
Datum: 23.10.2012
Gericht: Verwaltungsgericht Köln
Spruchkörper: 7. Kammer
Entscheidungsart: Urteil
Aktenzeichen: 7 K 636/06
ECLI: ECLI:DE:VGK:2012:1023.7K636.06.00

Tenor:

Soweit die Klägerin die Klage zurückgenommen hat, wird das Verfahren eingestellt.

Im übrigen wird die Beklagte unter Aufhebung des Versagungsbescheides des Bundesamts für Arzneimittel und Medizinprodukte vom 23.12.2005 verpflichtet, über den Antrag der Klägerin auf Verlängerung der Zulassung für das Arzneimittel M. in Gestalt der Änderungsanzeigen vom 01. und 06.12.2011 unter Beachtung der Rechtsauffassung des Gerichts erneut zu entscheiden.

Die Beteiligten tragen die Kosten des Verfahrens jeweils zur Hälfte.

Die Kostenentscheidung ist für jeden Beteiligten gegen Sicherheitsleistung in Höhe von 110% des Vollstreckungsbetrages vorläufig vollstreckbar.

Tatbestand

1

Am 05.06.1978 zeigte die Klägerin das streitgegenständliche Arzneimittel gemäß Art. 3 § 7 Abs. 2 Satz 1 AMNG beim damaligen Bundesgesundheitsamt als im Verkehr befindliches Arzneimittel unter der Bezeichnung "Q. T. " Injektionslösung an. Als wirksamer Bestandteil wurde ein Extrakt aus der Pflanze Viscum album (Extr. Visci albi e planta recente

2

entsprechend 20000 NKE = Nekroseeinheiten) angegeben. Als Anwendungsgebiete wurden neben einer Arthrose-Indikation genannt: **"Für die intravenöse Injektion: Malignome epithelialen Ursprungs in der posttherapeutischen Phase".**

Am 20.12.1989 stellte die Klägerin den Antrag auf Verlängerung der Zulassung des Arzneimittels nach Art. 3 § 7 des AMNG. Als Wirkstoff wurde - nach einer entsprechenden Änderungsanzeige vom 18.12.1989 - ein wässriger Auszug aus Mistelkraut (1:1,3) in einer Menge von 5 mg pro Ampulle mit 1 ml Injektionslösung angegeben. Die Anwendungsgebiete im Bereich der Tumorindikation wurden wie folgt bezeichnet **" Zur Palliativtherapie im Sinne einer unspezifischen Reiztherapie bei malignen Tumoren."** 3

Am 22.08.1990 ging der sog. Langantrag bei dem nun zuständigen Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte - BfArM - ein. Zur Begründung der Wirksamkeit bezog sich die Klägerin auf die Aufbereitungsmonographie der Kommission E "Visci albi herba" vom 05.12.1984. 4

Mit Mängelschreiben vom 03.03.1993 übersandte das BfArM der Klägerin u. a. eine Stellungnahme zur Toxikologie/Klinik und Pharmakologie und setzte zur Mängelbeseitigung eine Frist von 3 Jahren. In der klinischen Stellungnahme wurde u. a. darauf hingewiesen, dass eine Standardisierung des Fertigarzneimittels auf Mistellektine erforderlich sei. Ferner seien eine Dosisfindungsstudie sowie eine Studie zur lokalen Verträglichkeit erforderlich. 5

Am 15.07.1994 zeigte die Klägerin mit Änderungsanzeige u. a. eine Änderung des arzneilich wirksamen Bestandteils an: 1 Ampulle mit 0,5 ml Injektionslösung enthielt danach einen wässrigen Auszug (1:1,1-1,5) aus unverholzten Mistelzweigen mit Blättern (0,06 - 0,09 mg) entsprechend 15 ng aktives Mistellektin, bestimmt als Mistellektin I. Das Anwendungsgebietsgebiet wurde auf die Tumorindikation beschränkt: **"Zur Palliativtherapie (unterstützende Behandlung) im Sinne einer unspezifischen Reiztherapie bei malignen (bösartigen) Tumoren."** Gleichzeitig wurde die Bezeichnung des Arzneimittels in "M. " geändert. 6

Mit Schreiben vom 29.02.1996, eingegangen beim BfArM am 01.03.1996, reichte die Klägerin eine Nachlieferung zur Beantwortung des Mängelschreibens ein. Diese enthielt neben den erforderlichen Sachverständigengutachten eine chem./pharmazeutische, eine pharmakologisch/toxikologische und eine klinische Dokumentation). Die klinische Dokumentation umfasste mehrere klinische Studien sowie eine Dosisfindungsstudie. Gleichzeitig wurde eine erneute Änderungsanzeige vorgelegt, in der der arzneilich wirksame Bestandteil nun wie folgt bezeichnet wurde "Wässriger Auszug (1:1,1-1,5) aus unverholzten Mistelzweigen mit Blättern (0,02 - 0,07 mg) **normiert** auf 15 ng aktives Mistellektin, bestimmt als Mistellektin I. Dem Extrakt wurden außerdem Stabilisatoren hinzugefügt, um die Adsorption der Mistellektine an Oberflächen (z. B. Kunststoffspritzen) zu verhindern (Bl. 522 VV). 7

Der externe Gutachter, Dr. B. X. , kam in seiner Stellungnahme vom 03.03.1997 zu dem Ergebnis, dass wegen der Änderung des wissenschaftlichen Erkenntnisstandes eine Neubearbeitung des medizinischen Gutachtens erforderlich sei. Die Wirksamkeit sowie die Unbedenklichkeit seien bisher nicht ausreichend belegt. Eine Bezugnahme auf die Monographie der Kommission E aus dem Jahr 1984 sei wegen der Normierung des Extrakts nicht möglich, da vor 1984 keine normierten Extrakte im Verkehr gewesen seien. In ihrer Sitzung vom 30.04.1997 stimmte die Kommission E den Ausführungen des Gutachters zu. 8

Mit Schreiben vom 17.05.1999 reichte die Klägerin eine überarbeitete pharmakologisch/toxikologische und klinische Dokumentation einschließlich der Sachverständigengutachten ein. Mit Schreiben vom 25.04.2000 und vom 10.08.2000 wurde erneut eine aktualisierte Dokumentation vorgelegt. Am 22.12.2000 ging die Erklärung der Klägerin zum Einreichen der Unterlagen nach dem 10. Änderungsgesetz zum AMG beim BfArM ein. Danach beantragte die Klägerin die Verlängerung der Zulassung nach § 105 Abs. 4a AMG unter Vorlage der Unterlagen nach § 22 Abs. 2 Nr. 2 und Nr. 3 AMG. Das beantragte Anwendungsgebiet lautete nun **"Zur Palliativtherapie (unterstützende Behandlung) im Sinne einer unspezifischen Reiztherapie bei bösartigen Tumoren"**.

Mit Mängelschreiben vom 17.02.2004 übersandte das BfArM der Klägerin u. a. eine Stellungnahme zur Klinik und setzte zur Mängelbeseitigung eine Frist von 12 Monaten. In der klinischen Stellungnahme wurde die Versagung der Zulassung angekündigt, da nicht belegt sei, dass Mistellektin I der wirksamkeitsbestimmende Inhaltsstoff sei und dass eine Korrelation zwischen immunologischen Veränderungen und der Lebensqualität bestehe. Die Wirksamkeit sei auch durch die vorgelegten präparatespezifischen Studien nicht ausreichend begründet worden. Zudem bestünden Anhaltspunkte für Risiken, zu denen der Gutachter sich nicht hinreichend geäußert habe. 10

In der Sitzung der Kommission E vom 24.03.2004 schloss sich der Berichterstatter der Kommission E zwar der Auffassung des BfArM an, dass die Wirksamkeit des Präparats in der gewählten Dosierung bisher nicht belegt sei. (Der Berichterstatter der Kommission war jedoch der Ansicht, dass durch die Studie PS76A2.14 ein Beleg für die präparatespezifische Dosierung mit 15 ng ML-1 möglich sei, vgl. Bl. 824, Beiakte 3). Die Kommission votierte mehrheitlich dafür, die Zulassung nach Ausräumung der Mängel mit der monographiekonformen Indikation bei Mama- und Colonkarzinom zu verlängern. 11

Mit Schreiben vom 16.02.2005, beim BfArM eingegangen am 18.02.2005, legte die Klägerin eine Antwort auf den Mängelbescheid vom 17.02.2004 vor, die eine neue pharmakologisch/toxikologische und klinische Dokumentation einschließlich zugehöriger Sachverständigengutachten umfasste. Die Klägerin vertrat die Auffassung, dass durch weitere analytische Untersuchungen zum Extrakt gezeigt werde, dass die Mistellektine die wirksamkeitsbestimmenden Inhaltsstoffe seien. Die neuen Studienberichte zeigten nunmehr ein signifikantes positives Ergebnis, sodass die Nachzulassung mit dem konkretisierten Anwendungsgebiet **"Zur Anwendung bei bösartigen soliden Tumoren, palliativ zur Verbesserung der Lebensqualität während der Chemotherapie und in der Nachbehandlungsphase. Zur Steigerung der körperlichen Abwehrkräfte im Sinne einer unspezifischen Reiztherapie"** erteilt werden könne. 12

In der Sitzung der Kommission E vom 26.10.2005 wurde die Meinung vertreten, dass zwar die Verbesserung der Lebensqualität ein ausreichender Wirksamkeitsparameter sei, dass jedoch nach der statistischen Auswertung der vorgelegten Studien ein ausreichender Wirksamkeitsbeleg für die beantragte Indikation nicht bestehe. Eine eindeutige Dosis-Wirkungsbeziehung habe nicht hergestellt werden können und die Ergebnisse hinsichtlich der Verbesserung der Lebensqualität (LQ-Scores) seien zu inhomogen und zu schwach ausgeprägt. Die Kommission votierte daher mit 3 Ja-Stimmen, 2 Gegenstimmen und 3 Enthaltungen für die Versagung der Zulassung. 13

Mit Bescheid vom 23.12.2005, zugestellt am 27.12.2005, wurde der Antrag auf Verlängerung der Zulassung abgelehnt. In der Begründung wurde ausgeführt, das Arzneimittel sei nicht ausreichend geprüft, die Wirksamkeit sei durch die vorgelegten Studien nicht ausreichend begründet worden und das Nutzen-Risiko-Verhältnis sei ungünstig. Die Klägerin vereinbarte 14

jedoch noch vor Erlass des Bescheides mit dem BfArM in einer Besprechung vom 05.12.2005, dass während des Klageverfahrens in Abstimmung mit dem BfArM eine neue klinische Studie mit dem Ziel der Neuzulassung durchgeführt werden solle.

Am 25.01.2006 hat die Klägerin Klage gegen den Versagungsbescheid erhoben. Die Klage wurde zunächst im Hinblick auf die geplante Studie nicht begründet. Die Beteiligten beantragten mit Schriftsätzen vom 13.10. und vom 07.11.2006 das Ruhen des Verfahrens. Mit Beschluss vom 10.11.2006 wurde das unbefristete Ruhen des Verfahrens angeordnet. 15

Mit Schreiben vom 20.02.2008 legte die Klägerin dem BfArM, wie vereinbart, einen überarbeiteten Prüfplan sowie weitere Unterlagen zur Normierung des Extrakts vor. Der Beginn der klinischen Prüfung mit dem Titel "Multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled parallel group study to demonstrate the efficacy (quality of life) and safety of the standardized mistletoe extract PS76A2 during chemotherapy and follow-up of patients with breast cancer" wurde in einem am 28.08.2008 durchgeführten Beratungsgespräch für April 2009 vereinbart. Das BfArM sagte Einverständnis mit einem Ruhen des Verfahrens bis zur Entscheidung über den Neuantrag zu. Die Klägerin verpflichtete sich mit Schriftsatz vom 08.12.2008, die Klage spätestens 6 Monate nach Bekanntgabe der Entscheidung im Neuzulassungsverfahren zurückzunehmen (Bl. 89 d. A.). 16

Mit Schreiben vom 30.03.2011 teilte die Klägerin dem BfArM mit, sie habe sich aufgrund von massiven Rekrutierungsproblemen gezwungen gesehen, die klinische Prüfung für M. abubrechen. Der Nachzulassungsantrag werde auch auf § 105 Abs. 4c AMG gestützt, da das Arzneimittel in Österreich zugelassen sei und sich dort im Verkehr befinde. Mit dem Schreiben wurden eine Kopie des österreichischen Zulassungsbescheids vom 19.12.2007 einschließlich Fach- und Gebrauchsinformation, sowie Verkehrsnachweise und die Übereinstimmungserklärung nach § 105 Abs. 4c Nr. 2 b) AMG vorgelegt. 17

Mit Änderungsanzeigen vom 01.12.2011 und vom 06.12.2011 legte die Klägerin eine geänderte Gebrauchs- und Fachinformation vor. Die Anwendungsgebiete lauten nunmehr **"Unterstützend bei allgemeinen Maßnahmen zur Verbesserung der Lebensqualität bei Brustkrebs während und nach einer Chemotherapie. Eine lebensverlängernde oder krankheitsaufschiebende Wirkung konnte nicht nachgewiesen werden."** 18

In Abschnitt 4.3 der Fachinformation wurden die folgenden **Gegenanzeigen** aufgenommen: **"Kälteagglutinin-Syndrom, Tumorerkrankungen der blutbildenden Organe sowie Nierenzellkarzinom und malignes Melanom."** Ferner wurde die Anwendung des Arzneimittels im Abschnitt 4.4 für **Patienten unter 18 Jahren** kontraindiziert. Schließlich wurde die Art der Anwendung auf die **subkutane Anwendung** (inklusive der intrakutanen Anwendung zur Vortestung) beschränkt. 19

Mit Schreiben vom 29.03.2012 teilte das BfArM der Klägerin mit, dass die Änderung des Anwendungsgebietes nach § 105 Abs. 3a AMG unzulässig sei. Die Änderung sei auch inhaltlich nicht akzeptabel, da die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des angezeigten Anwendungsgebietes nicht belegt sei. Mit den übrigen Änderungen (Gegenanzeigen, Anwendungsart) bestehe Einverständnis. Daraufhin erklärte die Klägerin mit Schreiben vom 11.06.2012, dass die Änderung des Anwendungsgebietes in den Informationstexten bisher noch nicht umgesetzt worden sei und wegen der Beanstandung des BfArM zunächst unterbleibe. 20

Zur Begründung der Klage trägt die Klägerin nunmehr vor, sie habe weder ihre Berechtigung zur Durchführung des vorliegenden Klageverfahrens noch ihre Rechte aus § 105 Abs. 4c 21

- AMG verwirkt. Ein Verstoß gegen Treu und Glauben liege nicht vor. Die österreichische Zulassung für M. sei erst im Dezember 2007 erteilt worden, das Arzneimittel sei erstmalig am 01.04.2008 dort in den Verkehr gebracht worden. Die Klägerin habe sich bereits in dem Beratungsgespräch vom 28.08.2008 auf diese Zulassung berufen, was von der Beklagten aber nicht akzeptiert worden sei. Eine förmliche Antragstellung unter Berufung auf § 105 Abs. 4c AMG sei nicht erforderlich gewesen, da es sich nur um die Geltendmachung eines anderen Zulassungsgrundes handele (BVerwG, Urteil vom 27.01.2011 - 3 C 10.10-). Die Klägerin habe niemals zum Ausdruck gebracht, dass sie auf diese Option zukünftig verzichten wolle, sodass ein etwaiges Vertrauen der Beklagten darauf nicht habe entstehen können.
- Sie habe sich auch im Zusammenhang mit der Ruhensvereinbarung zur Durchführung der klinischen Studie mit dem Ziel der Neuzulassung nicht dazu verpflichtet, die Klage zurückzunehmen, falls ein Neuzulassungsantrag nicht gestellt werden sollte. Die Beklagte habe nicht darauf vertrauen können, dass das Verfahren unter keinen Umständen mehr fortgeführt werde. Hierdurch entstehe ihr auch kein unzumutbarer Nachteil. 22
- Im Übrigen könne sich die Beklagte auf die Identität der Anwendungsgebiete und die angeblichen Gefahren für die öffentliche Gesundheit nur berufen, wenn sie zuvor das Mängelbeseitigungsverfahren nach § 105 Abs. 5 Satz 1 AMG durchgeführt habe (BVerwG, Urteil vom 27.01.2011 Rn. 17). 23
- Die Klägerin habe nunmehr mit Änderungsanzeigen vom 01.12.2011 und 06.12.2011 das Anwendungsgebiet an die zugelassenen Indikationen der österreichischen Zulassung angeglichen. Solche Änderungen seien nach dem Urteil des Bundesverwaltungsgerichts vom 15.12.2011 auch im Rahmen der im Nachzulassungsverfahren zulässigen Änderungen möglich. Die Änderung sei gemäß § 105 Abs. 3a AMG zulässig, weil sie zur Beseitigung der vom BfArM mitgeteilten Mängel hinsichtlich der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit gedient habe. Das BfArM habe mehrfach beanstandet, dass die erforderliche Identität zwischen Bezugsarzneimittel und dem nachzulassenden Arzneimittel hinsichtlich des Anwendungsgebietes nicht bestehe und im übrigen mit der Anwendung des streitgegenständlichen Arzneimittels Gesundheitsgefahren verbunden seien, die einer Anwendung des § 105 Abs. 4c AMG entgegenstünden. Dies sei eine Mängelmitteilung nach § 105 Abs. 3a AMG. Die Vorschrift fordere keine Beanstandung im Rahmen des förmlichen Verfahrens nach § 105 Abs. 5 AMG. 24
- Selbst wenn man eine Änderung des Anwendungsgebietes nach § 105 Abs. 3a AMG für unzulässig halte, stünden im vorliegenden Fall die unterschiedlich formulierten Anwendungsgebiete einer Berufung auf die österreichische Zulassung nicht entgegen. Denn nach der Rechtsprechung des Bundesverwaltungsgerichts sei keine Identität erforderlich. Es komme vielmehr darauf an, ob im Sinne einer wertenden Betrachtung die nun beantragten Anwendungsgebiete von den bisher zugelassenen Anwendungsgebieten umfasst würden. Dies sei hier der Fall. Die Erkrankung an Brustkrebs sei von der Definition der malignen Tumore umfasst. Die bisher zugelassene palliative Therapie diene nach der Definition der WHO nicht der Lebensverlängerung, sondern der Verbesserung der Lebensqualität und sei somit mit der beanspruchten Indikation des österreichischen Arzneimittels vergleichbar. 25
- Die Klägerin habe die Wirksamkeit des streitgegenständlichen Arzneimittels durch die im Nachzulassungsverfahren vorgelegte pivotale placebokontrollierte Doppelblindstudie nachgewiesen, die einen statistisch signifikanten Vorteil des Arzneimittels im Hinblick auf die Verbesserung der Lebensqualität während und nach der Chemotherapie gezeigt habe. Diese Studie sei von der österreichischen Zulassungsbehörde zugrundegelegt worden. Die vom 26

BfArM beanstandeten Mängel bei der statistischen Auswertung der Studie bestünden nicht, was durch eine gutachterliche Stellungnahme eines anerkannten Biometrikers (Prof. Köppke; Universität Münster, Beiakte 27) inzwischen bestätigt worden sei.

