfung, die bei der nationalen Versagung der Zulassung wegen nicht begründeter Wirksamkeit des Arzneimittels nach § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 4 AMG vorgenommen wird.

Soweit als Gefahrengrund aber die mangelnde Qualität oder Sicherheit des Arzneimittels in Betracht kommen, liegt die Sache anders. Hier ist zu berücksichtigen, dass sich entsprechende Gefahren regelmäßig (auch) außerhalb der vorgesehenen Anwendungsgebiete des Arzneimittels realisieren können. Diese Gefahrenfolgen sind im Hinblick auf ihre Schwere und den Wahrscheinlichkeitsgrad ihres Eintritts zu bewerten. Anschließend ist die vorgesehene Nutzen-Risiko-Bewertung vorzunehmen, die dazu führen kann, das Vorliegen einer schwerwiegenden Gefahr zu verneinen, etwa weil die erheblichen, durch Nebenwirkungen begründeten Risiken eines Arzneimittels für die Behandlung einer gravierenden Erkrankung, für die andere Heilmittel nicht zur Verfügung stehen, gerechtfertigt sind.

Nach dem Wortlaut und der systematischen Einbettung des nationalen Gefahrenvorbehalts in das System grundsätzlich anzuerkennender Arzneimittelzulassungen

sungen von Mitgliedstaaten der EU oder des Europäischen Wirtschaftsraums liegt die Darlegungslast und damit auch die materielle Beweislast für das Vorliegen einer Gefahr für die öffentliche Gesundheit beim BfArM.

OVG NRW, Urteil vom 2.12.2010 - 13 A 2103/08 -,
a. a. O.

Unter Anwendung der aufgezeigten Maßstäbe hat das BfArM im vorliegenden Fall nicht ausreichend dargelegt, dass die Verlängerung der Nachzulassung des Arzneimittels „A. Creme“ eine Gefahr für die öffentliche Gesundheit im Sinne von § 105 Abs. 4c AMG darstellen kann. Das BfArM hat zur Verlängerung der Nachzulassung unter Berufung auf § 105 Abs. 4c AMG zunächst vorgetragen, die Wirksamkeit des Arzneimittels sei nicht belegt und daraus folge eine Gefahr für die öffentliche Gesundheit. Damit ist eine schwerwiegende Gefahr im Sinne der Leitlinie 2006/C133/05, die durch die Anwendung des Arzneimittels „A. Creme“ in den (noch) beanspruchten Anwendungsgebieten entstehen kann, nicht ausreichend dargetan. Denn die schwerwiegenden Folgen einer unterlassenen Behandlung der beanspruchten Indikationen „Symptomatische lokale Behandlung von Insektenstichen, Sonnenbrand und Kontakturtikaria“ mit dem - unterstellt unwirksamen - Arzneimittel „A. Creme“ führte nicht zu den Folgen der nach der Leitlinie 2006/C133/05 erforderlichen Schwere. Die Folgen müssten tödlich oder lebensbedrohlich sein, eine stationäre Behandlung oder Verlängerung einer stationären Behandlung erforderlich machen, zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung oder Invalidität führen, eine kongenitale Anomalie oder ein Geburtsfehler sein oder ständig auftretende oder lang anhaltende Symptome bei exponierten Personen hervorrufen können. Nach der objektivierte Betrachtungsweise bei medizinisch zu erwartendem Normalverlauf der Erkrankung und der zu erwartenden Verhaltensweise eines vernünftigen Durchschnittspatienten ist mit den genannten Folgen unbehandelter Erkrankungen in den Anwendungsgebieten entgegen der Auffassung der Beklagten nicht zu rechnen. Die Beklagte hat insoweit geltend gemacht, die unzureichende Behandlung einer ausgeprägten Dermatitis solaris könne zur Hospitalisierung führen. Der durchschnittliche Verlauf einer Dermatitis solaris (Sonnenbrand) führt im Normalfall nicht zur Hospitalisierung (stationäre Aufnahme in das Krankenhaus). Auch unter Einbezie-

hung gelegentlich vorkommender gravierender Verläufe müssen kurzfristige ernsthafte Folgen beim typischen Verlauf eines Sonnenbrands in der Regel nicht in Betracht gezogen werden. Im Falle des ernsthaften Verlaufs eines Sonnenbrands, der eine ärztliche oder Krankenhausbehandlung erforderlich macht, wird ein durchschnittlicher Patient allein aufgrund der sich äußernden Symptome ärztliche oder pharmazeutische Beratung in einer Apotheke suchen und nicht (weiter) selbsttherapeutisch tätig werden oder bleiben. Die Beklagte hat insoweit nichts vorgetragen, was eine abweichende Bewertung rechtfertigen würde. Das gilt ebenso für die - unterstellt unwirksame - Behandlung von Urtikaria (Nesselsucht). Auch hierbei handelt es sich um eine Erkrankung, die unter Berücksichtigung ihrer Eigenschaft als Systemerkrankung nicht den erforderlichen Schweregrad aufweist, der im Fall unterlassener Heilbehandlung zu schwerwiegenden Folgen führen könnte. Dass Schwellungen im Bereich des Kehlkopfes zu den durchschnittlichen Erscheinungsformen einer Nesselsucht gehörten und ein verständiger Patient diese mit dem streitgegenständlichen Arzneimittel in topischer Anwendung zu therapieren versuchte, hat die Beklagte nicht ausreichend darlegen können und erscheint dem Senat im Übrigen fernliegend. Soweit die Beklagte im Schriftsatz vom 6.6.2011 Ausführungen zu „Ekzemen“ unter der Leitindikation atopische Dermatitis (Neurodermitis) macht, ist darauf hinzuweisen, dass die Klägerin die Anwendungsgebiete durch Schriftsatz vom 7.7.2004 beschränkt hat und die Behandlung von "Ekzemen" nicht mehr beansprucht.

Auch im Hinblick auf die Unbedenklichkeit genügen die Darlegungen des BfArM nicht, um eine Gefahr für die öffentliche Gesundheit im Sinne von § 105 Abs. 4c AMG nach den aufgezeigten Maßstäben zu begründen. Das BfArM hat geltend gemacht, die lokale Verträglichkeit des Arzneimittels sei nicht ausreichend geprüft. Möglicherweise sei auch mit Überempfindlichkeitsreaktionen und unerwünschten zentralnervösen Wirkungen, vor allem bei der Anwendung höherer Dosen, zu rechnen. Die Beklagte hat damit keine beachtliche Wahrscheinlichkeit dafür aufgezeigt, dass die Anwendung des Arzneimittels in hinreichender Häufigkeit zu den genannten unerwünschten Wirkungen führen könne, sondern im Gegenteil auf die Fachinformation der Klägerin verwiesen, wonach die genannten Nebenwirkungen „sehr selten“ aufträten. Ebenso fehlt es an Darlegungen dafür,

dass die befürchteten Nebenwirkungen einen Schweregrad erreichen könnten, der den in der Leitlinie 2006/C133/05 beschriebenen Folgen entspricht. Zudem fehlt es an Ausführungen dazu, ob den bislang im Raum stehenden, unerwünschten Arzneimittelwirkungen nicht durch sonstige mildere Mittel wie Auflagen, Gegenanzeigen, Ausnahme von bestimmten Patientengruppen zu begegnen wäre. Die Leitlinie 2006/C133/05 fordert im Fall von Beanstandungen durch die nationale Zulassungsbehörde eine wissenschaftliche Begründung unter anderem unter Berücksichtigung der Durchführbarkeit der Umsetzung von Maßnahmen zur Minderung der Risiken.

Vgl. OVG NRW. Urteil vom 2.12.2010 - 13 A
2103/08 -, a. a. O.

Dabei ist zu berücksichtigen, dass jedenfalls in der Fachinformation für das Arzneimittel auf die Risiken bereits hingewiesen wird.

Die von der Beklagten angenommene schwerwiegende Gefahr ergibt sich schließlich nicht aus einer Gesamtbetrachtung, namentlich einer hier negativen Nutzen-Risiko-Bewertung. Denn das Nutzen-Risiko-Verhältnis ist - anders als der nationale Versagungsgrund nach § 25 Abs. 2 Nr. 5 AMG - kein Umstand, der zur Gefahrbegründung eigenständig herangezogen werden kann, sondern ein übergeordnetes Prinzip, das erst zur abschließenden Bewertung einer bereits festgestellten (schwerwiegenden) Gefahr heranzuziehen ist.

Vgl. OVG NRW. Urteil vom 2.12.2010 - 13 A
2103/08 -, a. a. O.