Schwerwiegende Gefahren für die öffentliche Gesundheit seien nicht erkennbar. Für die Annahme der Beklagten, dass wegen der Anwendung des streitgegenständlichen Arzneimittels die Therapie mit Herceptin unterlassen werden könne, gebe es vor dem Hintergrund der unterschiedlichen Anwendungsgebiete keinerlei Grundlage. Die Therapie mit Herceptin sei eine anerkannte antitumorale Therapie, die Anwendung von M. sei dagegen nur zur Verbesserung der Lebensqualität bestimmt. Es gebe keinerlei Anzeichen dafür, dass ein verantwortungsvoller Onkologe diese Therapie zugunsten von M. zurückstelle. Derartige Spekulationen seien auch nach der Rechtsprechung des OVG NRW nicht geeignet, eine Gesundheitsgefahr zu begründen (OVG NRW, Urteil vom 02.12.2010 - 13 A 2103/08 -).

Die Behauptung, dass die Einnahme von M. die Behandlung mit Herceptin stören oder unmöglich machen könne, sei spekulativ und entspreche nicht dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse (Anlage 3, Beiakte 6). Nach der eigenen Aussage der Beklagten seien immunmodulatorische Interferenzen des beantragten Arzneimittels mit dem genannten Antikörper nicht untersucht.

Auch für eine Verstärkung der Überempfindlichkeitsreaktionen auf Herceptin durch die Anwendung von M. gebe es keine Anhaltspunkte. Im Übrigen habe die Beklagte zahlreiche anthroposophische Mistelpräparate zugelassen, die teilweise erheblich höhere Mengen an Mistelextrakt bzw. Mistellektinen enthielten, ohne auf Wechselwirkungen mit Herceptin hinzuweisen (vgl. Mustertexte). Die verwendeten Extrakte seien vergleichbar, jedenfalls soweit sie auch aus Laubbaummisteln gewonnen würden (Anlagen 6 und 7, Beiakte 7). Auf die unterschiedlich formulierten Anwendungsgebiete komme es insoweit nicht an. Aus den gemeldeten Nebenwirkungsfällen ergäben sich ebenfalls keine Hinweise auf derartige Wechselwirkungen.

Die von der Beklagten beanstandeten Risiken bei bösartigen Tumoren der blutbildenden Organe, bei malignen Melanom und beim Hypernephrom, bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren und bei Kälteagglutinin Syndrom habe die Klägerin durch entsprechende Gegenanzeigen eliminiert.

Eine schwere Gesundheitsgefahr lasse sich auch nicht aus den wenigen Nebenwirkungsmeldungen ableiten. In 7 Fällen habe es sich um leichte, meist lokale Reaktionen gehandelt. Ein Fall einer schwerwiegenden allergischen Vaskulitis beruhe auf einer nicht ärztlich bestätigten Patientenmeldung. Ein Kausalzusammenhang mit M. sei möglich, aber wegen fehlender Angaben zu Begleitmedikation und Vorerkrankungen nicht sicher zu bewerten. In einem weiteren Fall eines anaphylaktischen Schocks bei einer 86-jährigen Brustkrebspatientin sei der Zusammenhang mit der Gabe von M. wahrscheinlich. Allergische Reaktionen, einschließlich eines anaphylaktischen Schocks, seien bei vielen Arzneimitteln möglich. Daher werde in der Fachinformation von M. eine intrakutane Vortestung vor Beginn der Behandlung empfohlen. Bei Beachtung dieses Hinweises wäre die Behandlung dieser Patientin mit M. unterblieben.

Schließlich sei die lokale Verträglichkeit bei subkutaner Anwendung durch die Ergebnisse mehrerer klinischer Studien belegt. Risiken bei intravenöser Anwendung habe die Klägerin durch eine Beschränkung auf die subkutane Anwendung ausgeschlossen.

Weitere Risiken bestünden nicht und seien auch im Versagungsbescheid nicht aufgeführt.

Der Einwand der Beklagten, dass eine Verbesserung der Lebensqualität keine zulassungsfähige Indikation darstelle, sei weder dem Arzneimittelgesetz noch der Richtlinie 2001/83 zu entnehmen. Das aufgeführte Zitat sei auch in der genannten Leitlinie nicht aufzufinden. Diese beziehe sich nur auf Studien, für die nur wenige Patienten zur Verfügung stünden. Dies treffe für Brustkrebs nicht zu. Jedenfalls ergebe sich daraus keine Gefahr für die öffentliche Gesundheit.	34
Vielmehr werde in einem Gutachten der Deutschen Agentur für Health Technology Assessment (HTA) des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) aus dem Jahr 2006 nach Auswertung der verfügbaren Studien bestätigt, dass die Addition von auf das Mistellektin I normierten Mistelpräparaten zur konventionellen Chemotherapie bei der Behandlung von Brustkrebs einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität bei Brustkrebspatientinnen haben könne (Beiakte 25).	35
Schließlich wird eine ausführliche Stellungnahme der Klägerin zum Versagungsbescheid vom 23.12.2005 vorgelegt (Beiakte 26).	36
Die Klägerin beantragt,	37
die Beklagte unter Aufhebung des Versagungsbescheides des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte vom 23.12.2005 zu verpflichten, über den Antrag der Klägerin auf Verlängerung der Zulassung für das Arzneimittel M. unter Beachtung der Rechtsauffassung des Gerichts erneut zu entscheiden.	38
Die Beklagte beantragt,	39
die Klage abzuweisen.	40
Sie ist der Auffassung, die Berufung auf die österreichische Zulassung gemäß § 105 Abs. 4c AMG nach Ablauf von 5 Jahren seit Klageerhebung sei rechtsmissbräuchlich. Bereits im Beratungsgespräch am 28.08.2008 sei auf die österreichische Zulassung hingewiesen worden. Seinerzeit habe die Beklagte mitgeteilt, dass eine Anerkennung dieser Zulassung nicht ohne weiteres erfolgen könne. Die Klägerin hätte demnach den Antrag nach § 105 Abs. 4c bereits 2008 stellen können. Die Beklagte habe darauf vertrauen dürfen, dass die Klägerin ein Neuzulassungsverfahren betreibe, nicht aber ein Nachzulassungsverfahren nach § 105 Abs. 4c AMG. Im Hinblick darauf hätten umfassende Abstimmungen und fachliche Beratungen mit dem BfArM stattgefunden.	41
Jedenfalls sei die Bezugnahme auf das österreichische Arzneimittel nicht möglich, weil die Anwendungsgebiete nicht vergleichbar seien. In Österreich sei das Arzneimittel mit dem Anwendungsgebiet "Unterstützend bei allgemeinen Maßnahmen zur Verbesserung der Lebensqualität bei Brustkrebs während und nach einer Chemotherapie. Eine lebensverlängernde oder krankheitsaufschiebende Wirkung konnte nicht nachgewiesen werden." im Verkehr. Die seinerzeit geplante Studie habe sich an diesem Anwendungsgebiet orientiert. Demgegenüber habe die Klägerin im Nachzulassungsverfahren das Anwendungsgebiet "Zur Palliativtherapie (unterstützende Behandlung) im Sinne einer unspezifischen Reiztherapie bei malignen Tumoren" beantragt. Gegenstand der Verlängerung nach § 105 Abs. 4c AMG könne aber nur dieses, fiktiv zugelassene Arzneimittel sein. Maßgeblich sei daher nur das zuletzt am 18.02.2005 beantragte Anwendungsgebiet "Zur Anwendung bei bösartigen Tumoren, palliativ zur Verbesserung der Lebensqualität während der Chemotherapie und in der Nachbehandlungsphase. Zur Steigerung der körpereigenen Abwehrkräfte im Sinne einer unspezifischen Reiztherapie".	42

Eine Änderung des Anwendungsgebiets in Anpassung an die österreichische Zulassung sei daher nicht möglich bzw. nach § 105 Abs. 3a AMG nicht zulässig. Denn es habe sich nicht um eine Behebung der von der Behörde mitgeteilten Mängel der Wirksamkeit oder Unbedenklichkeit gehandelt, sondern um eine im AMG nicht vorgesehene Anpassung an eine ausländische Zulassung. Wegen der unterschiedlichen Anwendungsgebiete sei auch die Voraussetzung übereinstimmender Zulassungsunterlagen gemäß § 105 Abs. 4c Nr. 2b AMG nicht erfüllt.	43
Schließlich sei mit der Anwendung des Arzneimittels bei der beantragten Indikation eine schwere Gefahr für die öffentliche Gesundheit verbunden.	44
Die in dem beantragten Anwendungsgebiet erfassten Krankheiten seien schwerwiegende, typischerweise nicht heilbare Krankheiten mit begrenzter Lebenserwartung. Für diese, insbesondere für Patientinnen mit Her2-positivem Brustkrebs, stünden inzwischen neuartige Immuntherapien (Herceptin/Trastuzumab) zur Verfügung, für die eine Verlängerung der Lebenszeit belegt sei. Es könne daher nicht ausgeschlossen werden, dass durch die Anwendung des streitgegenständlichen rein palliativen Arzneimittels der Einsatz dieser neuartigen Therapieoptionen unterbleibe. Außerdem könne eine Stimulierung des Immunsystems durch M. die Behandlung mit Herceptin stören oder unmöglich machen. Weiter könne die Gefahr von häufigen schweren Überempfindlichkeitsreaktionen unter Trastuzumab durch eine gleichzeitige Anwendung des streitgegenständlichen Arzneimittels erhöht werden. Untersuchungen des Arzneimittels im Hinblick auf die Auslösung von Überempfindlichkeitsreaktionen oder von Autoimmunkrankheiten lägen nicht vor. Damit müsse das Nutzen-Risiko-Verhältnis negativ ausfallen.	45
Ein Vergleich mit zugelassenen anthroposophischen Mistelpräparaten sei wegen der unterschiedlichen Zusammensetzung der Mistelextrakte und therapeutischen Zielrichtung nicht möglich. Eine Interferenz mit Herceptin-Rezeptoren spiele demnach bei anthroposophischen Mistelzubereitungen keine Rolle.	46
Weiter bestehe bei den Indikationen "bösartige Tumore der blutbildenden Organe", "malignes Melanom" und "Hypernephrom" der Verdacht, dass mistelhaltige Präparate tumorpromovierende Wirkungen hätten und damit zum Fortschreiten der Grunderkrankung beitragen.	47
Bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sei das Arzneimittel nicht ausreichend geprüft. Eine Tumorpromotion könne bei den in dieser Personengruppe auftretenden Tumorarten nicht ausgeschlossen werden, zumal Tumore im Jugendalter in der Regel einen hochmalignen Verlauf hätten.	48
Für das streitgegenständliche Arzneimittel lägen mit Stand vom 27.07.2011 neun Fälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen vor, darunter eine schwere allergische Vaskulitis (DE-BFARM-11091676) sowie ein anaphylaktischer Schock bei einer 86-jährigen Brustkrebspatientin (DE-BFARM_00005296), der als lebensbedrohend eingestuft worden sei.	49
Ferner bestünden Risiken bei der Anwendung des Arzneimittels bei Patienten mit Kälteagglutinin Syndrom. Die lokale Verträglichkeit sei nicht geprüft. Die österreichische Zulassung sei auf die subkutane Anwendung beschränkt.	50
Schließlich sei eine "Verbesserung der Lebensqualität" allein, d. h. ohne eine onkologische Wirkung, nach der CHMP-Leitlinie "Guideline on Clinical Trials in small Populations" CHMP/EWP/83561/2005 kein akzeptabler Parameter für die Zulassung in der onkologischen	51

Therapie.

Ein Mängelbeseitigungsverfahren im Hinblick auf die Voraussetzungen des § 105 Abs. 4c AMG sei nicht erforderlich bzw. nicht zulässig gewesen, da der Antrag erst im Verlauf des anhängigen Klageverfahrens gestellt worden sei. 52

Wegen der Einzelheiten des Sach- und Streitstandes wird auf die Gerichtsakte, die von der Beklagten vorgelegten Verwaltungsvorgänge und alle sonstigen von den Beteiligten vorgelegten Unterlagen Bezug genommen. 53

Entscheidungsgründe 54

Soweit die Klägerin die Klage zurückgenommen hat, ist das Verfahren nach § 92 Abs. 3 Satz 1 VwGO einzustellen. Die Klägerin hat die Klage mit der Einreichung der Änderungsanzeigen vom 01.12 und 06.12.2011 bei Gericht konkludent teilweise zurückgenommen. Sie hat mit den Änderungsanzeigen auf Teile der Anwendungsgebiete verzichtet und die fiktive Zulassung des streitgegenständlichen Arzneimittels entsprechend beschränkt. Damit richtet sich der Antrag der Klägerin nur noch auf eine Verpflichtung der Beklagten zur Verlängerung der fiktiven Zulassung im Umfang der noch beanspruchten Anwendungsgebiete. Hinsichtlich der aufgegebenen Anwendungsgebiete liegt dementsprechend eine teilweise Klagerücknahme vor. 55

Soweit die Klägerin nunmehr noch die Verlängerung der Zulassung im Umfang der Änderungsanzeigen vom 01. und 06.12.2011 begehrt, ist die Klage als Verpflichtungsklage zulässig. Die Klägerin hat das Klagerecht gegen den Versagungsbescheid des BfArM vom 23.12.2005 jedenfalls insoweit nicht verwirkt, als sie sich auf den Zulassungsgrund des § 105 Abs. 4c AMG beruft. 56

Prozessuale Befugnisse können ebenso wie materielle Rechte der Verwirkung unterliegen. Das bedeutet, dass ein Recht nicht mehr ausgeübt werden darf, wenn seit der Möglichkeit der Geltendmachung längere Zeit verstrichen ist und besondere Umstände hinzutreten, die die verspätete Geltendmachung als Verstoß gegen Treu und Glauben erscheinen lassen bzw. der Berechtigte unter Verhältnissen untätig bleibt, unter denen vernünftigerweise etwas zur Wahrung des Rechts unternommen zu werden pflegt. 57

vgl. OVG NRW, Beschluss vom 13.09.2011 - 11 A 1237/11 - m. w. N.. 58

Es kann im vorliegenden Fall offen bleiben, ob die Klägerin nach jahrelangem Ruhen des Rechtsstreits im Hinblick auf die geplante Durchführung eines Neuzulassungsverfahrens noch eine gerichtliche Überprüfung der ursprünglichen Versagungsgründe des streitgegenständlichen Ablehnungsbescheides verlangen kann oder ob sie dieses Recht verwirkt hat. 59

Denn hier liegt ein anderer Sachverhalt vor. Die Klägerin hat ihren Nachzulassungsantrag nunmehr auch auf einen neuen sachlichen und rechtlichen Grund gestützt, nämlich die Berufung auf eine Zulassung des streitgegenständlichen Arzneimittels in einem anderen Mitgliedstaat der EU nach § 105 Abs. 4c AMG. Dieser Zulassungsgrund war nicht Gegenstand des Versagungsbescheides und damit auch nicht Gegenstand der Ruhensvereinbarung der Beteiligten, die vor der Erteilung der österreichischen Zulassung im Jahr 2007 getroffen worden war. Aus dieser Absprache kann somit eine Verwirkung des Klagerechts im Hinblick auf § 105 Abs. 4c AMG nicht hergeleitet werden. 60

Die Geltendmachung dieses neuen Klagegrundes ist nicht verwirkt, weil seit der Möglichkeit der Nutzung der österreichischen Zulassung kein unangemessen langer Zeitraum verstrichen ist und die Berufung darauf auch nicht gegen Treu und Glauben verstößt. Die Möglichkeit, den Antrag auf Nachzulassung auf die 2007 erteilte Zulassung in Österreich zu stützen, bestand nicht schon im Jahr 2008, wie die Beklagte meint. Zwar ist zu diesem Zeitpunkt das österreichische Präparat in den Verkehr gebracht worden. Jedoch war der Klägerin die Bezugnahme auf die österreichische Zulassung bei realistischer Betrachtungsweise seinerzeit versperrt, weil die Klägerin nach der Rechtsprechung der maßgeblichen Instanzgerichte eine EU-Zulassung des Arzneimittels wegen der in § 105 Abs. 5 Satz 3 AMG geregelten Präklusion neuer Unterlagen nach Ablauf der Mängelbeseitigungsfrist nicht mehr geltend machen konnte,

vgl. VG Köln, Urteil vom 04.12.2007 - 7 K 583/05 - , OVG NRW, Urteil vom 07.10.2009 - 13 02 306/08 - .

Erst mit dem Urteil des Bundesverwaltungsgerichts vom 27.01.2011 - 3 C 11.10 - , wurde 63 entschieden, dass der pharmazeutische Unternehmer sich auch noch nach Ablauf der Mängelbeseitigungsfrist auf die EU-Zulassung berufen kann, solange das Nachzulassungsverfahren nicht bestandskräftig abgeschlossen ist.

Die Klägerin hätte zwar im Jahr 2008 einen Antrag auf Anerkennung der österreichischen 64 Zulassung nach § 25 b AMG stellen können. Es kann ihr jedoch nicht zur Last gelegt werden, dass sie dieses Verfahren nicht gewählt hat, da bereits erhebliche Vorbereitungen zur Durchführung der geplanten Studie in Abstimmung mit der Beklagten getroffen worden waren und die Beklagte die Anerkennung der österreichischen Zulassung im Beratungsgespräch vom 28.08.2008 abgelehnt hat. Demnach war dieses Verfahren - auch im Hinblick auf das dort vorgesehene Schiedsverfahren (§ 25 b Abs. 5 AMG i.V.m. Art. 29 ff. der Richtlinie 2001/83/EU) - keinesfalls einfacher oder aussichtsreicher als das mit der Beklagten vereinbarte Neuzulassungsverfahren.

War die Berufung auf die Zulassung in Österreich nach § 105 Abs. 4 c AMG bei vernünftiger, 65 prozessökonomischer Betrachtungsweise erst seit der Änderung der Rechtsprechung im Januar 2011 möglich, fehlt es für die Annahme einer Verwirkung bereits an dem erforderlichen längeren Zeitablauf. Denn die Klägerin hat sich mit Schreiben vom 30.03.2011, also zwei Monate nach der Entscheidung des Bundesverwaltungsgerichts, verbindlich auf diesen Zulassungsgrund berufen.

Ein treuwidriges Verhalten kann hierin ebenfalls nicht gesehen werden. Vielmehr hat die 66 Klägerin ohne zeitliche Verzögerung das getan, was ein verantwortungsvoller Antragsteller vernünftigerweise zur Rechtswahrung getan hätte. Die Klägerin hat die Beklagte zeitnah nach dem Inverkehrbringen des Präparats in Österreich im Jahr 2008 davon in Kenntnis gesetzt. Nachdem die Beklagte diese Zulassung abgelehnt hatte, hat die Klägerin sich zunächst um die Durchführung der Studie bemüht, was der Vereinbarung der Beteiligten entsprach. Unmittelbar nach dem Scheitern der geplanten Studie wegen unzureichender Patientenrekrutierung hat die Klägerin sich dann auf die österreichische Zulassung berufen. Ein Vertrauen der Beklagten darauf, dass die Klägerin von dieser Möglichkeit keinen Gebrauch mehr machen würde, ist nicht begründet. Denn die Klägerin hat weder ausdrücklich noch konkludent einen entsprechenden Verzicht erklärt. Es kann nicht als rechtsmissbräuchlich angesehen werden, wenn die Klägerin einen durch die Rechtsprechung des Bundesverwaltungsgerichts neu eröffneten Weg nun für sich nutzbar macht, nachdem der ursprünglich geplante Weg der Neuzulassung aus Gründen, die die Klägerin nicht zu vertreten hat, fehlgeschlagen ist.

Die Klage ist auch begründet. Die Klägerin hat einen Anspruch auf Neubescheidung ihres Verlängerungsantrages, da der ergangene Versagungsbescheid vom 23.12.2005 zum maßgeblichen Zeitpunkt der mündlichen Verhandlung rechtswidrig ist und die Klägerin in ihren Rechten verletzt, § 113 Abs. 5 Satz 2 VwGO. 67

Es kann im vorliegenden Fall offen bleiben, ob die Klägerin ihr Klagebegehren auf § 105 Abs. 4f Satz 1 AMG, stützen kann, wonach die fiktive Zulassung nach § 105 Abs. 1 AMG auf Antrag um fünf Jahre zu verlängern ist, wenn kein Versagungsgrund nach § 25 Abs. 2 AMG vorliegt. Insbesondere bedarf die Frage, ob der Nachzulassung die Versagungsgründe der unzureichend begründeten Wirksamkeit nach § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 4 AMG oder ein ungünstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis nach § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 5 AMG entgegenstehen, keiner Entscheidung. 68

Denn die Klägerin kann sich auf die eigenständige Rechtsgrundlage des § 105 Abs. 4c AMG berufen. Diese Vorschrift bildet neben § 105 Abs. 4f AMG eine Grundlage für die Nachzulassung eines Arzneimittels, die den Anspruch unter anderen Voraussetzungen gewährt. Es handelt sich nicht nur um eine Möglichkeit der Beseitigung von zuvor gerügten Mängeln der Zulassung im Sinne des § 25 Abs. 2 AMG innerhalb der Mängelbeseitigungsfrist, 69

vgl. OVG NRW, Urteil vom 09.06.2011 - 13 A 306/08 - unter Berufung auf BVerwG, Urteile vom 27.01.2011 - 3 C 11.10 - und - 3 C 10.10 - , juris. 70

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 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. Diese Voraussetzungen sind hier erfüllt. 71

Die Klägerin hat im Zeitpunkt der mündlichen Verhandlung eine fortbestehende fiktive Zulassung hinsichtlich des streitgegenständlichen Arzneimittels (1.) Sie hat sich auf eine in einem EU-Mitgliedsstaat nach der Richtlinie 2001/83 erteilte Zulassung für ein identisches, dort im Verkehr befindliches Arzneimittel berufen und die erforderlichen Angaben gemacht (2.). Eine Gefahr für die öffentliche Gesundheit durch die Verlängerung der Zulassung hat die Beklagte nicht hinreichend dargelegt und nachgewiesen (3.). 72

1. Die fiktive Zulassung für das Arzneimittel M. ist gemäß § 105 Abs. 1 und 2 AMG mit der im Juni 1978 erfolgten Anzeige an das Bundesverwaltungsamt entstanden. Sie bestand in der Folgezeit fort, nachdem die Klägerin den Antrag auf Verlängerung der Zulassung (sog. Kurzantrag) bis zum 30.04.1990 gestellt hat, § 105 Abs. 3 Satz 1 AMG, und die erforderlichen Unterlagen innerhalb der gesetzlich bzw. behördlich bestimmten Fristen rechtzeitig eingereicht hat, § 105 Abs. 4 und Abs. 4a AMG. Die fiktive Zulassung ist auch nicht durch eine unzulässige Änderung des Arzneimittels erloschen. 73

Insbesondere hat die Klägerin die beanspruchten Anwendungsgebiete nicht unzulässig geändert, sondern das ursprünglich angezeigte, relativ weit gefasste Anwendungsgebiet "Malignome epithelialen Ursprungs in der posttherapeutischen Phase" im Verlauf des Verfahrens immer mehr eingeschränkt sowie konkretisiert. Dies begegnet im Hinblick darauf, dass nach § 29 Abs. 3 Nr. 3 AMG nur Erweiterungen der Anwendungsgebiete neuzulassungspflichtig sind und waren, keinen rechtlichen Bedenken. 74

Vor allem war auch die zuletzt erfolgte Änderungsanzeige vom 01.12.2011, mit der das Arzneimittel an das Anwendungsgebiet der österreichischen Zulassung angepasst worden ist, wirksam und zulässig. Das Anwendungsgebiet des Arzneimittels ist durch die auf dem vorgeschriebenen Formblatt eingereichte Änderungsanzeige wirksam geändert worden. Bei der Änderungsanzeige handelt es sich um eine verwaltungsrechtliche Willenserklärung, die mit Zugang bei dem Adressaten, also dem BfArM, wirksam wird,	75
vgl. OVG NRW, Beschluss vom 27.08.2009 - 13 A 1668/07 - .	76
Sie ist ohne die Erklärung irgendeines Vorbehalts eingereicht worden und konnte daher vom Erklärungsempfänger nur als verbindliche Arzneimitteländerung aufgefasst werden. Auf den Umstand, dass die Klägerin die Anzeige bisher nicht durch eine entsprechende Änderung der Informationstexte umgesetzt hat, kommt es daher nicht an.	77
Die Änderung des Anwendungsgebiets ist auch zulässig, weil es sich gegenüber dem zuletzt beanspruchten Anwendungsgebiet lediglich um eine Einschränkung handelt, die nicht mit einer Änderung in eine andere Indikation verbunden war, und damit als teilweise Rücknahme des Verlängerungsantrags bis zum Abschluss des Verfahrens möglich ist,	78
vgl. OVG NRW, Urteil vom 02.12.2010 - 13 A 2103/08 - und Urteil vom 09.06.2011 - 13 A 306/08 - : zulässige Reduzierung.	79
Im Zeitpunkt der Änderungsanzeige im Dezember 2011 war das Arzneimittel mit dem zuletzt, nämlich mit Schreiben vom 16.02.2005 beantragten Anwendungsgebiet fiktiv zugelassen. Mit diesem Schreiben hatte die Klägerin das Anwendungsgebiet auf eine entsprechende Mängelrüge der Beklagten vom 17.02.2004 gemäß § 105 Abs. 3a Satz 1 AMG wirksam wie folgt geändert:	80
"Zur Anwendung bei bösartigen soliden Tumoren, palliativ zur Verbesserung der Lebensqualität während der Chemotherapie und in der Nachbehandlungsphase. Zur Steigerung der körperlichen Abwehrkräfte im Sinne einer unspezifischen Reiztherapie."	81
Dass die Klägerin dieses Anwendungsgebiet nie umgesetzt hat, ist für den Inhalt der fiktiven Zulassung unbeachtlich.	82
Ein Vergleich mit dem nun mit Änderungsanzeige vom 01.12.2011 beanspruchten Anwendungsgebiet	83
"Unterstützend bei allgemeinen Maßnahmen zur Verbesserung der Lebensqualität bei Brustkrebs während und nach der Chemotherapie. Eine lebensverlängernde oder krankheitsaufschiebende Wirkung konnte nicht nachgewiesen werden."	84
zeigt, dass die Klägerin auf das Teilanwendungsgebiet "Zur Steigerung der körperlichen Abwehrkräfte im Sinne einer unspezifischen Reiztherapie" komplett verzichtet hat und bei der noch beantragten palliativen Anwendung bei bösartigen Tumoren auf alle Tumore bis auf Brustkrebs verzichtet hat. Im Übrigen stimmt die Anwendung im Rahmen einer unterstützenden oder palliativen Anwendung zur Verbesserung der Lebensqualität überein. Demnach erweist sich das geänderte Anwendungsgebiet als Minus-Variante gegenüber dem früheren Anwendungsgebiet und damit als zulässige Einschränkung des Antrags.	85
Selbst wenn man bei einem Verzicht auf Teilanwendungsgebiete die Änderungsvorschriften für anwendbar hält, würde es sich um eine zulässige Änderung zur Anpassung an die österreichische Zulassung handeln. Die Zulässigkeit richtet sich nach § 105 Abs. 3a Satz 1	86

i.V.m. § 29 Abs. 2a Nr. 1 AMG. Danach sind Änderungen der Anwendungsgebiete bis zur ersten Verlängerung der Zulassung zulässig, wenn sie zur Behebung von mitgeteilten Mängeln bei Wirksamkeit und Unbedenklichkeit erfolgen und das Therapiegebiet nicht verändert wird. Diese Voraussetzungen sind hier erfüllt.

Die erste Verlängerung der Zulassung ist noch nicht erfolgt. Da auch der Versagungsbescheid wegen der aufschiebenden Wirkung der Klage noch keine Rechtswirkungen hat bzw. nicht vollziehbar ist, ist das Nachzulassungsverfahren noch nicht abgeschlossen und § 105 Abs. 3a AMG anwendbar. Nach der Rechtsprechung des Bundesverwaltungsgerichts ist das Mängelbeseitigungsverfahren grundsätzlich auch bei Mängeln der Bezugnahme auf eine EU-Zulassung nach § 105 Abs. 4c anzuwenden,

87

vgl. BVerwG, Urteil vom 27.01.2011 - 3 C 11.10 - Rn. 17 und Urteil vom 15.12.2011 - 3 C 2.11 - Rn. 15. 88

Die Beklagte hat Mängel des Arzneimittels hinsichtlich der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit jedenfalls formlos gerügt, indem sie im Klageverfahren neben der fehlenden Identität der Arzneimittel Gefahren für die öffentliche Gesundheit geltend gemacht hat, die sich aus der fehlenden Wirksamkeit und aus Nebenwirkungen ergeben sollen. Dass dies nicht im Rahmen eines förmlichen Mängelbeseitigungsverfahrens erfolgt ist, kann der Klägerin nicht entgegengehalten werden. Ein unzulässiger Wechsel in ein anderes Therapiegebiet hat nicht stattgefunden. Demnach ist die Änderung auch im Rahmen des § 105 Abs. 3a Satz 1 AMG zulässig.

89

Die Einwände der Beklagten gegen die Änderung des Anwendungsgebiets zur Anpassung an die österreichische Bezugzulassung greifen nach Auffassung der Kammer nicht durch. Die Ansicht der Beklagten, eine Berufung auf § 105 Abs. 4c AMG sei nur möglich, wenn die Identität der Arzneimittel im Zeitpunkt der Stellung des Antrags gegeben sei und eine Anpassung nicht möglich sei, hat keine Grundlage im Arzneimittelgesetz. Für die Beurteilung der Rechtmäßigkeit des Versagungsbescheides ist der Zeitpunkt der mündlichen Verhandlung maßgeblich,

90

vgl. OVG NRW, Urteil vom 13.04.2011 - 13 A 58/09 - .

91

Da der Zulassungsgrund des § 105 Abs. 4c AMG nach der o. a. Rechtsprechung des Bundesverwaltungsgerichts auch noch im Verlauf eines Klageverfahrens gegen den Versagungsbescheid erstmals geltend gemacht werden kann, genügt es, wenn die Voraussetzungen dieses Zulassungsgrundes und damit auch die Identität der Arzneimittel im Zeitpunkt der mündlichen Verhandlung vorliegen. Warum keine Anpassung an das Anwendungsgebiet der österreichischen Zulassung im Rahmen des § 105 Abs. 3a Satz 1 AMG möglich sein soll, hat die Beklagte nicht begründet.

92

Eine derartige Anpassung wird auch durch die Rechtsprechung des Bundesverwaltungsgerichts zur Auslegung des § 105 Abs. 4c AMG nicht ausgeschlossen. Das Gericht fordert zwar entsprechend dem Wortlaut der Vorschrift eine Identität von fiktiv zugelassenem Arzneimittel und ausländischem Bezugsmittel hinsichtlich der wesentlichen Merkmale und damit auch des Anwendungsgebiets,

93

vgl. BVerwG, Urteil vom 15.12.2011 - 3 C 2.11 - Rn. 19.

94

Diese Identität wurde in dem dort entschiedenen Fall trotz abweichenden Wortlauts bejaht, weil bei einer wertenden Betrachtung die beantragten Anwendungsgebiete von den

95

zugelassenen Anwendungsgebieten des Bezugsarzneimittels umfasst wurden, d.h. in der Sache gleichartig waren. Das Gericht hat sich in der genannten Entscheidung nicht mit der Frage befasst, ob die Anwendungsgebiete der beantragten Zulassung noch durch eine Änderungsanzeige an die Anwendungsgebiete der Bezugszulassung angepasst werden können und die Identität auf diese Weise hergestellt werden kann.

Es hat die Möglichkeit der Anpassung anderer Merkmale des Arzneimittels jedoch im Rahmen der Änderungsvorschriften des Nachzulassungsverfahrens, die eine erleichterte Änderung vorsehen, bejaht. Es ist kein Grund dafür ersichtlich, warum eine Änderung des Anwendungsgebiets, die zum Zweck der Herstellung der Identität mit dem Bezugsarzneimittel erfolgt, und die Voraussetzungen der Änderungsvorschriften nach § 105 Abs. 3a Satz 1 AMG erfüllt, nicht zulässig sein soll. Dies gilt nach Auffassung der Kammer jedenfalls für solche Änderungen, die sich auf eine Reduzierung der Anwendungsgebiete beschränken. 96

Eine derartige Änderung stünde zudem in Einklang mit den vom Gesetzgeber verfolgten Zwecken der Erleichterung und Beschleunigung des Nachzulassungsverfahrens, die sowohl der Vorschrift des § 105 Abs. 4c AMG als auch der Vorschrift des § 105 Abs. 3a Satz 1 AMG zugrundeliegen, 97

vgl. BVerwG, Urteil vom 27.01.2011 - 3 C 11.10 - Rn. 19, 20 und vom 15.12.2011 - 3 C 2.198 Rn. 26 ; Amtliche Begründung zum 10. ÄndG zum AMG, zitiert bei Kloesel/Cyran § 105 (75. Erg.-Lief., S. 119 f).

Durch die Übernahme des Anwendungsgebiets des EU-Zulassung im Rahmen einer zulässigen Änderung nach § 105 Abs. 3a Satz 1 AMG ist es möglich, die behördliche Prüfung der Versagungsgründe durch die in dem anderen Mitgliedsstaat bereits erfolgte Prüfung zu ersetzen und damit zu erleichtern. Der Zulassungsbehörde entsteht daher durch die Anpassung des Anwendungsgebiets kein zusätzlicher Prüfungsaufwand. Im Gegenteil beschränkt sich die Prüfung nunmehr auf die Voraussetzungen des § 105 Abs. 4c AMG und damit praktisch auf die Feststellung einer - schwerwiegenden - Gefahr für die öffentliche Gesundheit. Die daraus resultierende Folge, dass bisher schon erfolgte umfangreiche Prüfungen - wie im vorliegenden Fall - durch die Bezugnahme auf die ausländische Zulassung obsolet werden, hat der Gesetzgeber offenbar im Hinblick auf die Erleichterung der Nachzulassung und die Harmonisierung der Arzneimittelzulassung in der Europäischen Union hingenommen, indem er die Möglichkeit der Bezugnahme nach § 105 Abs. 4c innerhalb des Nachzulassungsverfahrens ohne eine zeitliche Begrenzung eingeführt hat, 99

vgl. BVerwG, Urteil vom 27.01.2011 - 3 C 11.10 - Rn. 18. 100

Demnach ist eine im Zeitpunkt der mündlichen Verhandlung fortbestehende fiktive Zulassung für das Arzneimittel M. in Form der Änderungsanzeigen vom 01.12.2011 und 06.12.2011 vorhanden. 101

2. Die Klägerin hat sich mit Schreiben vom 30.03.2011 ordnungsgemäß auf eine ihr in einem anderen EU-Mitgliedsstaat erteilte Zulassung für ihr Arzneimittel berufen, nämlich auf die in Österreich am 19.12.2007 erteilte Zulassung, und die erforderlichen Unterlagen vorgelegt. Sie hat durch die Vorlage eines Warenverzeichnisses und eines Auszuges aus dem Austria Kodex (entspricht der "Roten Liste") aus dem Jahr 2011 nachgewiesen, dass das Arzneimittel dort im Verkehr ist. Sie hat die nach § 22 Abs. 6 AMG erforderlichen Kopien des Zulassungsbescheides, der SPC und der Packungsbeilage des in Österreich zugelassenen Arzneimittels eingereicht sowie die schriftliche Erklärung über die Übereinstimmung der Zulassungsunterlagen nach § 105 Abs. 4 und 4a AMG mit den in Österreich eingereichten 102

Zulassungsunterlagen abgegeben. Diese Unterlagen hat die Beklagte nicht beanstandet.

3. Die Beklagte hat nicht hinreichend dargelegt, dass die Verlängerung der Zulassung für M. 103
eine Gefahr für die öffentliche Gesundheit im Sinne von § 105 Abs. 4c AMG darstellt.

Eine Gefahr für die öffentliche Gesundheit im Sinne von § 105 Abs. 4c AMG liegt nur vor, 104
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 § 25 b Abs. 2 AMG - die Richtlinie 2001/83/EG in der aktuellen Fassung
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 27.01.2011 - 3 C 11.10 - und vom 15.12.2011 - 3 C 2.11 - ; OVG105
NRW Urteile vom 02.12.2010 - 13 A 2103/08 - und vom 09.06.2011 - 13 A 306/08 - .

Hiernach ist jeweils im Einzelfall zu bewerten, ob von der Nachzulassung des Arzneimittels 106
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 Gefahrengrund mangelnde Wirksamkeit des Arzneimittels geltend gemacht wird, 107
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 - wirksam - behandelte Erkrankung zu den
bezeichneten schwerwiegenden Folgen führen. Dabei ist zum einen ein durchschnittlicher
Verlauf der Krankheit zugrunde zu legen. Zum anderen ist auf das Verhalten eines
verständigen Durchschnittspatienten abzustellen,

OVG NRW, Urteil vom 09.06.2011 - 13 A 306/08 - . 108

Zu ergänzen wäre, dass bei Arzneimitteln, die üblicherweise durch den Arzt oder unter 109
Aufsicht des Arztes angewendet werden, von der Handlungsweise eines
verantwortungsvollen, die Regeln der medizinischen Wissenschaft und Ethik beachtenden
Arztes auszugehen ist. Denn andernfalls ließe sich eine schwerwiegende Gefahr aus nahezu
jedem Anwendungsgebiet begründen.

Die Darlegungslast und damit auch die materielle Beweislast für das Vorliegen einer Gefahr 110
für die öffentliche Gesundheit liegen nach dem Wortlaut des Gefahrenvorbehalts in § 105
Abs. 4c AMG und vor dem Hintergrund der grundsätzlich anzuerkennenden
Arzneimittelzulassungen anderer EU-Mitgliedstaaten beim BfArM,

vgl. OVG NRW, Urteil vom 09.06.2011 - 13 A 306/08 - . 111

Im vorliegenden Fall hat die Beklagte sich auf die folgenden Gefahrengründe berufen: Die 112
Wirksamkeit des Arzneimittels in der onkologischen Therapie sei nicht belegt (3.1). Die
beanspruchte Verbesserung der Lebensqualität sei kein zulässiger Wirksamkeitsparameter
(3.2). Die Anwendung des Arzneimittels könne zu einer Unterlassung, Erschwerung oder
Erhöhung der Risiken einer wirksamen Krebstherapie mit Herceptin/Trastuzumab führen

(3.3). Das Arzneimittel habe erhebliche Nebenwirkungen in Form unerwünschter allergischer Reaktionen bis zum anaphylaktischen Schock (3.4).

Die ursprünglich geltend gemachten weiteren Risiken bei bestimmten Patientengruppen (bösartige Tumore der blutbildenden Organe; malignes Melanom, Hypernephrom, Kälteagglutinin Syndrom, Kinder und Jugendliche unter 18 Jahre) bzw. bei der Anwendungsart "intravenöse Anwendung" können nicht mehr als relevant angesehen werden, nachdem die Klägerin diese Gefahren durch die Aufnahme entsprechender Gegenanzeigen bzw. die Beschränkung auf die "subkutane Anwendung" ausgeschlossen hat. 113

Die oben aufgeführten übrigen Gefahrengründe sind jedoch nicht geeignet, eine schwerwiegende Gesundheitsgefahr im Sinne des § 105 Abs. 4c zu belegen. 114

3.1 Die Folgen einer Unwirksamkeit des Arzneimittels in der beanspruchten Indikation führen nicht zu einer schwerwiegenden Gesundheitsgefahr im Sinne der Leitlinie 2006/C133/05. 115
Schwerwiegend sind die Folgen nur dann, wenn sie tödlich oder lebensbedrohlich sind, eine stationäre Behandlung oder Verlängerung einer stationären Behandlung erforderlich machen, zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung oder Invalidität führen oder ständig auftretende oder lang anhaltende Symptome hervorrufen können.

Der vorliegende Fall weist die Besonderheit auf, dass das Arzneimittel keine therapeutische Indikation hat, insbesondere nicht zur Anwendung als Heilmittel in Gestalt einer Alternative zur schulmedizinischen Behandlung von Brustkrebs bestimmt ist. Es wird lediglich eine "unterstützende Wirkung bei allgemeinen Maßnahmen zur Verbesserung der Lebensqualität bei Brustkrebs während und nach einer Chemotherapie" in Aussicht gestellt. Die Anwendung des streitgegenständlichen Arzneimittels soll also nur **ergänzend** zu den schulmedizinisch indizierten therapeutischen Maßnahmen wie beispielsweise einer Chemotherapie erfolgen und lediglich zu einer Verbesserung des allgemeinen Befindens des Patienten führen. Eine Unwirksamkeit des Arzneimittels in dieser Indikation hätte also nicht zur Folge, dass die Krebserkrankung unbehandelt bleibt und somit ungehindert fortschreitet, denn die normale Krebstherapie wird ja fortgeführt. Die Unwirksamkeit würde nur dazu führen, dass die versprochene Verbesserung der Lebensqualität ausbleibt. Die Nichtverbesserung des Befindens kann aber wohl schwerlich als schwerwiegende Gesundheitsgefahr in dem oben genannten Sinne eingestuft werden. 116

Eine schwerwiegende Gesundheitsgefahr kann auch nicht daraus abgeleitet werden, dass das Arzneimittel möglicherweise unter Missachtung der zugelassenen Indikation anstelle der schulmedizinischen Krebstherapie eingesetzt wird (off-label-use) und die Krankheit hierdurch unbehandelt fortschreitet. Die Verlängerung der Zulassung für eine rein palliative Anwendung kann in diesem Fall nicht als ursächlich für eine nicht zugelassene Anwendung zu Heilzwecken angesehen werden. Ein verantwortungsvoller Arzt wird auch hiervon abraten, wenn es noch Möglichkeiten der Tumorbehandlung gibt. Dies wird darüberhinaus durch den Zusatz im Anwendungsgebiet "Eine lebensverlängernde oder krankheitsaufschiebende Wirkung konnte nicht nachgewiesen werden." sichergestellt. Sollte eine Patientin gleichwohl die Fortführung der schulmedizinischen Krebstherapie ablehnen und stattdessen in Kenntnis der eingeschränkten Zulassung auf das streitgegenständliche Misteipräparat zurückgreifen, wäre dies eine Folge eines frei verantwortlichen Willensentschlusses der Patientin und nicht eine Folge der Arzneimittelzulassung. 117

3.2 Eine schwerwiegende Gesundheitsgefahr wird auch nicht dadurch hervorgerufen, dass die beanspruchte Indikation "Verbesserung der Lebensqualität" allein nach EU-Leitlinien möglicherweise kein anerkanntes Kriterium für die Wirksamkeit eines Arzneimittels ist, wie die 118

Beklagte meint. Selbst wenn diese Auffassung der Beklagten zutreffen würde, würde dies nur dazu führen, dass das Medikament - selbst bei einer Wirksamkeit zur Verbesserung der Lebensqualität - keinen klinischen Nutzen im Sinne des Arzneimittelrechts hätte. Der Umstand, dass der klinische Nutzen einer palliativen Anwendung nicht bejaht werden kann, hätte jedoch keine Auswirkungen auf den Gesundheitszustand der Patientin.

3.3 Der Beklagten kann auch nicht dahingehend gefolgt werden, dass die Anwendung des 119
streitgegenständlichen Arzneimittels zu einer Unterlassung oder Behinderung der
Behandlung mit Herceptin/Trastuzumab führen und hierdurch eine wirksame Krebstherapie
beeinträchtigt werden könnte. Insoweit gilt das oben Gesagte (Ziff. 3.1), dass das Arzneimittel
nur zur palliativen Anwendung bestimmt ist und daher nicht davon auszugehen ist, dass ein
verantwortungsvoller Therapeut den möglichen Einsatz einer wirksamen Antitumorthérapie
unterlässt.

Soweit die Beklagte Wechselwirkungen bei einer gleichzeitigen Anwendung von Herceptin 120
und M. in Form einer verminderten oder gestörten Wirkung von Herceptin oder einer
Zunahme von Überempfindlichkeitsreaktionen befürchtet, hat sie diese Risiken bisher nicht
ausreichend begründet. Der Umstand allein, dass beide Medikamente in unterschiedlicher
Form in das Immunsystem eingreifen, dürfte hierfür nicht genügen. Konkrete Anhaltspunkte
für ein entsprechendes Risiko sind damit noch nicht dargetan.

Derartige Wechselwirkungen bei der Anwendung von Herceptin sind ausweislich der 121
Fachinformation nicht bekannt, obwohl Herceptin bereits seit 2000 in der EU zugelassen ist
und Mistelpräparate, insbesondere anthroposophische Mistelpräparate, seit Jahrzehnten bei
Krebspatienten angewendet werden. Risiken aus der gleichzeitigen Anwendung von
Herceptin und Mistelextrakten hat die Beklagte bisher weder im Nachzulassungsverfahren für
die anthroposophischen Mistelpräparate beanstandet, wie der Kammer aus entsprechenden
Gerichtsverfahren bekannt ist, noch im vorliegenden Nachzulassungsverfahren. Derartige
Risiken werden auch im Versagungsbescheid nicht erwähnt. Soweit sich die Beklagte darauf
beruft, dass die anthroposophischen Mistelpräparate im Hinblick auf das Inhaltsstoffspektrum
und das Anwendungsgebiet nicht vergleichbar sind, spielen diese Gesichtspunkte bei der
Beurteilung von Wechselwirkungen keine Rolle. Denn nach den eigenen Angaben des BfArM
sind die Inhaltsstoffe der Mistel, die eine immunologische Wirkung haben, nicht vollständig
bekannt, sodass unerwünschte Wechselwirkungen auch bei den wesentlich höher dosierten
anthroposophischen Präparaten auftreten müssten.

Im Übrigen ist die Behandlung mit Herceptin nur bei 25 % der Brustkrebspatientinnen 122
angezeigt, weil nur diese eine Überexpression des Wachstumsfaktor-Rezeptors HER2
aufweisen,

vgl. Wikipedia: Trastuzumab, Stand: 31.10.2012 123

Die genannten Wechselwirkungsgefahren würden daher auch nur bei ca. 25 % des 124
Anwenderkollektivs bestehen und damit nicht die Versagung der Zulassung für alle
Brustkrebspatientinnen rechtfertigen, sondern allenfalls einen Wechselwirkungshinweis für
die betroffene Personengruppe. Das BfArM hat sich vorliegend auch nicht mit der Frage
beschäftigt, ob eventuelle Wechselwirkungsgefahren nicht durch entsprechende
Warnhinweise als milderer Mittel ausgeräumt werden könnten.

3.4 Schließlich ergeben sich auch aus den vom BfArM vorgelegten Fallberichten über 125
unerwünschte Arzneimittelwirkungen keine schwerwiegenden Gesundheitsgefahren. Im
Schriftsatz vom 29.08.2011 beruft sich die Beklagte auf 9 Fallmeldungen und legt einen

Auszug aus der UAW-Datenbank vor. Nach ihrer eigenen Einschätzung handelt es sich bei einem Großteil der Fälle um leichtere und vorübergehende Reaktionen, die nicht mit schwerwiegenden Gesundheitsfolgen verbunden waren: 4 Berichte über Lokalreaktionen an der Injektionsstelle, 1 Fall von Urinretention, 1 Fall eines Leberenzymanstiegs sowie 1 Fallbericht, in dem Nasenbluten, Hämatom und Schmerz aufgetreten waren.

Lediglich 2 Fälle werden als "serios" (schwere allergische Vaskulitis mit zahlreichen Blutpunkten auf der Haut) bzw. lebensbedrohend (anaphylaktischer Schock) eingestuft. Jedoch ist die Wahrscheinlichkeit derartiger Reaktionen gering. Die beiden schwerwiegenden Fälle waren allergische Reaktionen, die als solche bei Mistelzubereitungen bekannt sind und daher als mögliche Folgen der Verabreichung des Medikaments angesehen werden können. Jedoch erscheint die Wahrscheinlichkeit ihres Auftretens als gering. Dies ergibt sich zum einen aus der geringen Fallzahl vor dem Hintergrund einer langen Marktpräsenz des Präparates seit mindestens 1978. Zum anderen hat die Klägerin das Risiko schwerwiegender allergischer Nebenwirkungen dadurch minimiert, dass sie die Durchführung einer intrakutanen Vortestung mit einer 1 : 100 verdünnten M. -Lösung in der Fachinformation vorgeschrieben hat. 126

Soweit die Beklagte in der mündlichen Verhandlung beanstandet hat, dass eine allergische Reaktion bei einer einmaligen Vortestung möglicherweise noch nicht sichtbar wird, weil durch den erstmaligen Kontakt erst eine Sensibilisierung erfolgt, könnte diesem Risiko durch einen weiteren Test begegnet werden. Eine Versagung wird hierdurch nicht gerechtfertigt. 127

Auch in den im Nachzulassungsverfahren durchgeführten Studien wurde eine gute Verträglichkeit des Arzneimittels bei der jetzt noch beantragten subkutanen Anwendung berichtet (vgl. Klinisches Sachverständigengutachten "Amendment to Expert Report Part IV" vom 16.02.2005, von Dr. Ulrich Mengs, Beiakte 23). 128

Der Klage war somit stattzugeben. Die Kostenentscheidung beruht auf § 154 Abs. 1 und § 155 Abs. 2 VwGO. Soweit die Klägerin die Klage teilweise zurückgenommen hat, trägt sie die Kosten des Verfahrens nach § 155 Abs. 2 VwGO. Im Übrigen trägt die im verbliebenen Klageverfahren unterlegene Beklagte die Kosten. Da der Umfang der zurückgenommenen Teile des Anwendungsgebietes erheblich ist (alle Krebsarten bis auf Brustkrebs), erscheint der Kammer eine Kostenteilung angemessen. Die Entscheidung über die vorläufige Vollstreckbarkeit beruht auf § 167 VwGO i.V.m. § 709 ZPO. 129

Die Berufung war nicht zuzulassen. Insbesondere kommt der Rechtssache im Hinblick auf die wenigen noch anhängigen Fälle der Nachzulassung von Arzneimitteln keine grundsätzliche Bedeutung zu, § 124 Abs. 2 Nr. 3 VwGO. 130

Tatbestand 131

Am 05.06.1978 zeigte die Klägerin das streitgegenständliche Arzneimittel gemäß Art. 3 § 7 Abs. 2 Satz 1 AMNG beim damaligen Bundesgesundheitsamt als im Verkehr befindliches Arzneimittel unter der Bezeichnung "Q. T. " Injektionslösung an. Als wirksamer Bestandteil wurde ein Extrakt aus der Pflanze *Viscum album* (Extr. Visci albi e planta recente entsprechend 20000 NKE = Nekroseeinheiten) angegeben. Als Anwendungsgebiete wurden neben einer Arthrose-Indikation genannt: **"Für die intravenöse Injektion: Malignome epithelialen Ursprungs in der posttherapeutischen Phase".** 132

Am 20.12.1989 stellte die Klägerin den Antrag auf Verlängerung der Zulassung des Arzneimittels nach Art. 3 § 7 des AMNG. Als Wirkstoff wurde - nach einer entsprechenden 133

Änderungsanzeige vom 18.12.1989 - ein wässriger Auszug aus Mistelkraut (1:1,3) in einer Menge von 5 mg pro Ampulle mit 1 ml Injektionslösung angegeben. Die Anwendungsgebiete im Bereich der Tumorindikation wurden wie folgt bezeichnet " **Zur Palliativtherapie im Sinne einer unspezifischen Reiztherapie bei malignen Tumoren.**"

Am 22.08.1990 ging der sog. Langantrag bei dem nun zuständigen Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte - BfArM - ein. Zur Begründung der Wirksamkeit bezog sich die Klägerin auf die Aufbereitungsmonographie der Kommission E "Visci albi herba" vom 05.12.1984. 134

Mit Mängelschreiben vom 03.03.1993 übersandte das BfArM der Klägerin u. a. eine Stellungnahme zur Toxikologie/Klinik und Pharmakologie und setzte zur Mängelbeseitigung eine Frist von 3 Jahren. In der klinischen Stellungnahme wurde u. a. darauf hingewiesen, dass eine Standardisierung des Fertigarzneimittels auf Mistellektine erforderlich sei. Ferner seien eine Dosisfindungsstudie sowie eine Studie zur lokalen Verträglichkeit erforderlich. 135

Am 15.07.1994 zeigte die Klägerin mit Änderungsanzeige u. a. eine Änderung des arzneilich wirksamen Bestandteils an: 1 Ampulle mit 0,5 ml Injektionslösung enthielt danach einen wässrigen Auszug (1:1,1-1,5) aus unverholzten Mistelzweigen mit Blättern (0,06 - 0,09 mg) entsprechend 15 ng aktives Mistellektin, bestimmt als Mistellektin I. Das Anwendungsgebietsgebiet wurde auf die Tumorindikation beschränkt: "**Zur Palliativtherapie (unterstützende Behandlung) im Sinne einer unspezifischen Reiztherapie bei malignen (bösartigen) Tumoren.**" Gleichzeitig wurde die Bezeichnung des Arzneimittels in "M. " geändert. 136

Mit Schreiben vom 29.02.1996, eingegangen beim BfArM am 01.03.1996, reichte die Klägerin eine Nachlieferung zur Beantwortung des Mängelschreibens ein. Diese enthielt neben den erforderlichen Sachverständigengutachten eine chem./pharmazeutische, eine pharmakologisch/toxikologische und eine klinische Dokumentation). Die klinische Dokumentation umfasste mehrere klinische Studien sowie eine Dosisfindungsstudie. Gleichzeitig wurde eine erneute Änderungsanzeige vorgelegt, in der der arzneilich wirksame Bestandteil nun wie folgt bezeichnet wurde "Wässriger Auszug (1:1,1-1,5) aus unverholzten Mistelzweigen mit Blättern (0,02 - 0,07 mg) **normiert** auf 15 ng aktives Mistellektin, bestimmt als Mistellektin I. Dem Extrakt wurden außerdem Stabilisatoren hinzugefügt, um die Adsorption der Mistellektine an Oberflächen (z. B. Kunststoffspritzen) zu verhindern (Bl. 522 VV). 137

Der externe Gutachter, Dr. B. X. , kam in seiner Stellungnahme vom 03.03.1997 zu dem Ergebnis, dass wegen der Änderung des wissenschaftlichen Erkenntnisstandes eine Neubearbeitung des medizinischen Gutachtens erforderlich sei. Die Wirksamkeit sowie die Unbedenklichkeit seien bisher nicht ausreichend belegt. Eine Bezugnahme auf die Monographie der Kommission E aus dem Jahr 1984 sei wegen der Normierung des Extrakts nicht möglich, da vor 1984 keine normierten Extrakte im Verkehr gewesen seien. In ihrer Sitzung vom 30.04.1997 stimmte die Kommission E den Ausführungen des Gutachters zu. 138

Mit Schreiben vom 17.05.1999 reichte die Klägerin eine überarbeitete pharmakologisch/toxikologische und klinische Dokumentation einschließlich der Sachverständigengutachten ein. Mit Schreiben vom 25.04.2000 und vom 10.08.2000 wurde erneut eine aktualisierte Dokumentation vorgelegt. Am 22.12.2000 ging die Erklärung der Klägerin zum Einreichen der Unterlagen nach dem 10. Änderungsgesetz zum AMG beim BfArM ein. Danach beantragte die Klägerin die Verlängerung der Zulassung nach § 105 Abs. 4a AMG unter Vorlage der Unterlagen nach § 22 Abs. 2 Nr. 2 und Nr. 3 AMG. Das beantragte 139

Anwendungsgebiet lautete nun **"Zur Palliativtherapie (unterstützende Behandlung) im Sinne einer unspezifischen Reiztherapie bei bösartigen Tumoren"**.

Mit Mängelschreiben vom 17.02.2004 übersandte das BfArM der Klägerin u. a. eine Stellungnahme zur Klinik und setzte zur Mängelbeseitigung eine Frist von 12 Monaten. In der klinischen Stellungnahme wurde die Versagung der Zulassung angekündigt, da nicht belegt sei, dass Mistellektin I der wirksamkeitsbestimmende Inhaltsstoff sei und dass eine Korrelation zwischen immunologischen Veränderungen und der Lebensqualität bestehe. Die Wirksamkeit sei auch durch die vorgelegten präparatespezifischen Studien nicht ausreichend begründet worden. Zudem bestünden Anhaltspunkte für Risiken, zu denen der Gutachter sich nicht hinreichend geäußert habe. 140

In der Sitzung der Kommission E vom 24.03.2004 schloss sich der Berichterstatter der Kommission E zwar der Auffassung des BfArM an, dass die Wirksamkeit des Präparats in der gewählten Dosierung bisher nicht belegt sei. (Der Berichterstatter der Kommission war jedoch der Ansicht, dass durch die Studie PS76A2.14 ein Beleg für die präparatespezifische Dosierung mit 15 ng ML-1 möglich sei, vgl. Bl. 824, Beiakte 3). Die Kommission votierte mehrheitlich dafür, die Zulassung nach Ausräumung der Mängel mit der monographiekonformen Indikation bei Mama- und Colonkarzinom zu verlängern. 141

Mit Schreiben vom 16.02.2005, beim BfArM eingegangen am 18.02.2005, legte die Klägerin eine Antwort auf den Mängelbescheid vom 17.02.2004 vor, die eine neue pharmakologisch/toxikologische und klinische Dokumentation einschließlich zugehöriger Sachverständigengutachten umfasste. Die Klägerin vertrat die Auffassung, dass durch weitere analytische Untersuchungen zum Extrakt gezeigt werde, dass die Mistellektine die wirksamkeitsbestimmenden Inhaltsstoffe seien. Die neuen Studienberichte zeigten nunmehr ein signifikantes positives Ergebnis, sodass die Nachzulassung mit dem konkretisierten Anwendungsgebiet **"Zur Anwendung bei bösartigen soliden Tumoren, palliativ zur Verbesserung der Lebensqualität während der Chemotherapie und in der Nachbehandlungsphase. Zur Steigerung der körperlichen Abwehrkräfte im Sinne einer unspezifischen Reiztherapie"** erteilt werden könne. 142

In der Sitzung der Kommission E vom 26.10.2005 wurde die Meinung vertreten, dass zwar die Verbesserung der Lebensqualität ein ausreichender Wirksamkeitsparameter sei, dass jedoch nach der statistischen Auswertung der vorgelegten Studien ein ausreichender Wirksamkeitsbeleg für die beantragte Indikation nicht bestehe. Eine eindeutige Dosis-Wirkungsbeziehung habe nicht hergestellt werden können und die Ergebnisse hinsichtlich der Verbesserung der Lebensqualität (LQ-Scores) seien zu inhomogen und zu schwach ausgeprägt. Die Kommission votierte daher mit 3 Ja-Stimmen, 2 Gegenstimmen und 3 Enthaltungen für die Versagung der Zulassung. 143

Mit Bescheid vom 23.12.2005, zugestellt am 27.12.2005, wurde der Antrag auf Verlängerung der Zulassung abgelehnt. In der Begründung wurde ausgeführt, das Arzneimittel sei nicht ausreichend geprüft, die Wirksamkeit sei durch die vorgelegten Studien nicht ausreichend begründet worden und das Nutzen-Risiko-Verhältnis sei ungünstig. Die Klägerin vereinbarte jedoch noch vor Erlass des Bescheides mit dem BfArM in einer Besprechung vom 05.12.2005, dass während des Klageverfahrens in Abstimmung mit dem BfArM eine neue klinische Studie mit dem Ziel der Neuzulassung durchgeführt werden solle. 144

Am 25.01.2006 hat die Klägerin Klage gegen den Versagungsbescheid erhoben. Die Klage wurde zunächst im Hinblick auf die geplante Studie nicht begründet. Die Beteiligten beantragten mit Schriftsätzen vom 13.10. und vom 07.11.2006 das Ruhen des Verfahrens. 145

Mit Beschluss vom 10.11.2006 wurde das unbefristete Ruhen des Verfahrens angeordnet.

Mit Schreiben vom 20.02.2008 legte die Klägerin dem BfArM, wie vereinbart, einen überarbeiteten Prüfplan sowie weitere Unterlagen zur Normierung des Extrakts vor. Der Beginn der klinischen Prüfung mit dem Titel "Multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled parallel group study to demonstrate the efficacy (quality of life) and safety of the standardized mistletoe extract PS76A2 during chemotherapy and follow-up of patients with breast cancer" wurde in einem am 28.08.2008 durchgeführten Beratungsgespräch für April 2009 vereinbart. Das BfArM sagte Einverständnis mit einem Ruhen des Verfahrens bis zur Entscheidung über den Neuantrag zu. Die Klägerin verpflichtete sich mit Schriftsatz vom 08.12.2008, die Klage spätestens 6 Monate nach Bekanntgabe der Entscheidung im Neuzulassungsverfahren zurückzunehmen (Bl. 89 d. A.). 146

Mit Schreiben vom 30.03.2011 teilte die Klägerin dem BfArM mit, sie habe sich aufgrund von massiven Rekrutierungsproblemen gezwungen gesehen, die klinische Prüfung für M. abubrechen. Der Nachzulassungsantrag werde auch auf § 105 Abs. 4c AMG gestützt, da das Arzneimittel in Österreich zugelassen sei und sich dort im Verkehr befinde. Mit dem Schreiben wurden eine Kopie des österreichischen Zulassungsbescheids vom 19.12.2007 einschließlich Fach- und Gebrauchsinformation, sowie Verkehrsnachweise und die Übereinstimmungserklärung nach § 105 Abs. 4c Nr. 2 b) AMG vorgelegt. 147

Mit Änderungsanzeigen vom 01.12.2011 und vom 06.12.2011 legte die Klägerin eine geänderte Gebrauchs- und Fachinformation vor. Die Anwendungsgebiete lauten nunmehr **"Unterstützend bei allgemeinen Maßnahmen zur Verbesserung der Lebensqualität bei Brustkrebs während und nach einer Chemotherapie. Eine lebensverlängernde oder krankheitsaufschiebende Wirkung konnte nicht nachgewiesen werden."** 148

In Abschnitt 4.3 der Fachinformation wurden die folgenden **Gegenanzeigen** aufgenommen: **"Kälteagglutinin-Syndrom, Tumorerkrankungen der blutbildenden Organe sowie Nierenzellkarzinom und malignes Melanom."** Ferner wurde die Anwendung des Arzneimittels im Abschnitt 4.4 für **Patienten unter 18 Jahren** kontraindiziert. Schließlich wurde die Art der Anwendung auf die **subkutane Anwendung** (inklusive der intrakutanen Anwendung zur Vortestung) beschränkt. 149

Mit Schreiben vom 29.03.2012 teilte das BfArM der Klägerin mit, dass die Änderung des Anwendungsgebietes nach § 105 Abs. 3a AMG unzulässig sei. Die Änderung sei auch inhaltlich nicht akzeptabel, da die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des angezeigten Anwendungsgebietes nicht belegt sei. Mit den übrigen Änderungen (Gegenanzeigen, Anwendungsart) bestehe Einverständnis. Daraufhin erklärte die Klägerin mit Schreiben vom 11.06.2012, dass die Änderung des Anwendungsgebietes in den Informationstexten bisher noch nicht umgesetzt worden sei und wegen der Beanstandung des BfArM zunächst unterbleibe. 150

Zur Begründung der Klage trägt die Klägerin nunmehr vor, sie habe weder ihre Berechtigung zur Durchführung des vorliegenden Klageverfahrens noch ihre Rechte aus § 105 Abs. 4c AMG verwirkt. Ein Verstoß gegen Treu und Glauben liege nicht vor. Die österreichische Zulassung für M. sei erst im Dezember 2007 erteilt worden, das Arzneimittel sei erstmalig am 01.04.2008 dort in den Verkehr gebracht worden. Die Klägerin habe sich bereits in dem Beratungsgespräch vom 28.08.2008 auf diese Zulassung berufen, was von der Beklagten aber nicht akzeptiert worden sei. Eine förmliche Antragstellung unter Berufung auf § 105 Abs. 4c AMG sei nicht erforderlich gewesen, da es sich nur um die Geltendmachung eines anderen Zulassungsgrundes handele (BVerwG, Urteil vom 27.01.2011 - 3 C 10.10-). Die 151

Klägerin habe niemals zum Ausdruck gebracht, dass sie auf diese Option zukünftig verzichten wolle, sodass ein etwaiges Vertrauen der Beklagten darauf nicht habe entstehen können.

Sie habe sich auch im Zusammenhang mit der Ruhensvereinbarung zur Durchführung der klinischen Studie mit dem Ziel der Neuzulassung nicht dazu verpflichtet, die Klage zurückzunehmen, falls ein Neuzulassungsantrag nicht gestellt werden sollte. Die Beklagte habe nicht darauf vertrauen können, dass das Verfahren unter keinen Umständen mehr fortgeführt werde. Hierdurch entstehe ihr auch kein unzumutbarer Nachteil. 152

Im Übrigen könne sich die Beklagte auf die Identität der Anwendungsgebiete und die angeblichen Gefahren für die öffentliche Gesundheit nur berufen, wenn sie zuvor das Mängelbeseitigungsverfahren nach § 105 Abs. 5 Satz 1 AMG durchgeführt habe (BVerwG, Urteil vom 27.01.2011 Rn. 17). 153

Die Klägerin habe nunmehr mit Änderungsanzeigen vom 01.12.2011 und 06.12.2011 das Anwendungsgebiet an die zugelassenen Indikationen der österreichischen Zulassung angeglichen. Solche Änderungen seien nach dem Urteil des Bundesverwaltungsgerichts vom 15.12.2011 auch im Rahmen der im Nachzulassungsverfahren zulässigen Änderungen möglich. Die Änderung sei gemäß § 105 Abs. 3a AMG zulässig, weil sie zur Beseitigung der vom BfArM mitgeteilten Mängel hinsichtlich der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit gedient habe. Das BfArM habe mehrfach beanstandet, dass die erforderliche Identität zwischen Bezugsarzneimittel und dem nachzulassenden Arzneimittel hinsichtlich des Anwendungsgebietes nicht bestehe und im übrigen mit der Anwendung des streitgegenständlichen Arzneimittels Gesundheitsgefahren verbunden seien, die einer Anwendung des § 105 Abs. 4c AMG entgegenstünden. Dies sei eine Mängelmitteilung nach § 105 Abs. 3a AMG. Die Vorschrift fordere keine Beanstandung im Rahmen des förmlichen Verfahrens nach § 105 Abs. 5 AMG. 154

Selbst wenn man eine Änderung des Anwendungsgebietes nach § 105 Abs. 3a AMG für unzulässig halte, stünden im vorliegenden Fall die unterschiedlich formulierten Anwendungsgebiete einer Berufung auf die österreichische Zulassung nicht entgegen. Denn nach der Rechtsprechung des Bundesverwaltungsgerichts sei keine Identität erforderlich. Es komme vielmehr darauf an, ob im Sinne einer wertenden Betrachtung die nun beantragten Anwendungsgebiete von den bisher zugelassenen Anwendungsgebieten umfasst würden. Dies sei hier der Fall. Die Erkrankung an Brustkrebs sei von der Definition der malignen Tumore umfasst. Die bisher zugelassene palliative Therapie diene nach der Definition der WHO nicht der Lebensverlängerung, sondern der Verbesserung der Lebensqualität und sei somit mit der beanspruchten Indikation des österreichischen Arzneimittels vergleichbar. 155

Die Klägerin habe die Wirksamkeit des streitgegenständlichen Arzneimittels durch die im Nachzulassungsverfahren vorgelegte pivotale placebokontrollierte Doppelblindstudie nachgewiesen, die einen statistisch signifikanten Vorteil des Arzneimittels im Hinblick auf die Verbesserung der Lebensqualität während und nach der Chemotherapie gezeigt habe. Diese Studie sei von der österreichischen Zulassungsbehörde zugrundegelegt worden. Die vom BfArM beanstandeten Mängel bei der statistischen Auswertung der Studie bestünden nicht, was durch eine gutachterliche Stellungnahme eines anerkannten Biometrikers (Prof. Köppke; Universität Münster, Beiakte 27) inzwischen bestätigt worden sei. 156

Schwerwiegende Gefahren für die öffentliche Gesundheit seien nicht erkennbar. Für die Annahme der Beklagten, dass wegen der Anwendung des streitgegenständlichen Arzneimittels die Therapie mit Herceptin unterlassen werden könne, gebe es vor dem 157

Hintergrund der unterschiedlichen Anwendungsgebiete keinerlei Grundlage. Die Therapie mit Herceptin sei eine anerkannte antitumorale Therapie, die Anwendung von M. sei dagegen nur zur Verbesserung der Lebensqualität bestimmt. Es gebe keinerlei Anzeichen dafür, dass ein verantwortungsvoller Onkologe diese Therapie zugunsten von M. zurückstelle. Derartige Spekulationen seien auch nach der Rechtsprechung des OVG NRW nicht geeignet, eine Gesundheitsgefahr zu begründen (OVG NRW, Urteil vom 02.12.2010 - 13 A 2103/08 -).

Die Behauptung, dass die Einnahme von M. die Behandlung mit Herceptin stören oder unmöglich machen könne, sei spekulativ und entspreche nicht dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse (Anlage 3, Beiakte 6). Nach der eigenen Aussage der Beklagten seien immunmodulatorische Interferenzen des beantragten Arzneimittels mit dem genannten Antikörper nicht untersucht. 158

Auch für eine Verstärkung der Überempfindlichkeitsreaktionen auf Herceptin durch die Anwendung von M. gebe es keine Anhaltspunkte. Im Übrigen habe die Beklagte zahlreiche anthroposophische Mistelpräparate zugelassen, die teilweise erheblich höhere Mengen an Mistelextrakt bzw. Mistellektinen enthielten, ohne auf Wechselwirkungen mit Herceptin hinzuweisen (vgl. Mustertexte). Die verwendeten Extrakte seien vergleichbar, jedenfalls soweit sie auch aus Laubbaummisteln gewonnen würden (Anlagen 6 und 7, Beiakte 7). Auf die unterschiedlich formulierten Anwendungsgebiete komme es insoweit nicht an. Aus den gemeldeten Nebenwirkungsfällen ergäben sich ebenfalls keine Hinweise auf derartige Wechselwirkungen. 159

Die von der Beklagten beanstandeten Risiken bei bösartigen Tumoren der blutbildenden Organe, bei malignen Melanom und beim Hypernephrom, bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren und bei Kälteagglutinin Syndrom habe die Klägerin durch entsprechende Gegenanzeigen eliminiert. 160

Eine schwere Gesundheitsgefahr lasse sich auch nicht aus den wenigen Nebenwirkungsmeldungen ableiten. In 7 Fällen habe es sich um leichte, meist lokale Reaktionen gehandelt. Ein Fall einer schwerwiegenden allergischen Vaskulitis beruhe auf einer nicht ärztlich bestätigten Patientenmeldung. Ein Kausalzusammenhang mit M. sei möglich, aber wegen fehlender Angaben zu Begleitmedikation und Vorerkrankungen nicht sicher zu bewerten. In einem weiteren Fall eines anaphylaktischen Schocks bei einer 86-jährigen Brustkrebspatientin sei der Zusammenhang mit der Gabe von M. wahrscheinlich. Allergische Reaktionen, einschließlich eines anaphylaktischen Schocks, seien bei vielen Arzneimitteln möglich. Daher werde in der Fachinformation von M. eine intrakutane Vortestung vor Beginn der Behandlung empfohlen. Bei Beachtung dieses Hinweises wäre die Behandlung dieser Patientin mit M. unterblieben. 161

Schließlich sei die lokale Verträglichkeit bei subkutaner Anwendung durch die Ergebnisse mehrerer klinischer Studien belegt. Risiken bei intravenöser Anwendung habe die Klägerin durch eine Beschränkung auf die subkutane Anwendung ausgeschlossen. 162

Weitere Risiken bestünden nicht und seien auch im Versagungsbescheid nicht aufgeführt. 163

Der Einwand der Beklagten, dass eine Verbesserung der Lebensqualität keine zulassungsfähige Indikation darstelle, sei weder dem Arzneimittelgesetz noch der Richtlinie 2001/83 zu entnehmen. Das aufgeführte Zitat sei auch in der genannten Leitlinie nicht aufzufinden. Diese beziehe sich nur auf Studien, für die nur wenige Patienten zur Verfügung stünden. Dies treffe für Brustkrebs nicht zu. Jedenfalls ergebe sich daraus keine Gefahr für die öffentliche Gesundheit. 164

Vielmehr werde in einem Gutachten der Deutschen Agentur für Health Technology Assessment (HTA) des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) aus dem Jahr 2006 nach Auswertung der verfügbaren Studien bestätigt, dass die Addition von auf das Mistellektin I normierten Mistelpräparaten zur konventionellen Chemotherapie bei der Behandlung von Brustkrebs einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität bei Brustkrebspatientinnen haben könne (Beiakte 25).	165
Schließlich wird eine ausführliche Stellungnahme der Klägerin zum Versagungsbescheid vom 23.12.2005 vorgelegt (Beiakte 26).	166
Die Klägerin beantragt,	167
die Beklagte unter Aufhebung des Versagungsbescheides des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte vom 23.12.2005 zu verpflichten, über den Antrag der Klägerin auf Verlängerung der Zulassung für das Arzneimittel M. unter Beachtung der Rechtsauffassung des Gerichts erneut zu entscheiden.	168
Die Beklagte beantragt,	169
die Klage abzuweisen.	170
Sie ist der Auffassung, die Berufung auf die österreichische Zulassung gemäß § 105 Abs. 4c AMG nach Ablauf von 5 Jahren seit Klageerhebung sei rechtsmissbräuchlich. Bereits im Beratungsgespräch am 28.08.2008 sei auf die österreichische Zulassung hingewiesen worden. Seinerzeit habe die Beklagte mitgeteilt, dass eine Anerkennung dieser Zulassung nicht ohne weiteres erfolgen könne. Die Klägerin hätte demnach den Antrag nach § 105 Abs. 4c bereits 2008 stellen können. Die Beklagte habe darauf vertrauen dürfen, dass die Klägerin ein Neuzulassungsverfahren betreibe, nicht aber ein Nachzulassungsverfahren nach § 105 Abs. 4c AMG. Im Hinblick darauf hätten umfassende Abstimmungen und fachliche Beratungen mit dem BfArM stattgefunden.	171
Jedenfalls sei die Bezugnahme auf das österreichische Arzneimittel nicht möglich, weil die Anwendungsgebiete nicht vergleichbar seien. In Österreich sei das Arzneimittel mit dem Anwendungsgebiet "Unterstützend bei allgemeinen Maßnahmen zur Verbesserung der Lebensqualität bei Brustkrebs während und nach einer Chemotherapie. Eine lebensverlängernde oder krankheitsaufschiebende Wirkung konnte nicht nachgewiesen werden." im Verkehr. Die seinerzeit geplante Studie habe sich an diesem Anwendungsgebiet orientiert. Demgegenüber habe die Klägerin im Nachzulassungsverfahren das Anwendungsgebiet "Zur Palliativtherapie (unterstützende Behandlung) im Sinne einer unspezifischen Reiztherapie bei malignen Tumoren" beantragt. Gegenstand der Verlängerung nach § 105 Abs. 4c AMG könne aber nur dieses, fiktiv zugelassene Arzneimittel sein. Maßgeblich sei daher nur das zuletzt am 18.02.2005 beantragte Anwendungsgebiet "Zur Anwendung bei bösartigen Tumoren, palliativ zur Verbesserung der Lebensqualität während der Chemotherapie und in der Nachbehandlungsphase. Zur Steigerung der körpereigenen Abwehrkräfte im Sinne einer unspezifischen Reiztherapie".	172
Eine Änderung des Anwendungsgebiets in Anpassung an die österreichische Zulassung sei daher nicht möglich bzw. nach § 105 Abs. 3a AMG nicht zulässig. Denn es habe sich nicht um eine Behebung der von der Behörde mitgeteilten Mängel der Wirksamkeit oder Unbedenklichkeit gehandelt, sondern um eine im AMG nicht vorgesehene Anpassung an eine ausländische Zulassung. Wegen der unterschiedlichen Anwendungsgebiete sei auch die Voraussetzung übereinstimmender Zulassungsunterlagen gemäß § 105 Abs. 4c Nr. 2b AMG	173

nicht erfüllt.

Schließlich sei mit der Anwendung des Arzneimittels bei der beantragten Indikation eine schwere Gefahr für die öffentliche Gesundheit verbunden. 174

Die in dem beantragten Anwendungsgebiet erfassten Krankheiten seien schwerwiegende, typischerweise nicht heilbare Krankheiten mit begrenzter Lebenserwartung. Für diese, insbesondere für Patientinnen mit Her2-positivem Brustkrebs, stünden inzwischen neuartige Immuntherapien (Herceptin/Trastuzumab) zur Verfügung, für die eine Verlängerung der Lebenszeit belegt sei. Es könne daher nicht ausgeschlossen werden, dass durch die Anwendung des streitgegenständlichen rein palliativen Arzneimittels der Einsatz dieser neuartigen Therapieoptionen unterbleibe. Außerdem könne eine Stimulierung des Immunsystems durch M. die Behandlung mit Herceptin stören oder unmöglich machen. Weiter könne die Gefahr von häufigen schweren Überempfindlichkeitsreaktionen unter Trastuzumab durch eine gleichzeitige Anwendung des streitgegenständlichen Arzneimittels erhöht werden. Untersuchungen des Arzneimittels im Hinblick auf die Auslösung von Überempfindlichkeitsreaktionen oder von Autoimmunkrankheiten lägen nicht vor. Damit müsse das Nutzen-Risiko-Verhältnis negativ ausfallen. 175

Ein Vergleich mit zugelassenen anthroposophischen Mistelpräparaten sei wegen der unterschiedlichen Zusammensetzung der Mistelextrakte und therapeutischen Zielrichtung nicht möglich. Eine Interferenz mit Herceptin-Rezeptoren spiele demnach bei anthroposophischen Mistelzubereitungen keine Rolle. 176

Weiter bestehe bei den Indikationen "bösartige Tumore der blutbildenden Organe", "malignes Melanom" und "Hypernephrom" der Verdacht, dass mistelhaltige Präparate tumorpromovierende Wirkungen hätten und damit zum Fortschreiten der Grunderkrankung beitrügen. 177

Bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sei das Arzneimittel nicht ausreichend geprüft. Eine Tumorpromotion könne bei den in dieser Personengruppe auftretenden Tumorarten nicht ausgeschlossen werden, zumal Tumore im Jugendalter in der Regel einen hochmalignen Verlauf hätten. 178

Für das streitgegenständliche Arzneimittel lägen mit Stand vom 27.07.2011 neun Fälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen vor, darunter eine schwere allergische Vaskulitis (DE-BFARM-11091676) sowie ein anaphylaktischer Schock bei einer 86-jährigen Brustkrebspatientin (DE-BFARM_00005296), der als lebensbedrohend eingestuft worden sei. 179

Ferner bestünden Risiken bei der Anwendung des Arzneimittels bei Patienten mit Kälteagglutinin Syndrom. Die lokale Verträglichkeit sei nicht geprüft. Die österreichische Zulassung sei auf die subkutane Anwendung beschränkt. 180

Schließlich sei eine "Verbesserung der Lebensqualität" allein, d. h. ohne eine onkologische Wirkung, nach der CHMP-Leitlinie "Guideline on Clinical Trials in small Populations" CHMP/EWP/83561/2005 kein akzeptabler Parameter für die Zulassung in der onkologischen Therapie. 181

Ein Mängelbeseitigungsverfahren im Hinblick auf die Voraussetzungen des § 105 Abs. 4c AMG sei nicht erforderlich bzw. nicht zulässig gewesen, da der Antrag erst im Verlauf des anhängigen Klageverfahrens gestellt worden sei. 182

183

Wegen der Einzelheiten des Sach- und Streitstandes wird auf die Gerichtsakte, die von der Beklagten vorgelegten Verwaltungsvorgänge und alle sonstigen von den Beteiligten vorgelegten Unterlagen Bezug genommen.

Entscheidungsgründe

184

Soweit die Klägerin die Klage zurückgenommen hat, ist das Verfahren nach § 92 Abs. 3 Satz 1 VwGO einzustellen. Die Klägerin hat die Klage mit der Einreichung der Änderungsanzeigen vom 01.12 und 06.12.2011 bei Gericht konkludent teilweise zurückgenommen. Sie hat mit den Änderungsanzeigen auf Teile der Anwendungsgebiete verzichtet und die fiktive Zulassung des streitgegenständlichen Arzneimittels entsprechend beschränkt. Damit richtet sich der Antrag der Klägerin nur noch auf eine Verpflichtung der Beklagten zur Verlängerung der fiktiven Zulassung im Umfang der noch beanspruchten Anwendungsgebiete. Hinsichtlich der aufgegebenen Anwendungsgebiete liegt dementsprechend eine teilweise Klagerücknahme vor.

185

Soweit die Klägerin nunmehr noch die Verlängerung der Zulassung im Umfang der Änderungsanzeigen vom 01. und 06.12.2011 begehrt, ist die Klage als Verpflichtungsklage zulässig. Die Klägerin hat das Klagerecht gegen den Versagungsbescheid des BfArM vom 23.12.2005 jedenfalls insoweit nicht verwirkt, als sie sich auf den Zulassungsgrund des § 105 Abs. 4c AMG beruft.

186

Prozessuale Befugnisse können ebenso wie materielle Rechte der Verwirkung unterliegen. Das bedeutet, dass ein Recht nicht mehr ausgeübt werden darf, wenn seit der Möglichkeit der Geltendmachung längere Zeit verstrichen ist und besondere Umstände hinzutreten, die die verspätete Geltendmachung als Verstoß gegen Treu und Glauben erscheinen lassen bzw. der Berechtigte unter Verhältnissen untätig bleibt, unter denen vernünftigerweise etwas zur Wahrung des Rechts unternommen zu werden pflegt.

187

vgl. OVG NRW, Beschluss vom 13.09.2011 - 11 A 1237/11 - m. w. N..

188

Es kann im vorliegenden Fall offen bleiben, ob die Klägerin nach jahrelangem Ruhen des Rechtsstreits im Hinblick auf die geplante Durchführung eines Neuzulassungsverfahrens noch eine gerichtliche Überprüfung der ursprünglichen Versagungsgründe des streitgegenständlichen Ablehnungsbescheides verlangen kann oder ob sie dieses Recht verwirkt hat.

189

Denn hier liegt ein anderer Sachverhalt vor. Die Klägerin hat ihren Nachzulassungsantrag nunmehr auch auf einen neuen sachlichen und rechtlichen Grund gestützt, nämlich die Berufung auf eine Zulassung des streitgegenständlichen Arzneimittels in einem anderen Mitgliedstaat der EU nach § 105 Abs. 4c AMG. Dieser Zulassungsgrund war nicht Gegenstand des Versagungsbescheides und damit auch nicht Gegenstand der Ruhensvereinbarung der Beteiligten, die vor der Erteilung der österreichischen Zulassung im Jahr 2007 getroffen worden war. Aus dieser Absprache kann somit eine Verwirkung des Klagerechts im Hinblick auf § 105 Abs. 4c AMG nicht hergeleitet werden.

190

Die Geltendmachung dieses neuen Klagegrundes ist nicht verwirkt, weil seit der Möglichkeit der Nutzung der österreichischen Zulassung kein unangemessen langer Zeitraum verstrichen ist und die Berufung darauf auch nicht gegen Treu und Glauben verstößt. Die Möglichkeit, den Antrag auf Nachzulassung auf die 2007 erteilte Zulassung in Österreich zu stützen, bestand nicht schon im Jahr 2008, wie die Beklagte meint. Zwar ist zu diesem Zeitpunkt das österreichische Präparat in den Verkehr gebracht worden. Jedoch war der Klägerin die

191

Bezugnahme auf die österreichische Zulassung bei realistischer Betrachtungsweise seinerzeit versperrt, weil die Klägerin nach der Rechtsprechung der maßgeblichen Instanzgerichte eine EU-Zulassung des Arzneimittels wegen der in § 105 Abs. 5 Satz 3 AMG geregelten Präklusion neuer Unterlagen nach Ablauf der Mängelbeseitigungsfrist nicht mehr geltend machen konnte,

vgl. VG Köln, Urteil vom 04.12.2007 - 7 K 583/05 - , OVG NRW, Urteil vom 07.10.2009 - ~~1392~~ 306/08 - .

Erst mit dem Urteil des Bundesverwaltungsgerichts vom 27.01.2011 - 3 C 11.10 - , wurde 193
entschieden, dass der pharmazeutische Unternehmer sich auch noch nach Ablauf der Mängelbeseitigungsfrist auf die EU-Zulassung berufen kann, solange das Nachzulassungsverfahren nicht bestandskräftig abgeschlossen ist.

Die Klägerin hätte zwar im Jahr 2008 einen Antrag auf Anerkennung der österreichischen 194
Zulassung nach § 25 b AMG stellen können. Es kann ihr jedoch nicht zur Last gelegt werden, dass sie dieses Verfahren nicht gewählt hat, da bereits erhebliche Vorbereitungen zur Durchführung der geplanten Studie in Abstimmung mit der Beklagten getroffen worden waren und die Beklagte die Anerkennung der österreichischen Zulassung im Beratungsgespräch vom 28.08.2008 abgelehnt hat. Demnach war dieses Verfahren - auch im Hinblick auf das dort vorgesehene Schiedsverfahren (§ 25 b Abs. 5 AMG i.V.m. Art. 29 ff. der Richtlinie 2001/83/EU) - keinesfalls einfacher oder aussichtsreicher als das mit der Beklagten vereinbarte Neuzulassungsverfahren.

War die Berufung auf die Zulassung in Österreich nach § 105 Abs. 4 c AMG bei vernünftiger, 195
prozessökonomischer Betrachtungsweise erst seit der Änderung der Rechtsprechung im Januar 2011 möglich, fehlt es für die Annahme einer Verwirkung bereits an dem erforderlichen längeren Zeitablauf. Denn die Klägerin hat sich mit Schreiben vom 30.03.2011, also zwei Monate nach der Entscheidung des Bundesverwaltungsgerichts, verbindlich auf diesen Zulassungsgrund berufen.

Ein treuwidriges Verhalten kann hierin ebenfalls nicht gesehen werden. Vielmehr hat die 196
Klägerin ohne zeitliche Verzögerung das getan, was ein verantwortungsvoller Antragsteller vernünftigerweise zur Rechtswahrung getan hätte. Die Klägerin hat die Beklagte zeitnah nach dem Inverkehrbringen des Präparats in Österreich im Jahr 2008 davon in Kenntnis gesetzt. Nachdem die Beklagte diese Zulassung abgelehnt hatte, hat die Klägerin sich zunächst um die Durchführung der Studie bemüht, was der Vereinbarung der Beteiligten entsprach. Unmittelbar nach dem Scheitern der geplanten Studie wegen unzureichender Patientenrekrutierung hat die Klägerin sich dann auf die österreichische Zulassung berufen. Ein Vertrauen der Beklagten darauf, dass die Klägerin von dieser Möglichkeit keinen Gebrauch mehr machen würde, ist nicht begründet. Denn die Klägerin hat weder ausdrücklich noch konkludent einen entsprechenden Verzicht erklärt. Es kann nicht als rechtsmissbräuchlich angesehen werden, wenn die Klägerin einen durch die Rechtsprechung des Bundesverwaltungsgerichts neu eröffneten Weg nun für sich nutzbar macht, nachdem der ursprünglich geplante Weg der Neuzulassung aus Gründen, die die Klägerin nicht zu vertreten hat, fehlgeschlagen ist.

Die Klage ist auch begründet. Die Klägerin hat einen Anspruch auf Neubescheidung ihres 197
Verlängerungsantrages, da der ergangene Versagungsbescheid vom 23.12.2005 zum maßgeblichen Zeitpunkt der mündlichen Verhandlung rechtswidrig ist und die Klägerin in ihren Rechten verletzt, § 113 Abs. 5 Satz 2 VwGO.

Es kann im vorliegenden Fall offen bleiben, ob die Klägerin ihr Klagebegehren auf § 105 Abs. 4f Satz 1 AMG, stützen kann, wonach die fiktive Zulassung nach § 105 Abs. 1 AMG auf Antrag um fünf Jahre zu verlängern ist, wenn kein Versagungsgrund nach § 25 Abs. 2 AMG vorliegt. Insbesondere bedarf die Frage, ob der Nachzulassung die Versagungsgründe der unzureichend begründeten Wirksamkeit nach § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 4 AMG oder ein ungünstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis nach § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 5 AMG entgegenstehen, keiner Entscheidung.

Denn die Klägerin kann sich auf die eigenständige Rechtsgrundlage des § 105 Abs. 4c AMG 199 berufen. Diese Vorschrift bildet neben § 105 Abs. 4f AMG eine Grundlage für die Nachzulassung eines Arzneimittels, die den Anspruch unter anderen Voraussetzungen gewährt. Es handelt sich nicht nur um eine Möglichkeit der Beseitigung von zuvor gerügten Mängeln der Zulassung im Sinne des § 25 Abs. 2 AMG innerhalb der Mängelbeseitigungsfrist,

vgl. OVG NRW, Urteil vom 09.06.2011 - 13 A 306/08 - unter Berufung auf BVerwG, Urteile 200 vom 27.01.2011 - 3 C 11.10 - und - 3 C 10.10 - , juris.

Nach der bis zum bestandskräftigen Abschluss des Nachzulassungsverfahrens anwendbaren 201 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 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. Diese Voraussetzungen sind hier erfüllt.

Die Klägerin hat im Zeitpunkt der mündlichen Verhandlung eine fortbestehende fiktive 202 Zulassung hinsichtlich des streitgegenständlichen Arzneimittels (1.) Sie hat sich auf eine in einem EU-Mitgliedsstaat nach der Richtlinie 2001/83 erteilte Zulassung für ein identisches, dort im Verkehr befindliches Arzneimittel berufen und die erforderlichen Angaben gemacht (2.). Eine Gefahr für die öffentliche Gesundheit durch die Verlängerung der Zulassung hat die Beklagte nicht hinreichend dargelegt und nachgewiesen (3.).

1. Die fiktive Zulassung für das Arzneimittel M. ist gemäß § 105 Abs. 1 und 2 AMG mit der im 203 Juni 1978 erfolgten Anzeige an das Bundesverwaltungsamt entstanden. Sie bestand in der Folgezeit fort, nachdem die Klägerin den Antrag auf Verlängerung der Zulassung (sog. Kurzantrag) bis zum 30.04.1990 gestellt hat, § 105 Abs. 3 Satz 1 AMG, und die erforderlichen Unterlagen innerhalb der gesetzlich bzw. behördlich bestimmten Fristen rechtzeitig eingereicht hat, § 105 Abs. 4 und Abs. 4a AMG. Die fiktive Zulassung ist auch nicht durch eine unzulässige Änderung des Arzneimittels erloschen.

Insbesondere hat die Klägerin die beanspruchten Anwendungsgebiete nicht unzulässig 204 geändert, sondern das ursprünglich angezeigte, relativ weit gefasste Anwendungsgebiet "Malignome epithelialen Ursprungs in der posttherapeutischen Phase" im Verlauf des Verfahrens immer mehr eingeschränkt sowie konkretisiert. Dies begegnet im Hinblick darauf, dass nach § 29 Abs. 3 Nr. 3 AMG nur Erweiterungen der Anwendungsgebiete neuzulassungspflichtig sind und waren, keinen rechtlichen Bedenken.

Vor allem war auch die zuletzt erfolgte Änderungsanzeige vom 01.12.2011, mit der das 205 Arzneimittel an das Anwendungsgebiet der österreichischen Zulassung angepasst worden ist, wirksam und zulässig. Das Anwendungsgebiet des Arzneimittels ist durch die auf dem vorgeschriebenen Formblatt eingereichte Änderungsanzeige wirksam geändert worden. Bei

der Änderungsanzeige handelt es sich um eine verwaltungsrechtliche Willenserklärung, die mit Zugang bei dem Adressaten, also dem BfArM, wirksam wird,

vgl. OVG NRW, Beschluss vom 27.08.2009 - 13 A 1668/07 - .

206

Sie ist ohne die Erklärung irgendeines Vorbehalts eingereicht worden und konnte daher vom Erklärungsempfänger nur als verbindliche Arzneimitteländerung aufgefasst werden. Auf den Umstand, dass die Klägerin die Anzeige bisher nicht durch eine entsprechende Änderung der Informationstexte umgesetzt hat, kommt es daher nicht an.

207

Die Änderung des Anwendungsgebiets ist auch zulässig, weil es sich gegenüber dem zuletzt beanspruchten Anwendungsgebiet lediglich um eine Einschränkung handelt, die nicht mit einer Änderung in eine andere Indikation verbunden war, und damit als teilweise Rücknahme des Verlängerungsantrags bis zum Abschluss des Verfahrens möglich ist,

208

vgl. OVG NRW, Urteil vom 02.12.2010 - 13 A 2103/08 - und Urteil vom 09.06.2011 - 13 A 306/08 - : zulässige Reduzierung.

209

Im Zeitpunkt der Änderungsanzeige im Dezember 2011 war das Arzneimittel mit dem zuletzt, nämlich mit Schreiben vom 16.02.2005 beantragten Anwendungsgebiet fiktiv zugelassen. Mit diesem Schreiben hatte die Klägerin das Anwendungsgebiet auf eine entsprechende Mängelrüge der Beklagten vom 17.02.2004 gemäß § 105 Abs. 3a Satz 1 AMG wirksam wie folgt geändert:

210

"Zur Anwendung bei bösartigen soliden Tumoren, palliativ zur Verbesserung der Lebensqualität während der Chemotherapie und in der Nachbehandlungsphase. Zur Steigerung der körperlichen Abwehrkräfte im Sinne einer unspezifischen Reiztherapie."

211

Dass die Klägerin dieses Anwendungsgebiet nie umgesetzt hat, ist für den Inhalt der fiktiven Zulassung unbeachtlich.

212

Ein Vergleich mit dem nun mit Änderungsanzeige vom 01.12.2011 beanspruchten Anwendungsgebiet

213

"Unterstützend bei allgemeinen Maßnahmen zur Verbesserung der Lebensqualität bei Brustkrebs während und nach der Chemotherapie. Eine lebensverlängernde oder krankheitsaufschiebende Wirkung konnte nicht nachgewiesen werden."

214

zeigt, dass die Klägerin auf das Teilanwendungsgebiet "Zur Steigerung der körperlichen Abwehrkräfte im Sinne einer unspezifischen Reiztherapie" komplett verzichtet hat und bei der noch beantragten palliativen Anwendung bei bösartigen Tumoren auf alle Tumore bis auf Brustkrebs verzichtet hat. Im Übrigen stimmt die Anwendung im Rahmen einer unterstützenden oder palliativen Anwendung zur Verbesserung der Lebensqualität überein. Demnach erweist sich das geänderte Anwendungsgebiet als Minus-Variante gegenüber dem früheren Anwendungsgebiet und damit als zulässige Einschränkung des Antrags.

215

Selbst wenn man bei einem Verzicht auf Teilanwendungsgebiete die Änderungsvorschriften für anwendbar hält, würde es sich um eine zulässige Änderung zur Anpassung an die österreichische Zulassung handeln. Die Zulässigkeit richtet sich nach § 105 Abs. 3a Satz 1 i.V.m. § 29 Abs. 2a Nr. 1 AMG. Danach sind Änderungen der Anwendungsgebiete bis zur ersten Verlängerung der Zulassung zulässig, wenn sie zur Behebung von mitgeteilten Mängeln bei Wirksamkeit und Unbedenklichkeit erfolgen und das Therapiegebiet nicht verändert wird. Diese Voraussetzungen sind hier erfüllt.

216

Die erste Verlängerung der Zulassung ist noch nicht erfolgt. Da auch der
Versagungsbescheid wegen der aufschiebenden Wirkung der Klage noch keine
Rechtswirkungen hat bzw. nicht vollziehbar ist, ist das Nachzulassungsverfahren noch nicht
abgeschlossen und § 105 Abs. 3a AMG anwendbar. Nach der Rechtsprechung des
Bundesverwaltungsgerichts ist das Mängelbeseitigungsverfahren grundsätzlich auch bei
Mängeln der Bezugnahme auf eine EU-Zulassung nach § 105 Abs. 4c anzuwenden,

217

vgl. BVerwG, Urteil vom 27.01.2011 - 3 C 11.10 - Rn. 17 und Urteil vom 15.12.2011 - 3 C
2.11 - Rn. 15.

Die Beklagte hat Mängel des Arzneimittels hinsichtlich der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit
jedenfalls formlos gerügt, indem sie im Klageverfahren neben der fehlenden Identität der
Arzneimittel Gefahren für die öffentliche Gesundheit geltend gemacht hat, die sich aus der
fehlenden Wirksamkeit und aus Nebenwirkungen ergeben sollen. Dass dies nicht im Rahmen
eines förmlichen Mängelbeseitigungsverfahrens erfolgt ist, kann der Klägerin nicht
entgegengehalten werden. Ein unzulässiger Wechsel in ein anderes Therapiegebiet hat nicht
stattgefunden. Demnach ist die Änderung auch im Rahmen des § 105 Abs. 3a Satz 1 AMG
zulässig.

219

Die Einwände der Beklagten gegen die Änderung des Anwendungsgebiets zur Anpassung an
die österreichische Bezugzulassung greifen nach Auffassung der Kammer nicht durch. Die
Ansicht der Beklagten, eine Berufung auf § 105 Abs. 4c AMG sei nur möglich, wenn die
Identität der Arzneimittel im Zeitpunkt der Stellung des Antrags gegeben sei und eine
Anpassung nicht möglich sei, hat keine Grundlage im Arzneimittelgesetz. Für die Beurteilung
der Rechtmäßigkeit des Versagungsbescheides ist der Zeitpunkt der mündlichen
Verhandlung maßgeblich,

220

vgl. OVG NRW, Urteil vom 13.04.2011 - 13 A 58/09 - .

221

Da der Zulassungsgrund des § 105 Abs. 4c AMG nach der o. a. Rechtsprechung des
Bundesverwaltungsgerichts auch noch im Verlauf eines Klageverfahrens gegen den
Versagungsbescheid erstmals geltend gemacht werden kann, genügt es, wenn die
Voraussetzungen dieses Zulassungsgrundes und damit auch die Identität der Arzneimittel im
Zeitpunkt der mündlichen Verhandlung vorliegen. Warum keine Anpassung an das
Anwendungsgebiet der österreichischen Zulassung im Rahmen des § 105 Abs. 3a Satz 1
AMG möglich sein soll, hat die Beklagte nicht begründet.

222

Eine derartige Anpassung wird auch durch die Rechtsprechung des
Bundesverwaltungsgerichts zur Auslegung des § 105 Abs. 4c AMG nicht ausgeschlossen.
Das Gericht fordert zwar entsprechend dem Wortlaut der Vorschrift eine Identität von fiktiv
zugelassenem Arzneimittel und ausländischem Bezugsarzneimittel hinsichtlich der
wesentlichen Merkmale und damit auch des Anwendungsgebiets,

223

vgl. BVerwG, Urteil vom 15.12.2011 - 3 C 2.11 - Rn. 19.

224

Diese Identität wurde in dem dort entschiedenen Fall trotz abweichenden Wortlauts bejaht,
weil bei einer wertenden Betrachtung die beantragten Anwendungsgebiete von den
zugelassenen Anwendungsgebieten des Bezugsarzneimittels umfasst wurden, d.h. in der
Sache gleichartig waren. Das Gericht hat sich in der genannten Entscheidung nicht mit der
Frage befasst, ob die Anwendungsgebiete der beantragten Zulassung noch durch eine
Änderungsanzeige an die Anwendungsgebiete der Bezugzulassung angepasst werden
können und die Identität auf diese Weise hergestellt werden kann.

225

Es hat die Möglichkeit der Anpassung anderer Merkmale des Arzneimittels jedoch im Rahmen der Änderungsvorschriften des Nachzulassungsverfahrens, die eine erleichterte Änderung vorsehen, bejaht. Es ist kein Grund dafür ersichtlich, warum eine Änderung des Anwendungsgebiets, die zum Zweck der Herstellung der Identität mit dem Bezugsarzneimittel erfolgt, und die Voraussetzungen der Änderungsvorschriften nach § 105 Abs. 3a Satz 1 AMG erfüllt, nicht zulässig sein soll. Dies gilt nach Auffassung der Kammer jedenfalls für solche Änderungen, die sich auf eine Reduzierung der Anwendungsgebiete beschränken. 226

Eine derartige Änderung stünde zudem in Einklang mit den vom Gesetzgeber verfolgten Zwecken der Erleichterung und Beschleunigung des Nachzulassungsverfahrens, die sowohl der Vorschrift des § 105 Abs. 4c AMG als auch der Vorschrift des § 105 Abs. 3a Satz 1 AMG zugrundeliegen, 227

vgl. BVerwG, Urteil vom 27.01.2011 - 3 C 11.10 - Rn. 19, 20 und vom 15.12.2011 - 3 C 2.128 Rn. 26 ; Amtliche Begründung zum 10. ÄndG zum AMG, zitiert bei Kloesel/Cyran § 105 (75. Erg.-Lief., S. 119 f).

Durch die Übernahme des Anwendungsgebiets des EU-Zulassung im Rahmen einer zulässigen Änderung nach § 105 Abs. 3a Satz 1 AMG ist es möglich, die behördliche Prüfung der Versagungsgründe durch die in dem anderen Mitgliedsstaat bereits erfolgte Prüfung zu ersetzen und damit zu erleichtern. Der Zulassungsbehörde entsteht daher durch die Anpassung des Anwendungsgebiets kein zusätzlicher Prüfungsaufwand. Im Gegenteil beschränkt sich die Prüfung nunmehr auf die Voraussetzungen des § 105 Abs. 4c AMG und damit praktisch auf die Feststellung einer - schwerwiegenden - Gefahr für die öffentliche Gesundheit. Die daraus resultierende Folge, dass bisher schon erfolgte umfangreiche Prüfungen - wie im vorliegenden Fall - durch die Bezugnahme auf die ausländische Zulassung obsolet werden, hat der Gesetzgeber offenbar im Hinblick auf die Erleichterung der Nachzulassung und die Harmonisierung der Arzneimittelzulassung in der Europäischen Union hingenommen, indem er die Möglichkeit der Bezugnahme nach § 105 Abs. 4c innerhalb des Nachzulassungsverfahrens ohne eine zeitliche Begrenzung eingeführt hat, 229

vgl. BVerwG, Urteil vom 27.01.2011 - 3 C 11.10 - Rn. 18. 230

Demnach ist eine im Zeitpunkt der mündlichen Verhandlung fortbestehende fiktive Zulassung für das Arzneimittel M. in Form der Änderungsanzeigen vom 01.12.2011 und 06.12.2011 vorhanden. 231

2. Die Klägerin hat sich mit Schreiben vom 30.03.2011 ordnungsgemäß auf eine ihr in einem anderen EU-Mitgliedsstaat erteilte Zulassung für ihr Arzneimittel berufen, nämlich auf die in Österreich am 19.12.2007 erteilte Zulassung, und die erforderlichen Unterlagen vorgelegt. Sie hat durch die Vorlage eines Warenverzeichnisses und eines Auszuges aus dem Austria Kodex (entspricht der "Roten Liste") aus dem Jahr 2011 nachgewiesen, dass das Arzneimittel dort im Verkehr ist. Sie hat die nach § 22 Abs. 6 AMG erforderlichen Kopien des Zulassungsbescheides, der SPC und der Packungsbeilage des in Österreich zugelassenen Arzneimittels eingereicht sowie die schriftliche Erklärung über die Übereinstimmung der Zulassungsunterlagen nach § 105 Abs. 4 und 4a AMG mit den in Österreich eingereichten Zulassungsunterlagen abgegeben. Diese Unterlagen hat die Beklagte nicht beanstandet. 232

3. Die Beklagte hat nicht hinreichend dargelegt, dass die Verlängerung der Zulassung für M. eine Gefahr für die öffentliche Gesundheit im Sinne von § 105 Abs. 4c AMG darstellt. 233

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 § 25 b Abs. 2 AMG - die Richtlinie 2001/83/EG in der aktuellen Fassung 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 27.01.2011 - 3 C 11.10 - und vom 15.12.2011 - 3 C 2.11 - ; OVG235 NRW Urteile vom 02.12.2010 - 13 A 2103/08 - und vom 09.06.2011 - 13 A 306/08 - .

Hiernach ist jeweils im Einzelfall zu bewerten, ob von der Nachzulassung des Arzneimittels 236 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 Gefahrengrund mangelnde Wirksamkeit des Arzneimittels geltend gemacht wird, 237 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 - wirksam - behandelte Erkrankung zu den bezeichneten schwerwiegenden Folgen führen. Dabei ist zum einen ein durchschnittlicher Verlauf der Krankheit zugrunde zu legen. Zum anderen ist auf das Verhalten eines verständigen Durchschnittspatienten abzustellen,

OVG NRW, Urteil vom 09.06.2011 - 13 A 306/08 - . 238

Zu ergänzen wäre, dass bei Arzneimitteln, die üblicherweise durch den Arzt oder unter 239 Aufsicht des Arztes angewendet werden, von der Handlungsweise eines verantwortungsvollen, die Regeln der medizinischen Wissenschaft und Ethik beachtenden Arztes auszugehen ist. Denn andernfalls ließe sich eine schwerwiegende Gefahr aus nahezu jedem Anwendungsgebiet begründen.

Die Darlegungslast und damit auch die materielle Beweislast für das Vorliegen einer Gefahr 240 für die öffentliche Gesundheit liegen nach dem Wortlaut des Gefahrenvorbehalts in § 105 Abs. 4c AMG und vor dem Hintergrund der grundsätzlich anzuerkennenden Arzneimittelzulassungen anderer EU-Mitgliedstaaten beim BfArM,

vgl. OVG NRW, Urteil vom 09.06.2011 - 13 A 306/08 - . 241

Im vorliegenden Fall hat die Beklagte sich auf die folgenden Gefahrengründe berufen: Die 242 Wirksamkeit des Arzneimittels in der onkologischen Therapie sei nicht belegt (3.1). Die beanspruchte Verbesserung der Lebensqualität sei kein zulässiger Wirksamkeitsparameter (3.2). Die Anwendung des Arzneimittels könne zu einer Unterlassung, Erschwerung oder Erhöhung der Risiken einer wirksamen Krebstherapie mit Herceptin/Trastuzumab führen (3.3). Das Arzneimittel habe erhebliche Nebenwirkungen in Form unerwünschter allergischer Reaktionen bis zum anaphylaktischen Schock (3.4).

Die ursprünglich geltend gemachten weiteren Risiken bei bestimmten Patientengruppen 243 (bösartige Tumore der blutbildenden Organe; malignes Melanom, Hypernephrom,

Kälteagglutinin Syndrom, Kinder und Jugendliche unter 18 Jahre) bzw. bei der Anwendungsart "intravenöse Anwendung" können nicht mehr als relevant angesehen werden, nachdem die Klägerin diese Gefahren durch die Aufnahme entsprechender Gegenanzeigen bzw. die Beschränkung auf die "subkutane Anwendung" ausgeschlossen hat.

Die oben aufgeführten übrigen Gefahrengründe sind jedoch nicht geeignet, eine schwerwiegende Gesundheitsgefahr im Sinne des § 105 Abs. 4c zu belegen. 244

3.1 Die Folgen einer Unwirksamkeit des Arzneimittels in der beanspruchten Indikation führen nicht zu einer schwerwiegenden Gesundheitsgefahr im Sinne der Leitlinie 2006/C133/05. 245
Schwerwiegend sind die Folgen nur dann, wenn sie tödlich oder lebensbedrohlich sind, eine stationäre Behandlung oder Verlängerung einer stationären Behandlung erforderlich machen, zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung oder Invalidität führen oder ständig auftretende oder lang anhaltende Symptome hervorrufen können.

Der vorliegende Fall weist die Besonderheit auf, dass das Arzneimittel keine therapeutische Indikation hat, insbesondere nicht zur Anwendung als Heilmittel in Gestalt einer Alternative zur schulmedizinischen Behandlung von Brustkrebs bestimmt ist. Es wird lediglich eine "unterstützende Wirkung bei allgemeinen Maßnahmen zur Verbesserung der Lebensqualität bei Brustkrebs während und nach einer Chemotherapie" in Aussicht gestellt. Die Anwendung des streitgegenständlichen Arzneimittels soll also nur **ergänzend** zu den schulmedizinisch indizierten therapeutischen Maßnahmen wie beispielsweise einer Chemotherapie erfolgen und lediglich zu einer Verbesserung des allgemeinen Befindens des Patienten führen. Eine Unwirksamkeit des Arzneimittels in dieser Indikation hätte also nicht zur Folge, dass die Krebserkrankung unbehandelt bleibt und somit ungehindert fortschreitet, denn die normale Krebstherapie wird ja fortgeführt. Die Unwirksamkeit würde nur dazu führen, dass die versprochene Verbesserung der Lebensqualität ausbleibt. Die Nichtverbesserung des Befindens kann aber wohl schwerlich als schwerwiegende Gesundheitsgefahr in dem oben genannten Sinne eingestuft werden. 246

Eine schwerwiegende Gesundheitsgefahr kann auch nicht daraus abgeleitet werden, dass das Arzneimittel möglicherweise unter Missachtung der zugelassenen Indikation anstelle der schulmedizinischen Krebstherapie eingesetzt wird (off-label-use) und die Krankheit hierdurch unbehandelt fortschreitet. Die Verlängerung der Zulassung für eine rein palliative Anwendung kann in diesem Fall nicht als ursächlich für eine nicht zugelassene Anwendung zu Heilzwecken angesehen werden. Ein verantwortungsvoller Arzt wird auch hiervon abraten, wenn es noch Möglichkeiten der Tumorbehandlung gibt. Dies wird darüberhinaus durch den Zusatz im Anwendungsgebiet "Eine lebensverlängernde oder krankheitsaufschiebende Wirkung konnte nicht nachgewiesen werden." sichergestellt. Sollte eine Patientin gleichwohl die Fortführung der schulmedizinischen Krebstherapie ablehnen und stattdessen in Kenntnis der eingeschränkten Zulassung auf das streitgegenständliche Mistelpräparat zurückgreifen, wäre dies eine Folge eines frei verantwortlichen Willensentschlusses der Patientin und nicht eine Folge der Arzneimittelzulassung. 247

3.2 Eine schwerwiegende Gesundheitsgefahr wird auch nicht dadurch hervorgerufen, dass die beanspruchte Indikation "Verbesserung der Lebensqualität" allein nach EU-Leitlinien möglicherweise kein anerkanntes Kriterium für die Wirksamkeit eines Arzneimittels ist, wie die Beklagte meint. Selbst wenn diese Auffassung der Beklagten zutreffen würde, würde dies nur dazu führen, dass das Medikament - selbst bei einer Wirksamkeit zur Verbesserung der Lebensqualität - keinen klinischen Nutzen im Sinne des Arzneimittelrechts hätte. Der Umstand, dass der klinische Nutzen einer palliativen Anwendung nicht bejaht werden kann, hätte jedoch keine Auswirkungen auf den Gesundheitszustand der Patientin. 248

3.3 Der Beklagten kann auch nicht dahingehend gefolgt werden, dass die Anwendung des 249
streitgegenständlichen Arzneimittels zu einer Unterlassung oder Behinderung der
Behandlung mit Herceptin/Trastuzumab führen und hierdurch eine wirksame Krebstherapie
beeinträchtigt werden könnte. Insoweit gilt das oben Gesagte (Ziff. 3.1), dass das Arzneimittel
nur zur palliativen Anwendung bestimmt ist und daher nicht davon auszugehen ist, dass ein
verantwortungsvoller Therapeut den möglichen Einsatz einer wirksamen Antitumorthérapie
unterlässt.

Soweit die Beklagte Wechselwirkungen bei einer gleichzeitigen Anwendung von Herceptin 250
und M. in Form einer verminderten oder gestörten Wirkung von Herceptin oder einer
Zunahme von Überempfindlichkeitsreaktionen befürchtet, hat sie diese Risiken bisher nicht
ausreichend begründet. Der Umstand allein, dass beide Medikamente in unterschiedlicher
Form in das Immunsystem eingreifen, dürfte hierfür nicht genügen. Konkrete Anhaltspunkte
für ein entsprechendes Risiko sind damit noch nicht dargetan.

Derartige Wechselwirkungen bei der Anwendung von Herceptin sind ausweislich der 251
Fachinformation nicht bekannt, obwohl Herceptin bereits seit 2000 in der EU zugelassen ist
und Mistelpräparate, insbesondere anthroposophische Mistelpräparate, seit Jahrzehnten bei
Krebspatienten angewendet werden. Risiken aus der gleichzeitigen Anwendung von
Herceptin und Mistelextrakten hat die Beklagte bisher weder im Nachzulassungsverfahren für
die anthroposophischen Mistelpräparate beanstandet, wie der Kammer aus entsprechenden
Gerichtsverfahren bekannt ist, noch im vorliegenden Nachzulassungsverfahren. Derartige
Risiken werden auch im Versagungsbescheid nicht erwähnt. Soweit sich die Beklagte darauf
beruft, dass die anthroposophischen Mistelpräparate im Hinblick auf das Inhaltsstoffspektrum
und das Anwendungsgebiet nicht vergleichbar sind, spielen diese Gesichtspunkte bei der
Beurteilung von Wechselwirkungen keine Rolle. Denn nach den eigenen Angaben des BfArM
sind die Inhaltsstoffe der Mistel, die eine immunologische Wirkung haben, nicht vollständig
bekannt, sodass unerwünschte Wechselwirkungen auch bei den wesentlich höher dosierten
anthroposophischen Präparaten auftreten müssten.

Im Übrigen ist die Behandlung mit Herceptin nur bei 25 % der Brustkrebspatientinnen 252
angezeigt, weil nur diese eine Überexpression des Wachstumsfaktor-Rezeptors HER2
aufweisen,

vgl. Wikipedia: Trastuzumab, Stand: 31.10.2012 253

Die genannten Wechselwirkungsgefahren würden daher auch nur bei ca. 25 % des 254
Anwenderkollektivs bestehen und damit nicht die Versagung der Zulassung für alle
Brustkrebspatientinnen rechtfertigen, sondern allenfalls einen Wechselwirkungshinweis für
die betroffene Personengruppe. Das BfArM hat sich vorliegend auch nicht mit der Frage
beschäftigt, ob eventuelle Wechselwirkungsgefahren nicht durch entsprechende
Warnhinweise als milderer Mittel ausgeräumt werden könnten.

3.4 Schließlich ergeben sich auch aus den vom BfArM vorgelegten Fallberichten über 255
unerwünschte Arzneimittelwirkungen keine schwerwiegenden Gesundheitsgefahren. Im
Schriftsatz vom 29.08.2011 beruft sich die Beklagte auf 9 Fallmeldungen und legt einen
Auszug aus der UAW-Datenbank vor. Nach ihrer eigenen Einschätzung handelt es sich bei
einem Großteil der Fälle um leichtere und vorübergehende Reaktionen, die nicht mit
schwerwiegenden Gesundheitsfolgen verbunden waren: 4 Berichte über Lokalreaktionen an
der Injektionsstelle, 1 Fall von Urinretention, 1 Fall eines Leberenzymanstiegs sowie 1
Fallbericht, in dem Nasenbluten, Hämatom und Schmerz aufgetreten waren.

Lediglich 2 Fälle werden als "serios" (schwere allergische Vaskulitis mit zahlreichen Blutpunkten auf der Haut) bzw. lebensbedrohend (anaphylaktischer Schock) eingestuft. Jedoch ist die Wahrscheinlichkeit derartiger Reaktionen gering. Die beiden schwerwiegenden Fälle waren allergische Reaktionen, die als solche bei Mistelzubereitungen bekannt sind und daher als mögliche Folgen der Verabreichung des Medikaments angesehen werden können. Jedoch erscheint die Wahrscheinlichkeit ihres Auftretens als gering. Dies ergibt sich zum einen aus der geringen Fallzahl vor dem Hintergrund einer langen Marktpräsenz des Präparates seit mindestens 1978. Zum anderen hat die Klägerin das Risiko schwerwiegender allergischer Nebenwirkungen dadurch minimiert, dass sie die Durchführung einer intrakutanen Vortestung mit einer 1 : 100 verdünnten M. -Lösung in der Fachinformation vorgeschrieben hat.

Soweit die Beklagte in der mündlichen Verhandlung beanstandet hat, dass eine allergische Reaktion bei einer einmaligen Vortestung möglicherweise noch nicht sichtbar wird, weil durch den erstmaligen Kontakt erst eine Sensibilisierung erfolgt, könnte diesem Risiko durch einen weiteren Test begegnet werden. Eine Versagung wird hierdurch nicht gerechtfertigt. 257

Auch in den im Nachzulassungsverfahren durchgeführten Studien wurde eine gute Verträglichkeit des Arzneimittels bei der jetzt noch beantragten subkutanen Anwendung berichtet (vgl. Klinisches Sachverständigengutachten "Amendment to Expert Report Part IV" vom 16.02.2005, von Dr. Ulrich Mengs, Beiakte 23). 258

Der Klage war somit stattzugeben. Die Kostenentscheidung beruht auf § 154 Abs. 1 und § 155 Abs. 2 VwGO. Soweit die Klägerin die Klage teilweise zurückgenommen hat, trägt sie die Kosten des Verfahrens nach § 155 Abs. 2 VwGO. Im Übrigen trägt die im verbliebenen Klageverfahren unterlegene Beklagte die Kosten. Da der Umfang der zurückgenommenen Teile des Anwendungsgebietes erheblich ist (alle Krebsarten bis auf Brustkrebs), erscheint der Kammer eine Kostenteilung angemessen. Die Entscheidung über die vorläufige Vollstreckbarkeit beruht auf § 167 VwGO i.V.m. § 709 ZPO. 259

Die Berufung war nicht zuzulassen. Insbesondere kommt der Rechtssache im Hinblick auf die wenigen noch anhängigen Fälle der Nachzulassung von Arzneimitteln keine grundsätzliche Bedeutung zu, § 124 Abs. 2 Nr. 3 VwGO. 260