

Hanseatisches Oberlandesgericht Hamburg

Urteil vom 17.4.2014, 3 U 73/13

Gründe:

I.

Die Antragstellerin beanstandet im Eilverfahren werbliche Angaben der Antragsgegnerinnen.

Die Antragstellerin vertreibt seit Mitte April 2008 das Präparat P.[®] (Wirkstoff: Dabigatranetexilat), welches für die Primärprävention von venösen thromboembolischen Ereignissen bei erwachsenen Patienten nach elektivem chirurgischen Hüft- oder Kniegelenkersatz zur oralen Einnahme am 18.3.2008 die europäische Zulassung erhielt. Seit dem 1.8.2011 ist P.[®] auch zur Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern zugelassen.

Seit Oktober 2008 vertreiben die Antragsgegnerinnen in Deutschland das Präparat X.[®] (Wirkstoff: Rivaroxaban). Die europäische Zulassung vom 30.9.2008 erstreckt sich auf die Prophylaxe venöser Thromboembolien bei erwachsenen Patienten nach elektiven Hüft- oder Kniegelenkersatzoperationen; die Einnahme erfolgt ebenfalls oral (Fachinformation Anlagen AS 11 und AS 12). Seit Dezember 2011 ist X.[®] von der EMA auch für die Indikation „Schlaganfallprävention bei Patienten mit Vorhofflimmern“ zugelassen.

Die Antragsgegnerinnen haben im Zuge ihrer Bemühungen, ebenfalls eine Indikationserweiterung für Schlaganfallprophylaxe für X.[®] zu erhalten, die sog. ROCKET-AF-Studie („Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation“) durchführen lassen, in der Rivaroxaban gegen den Blutgerinnungshemmer (Vitamin-K-Antagonisten) Warfarin untersucht wurde. In einem ersten Schritt sollte die Nichtunterlegenheit von Rivaroxaban gegenüber Warfarin geprüft werden; in einem vorab spezifizierten zweiten Schritt sollte Überlegenheit geprüft werden. In einem vorab spezifizierten

dritten Schritt sollte eine Sensitivitätsanalyse am Maßstab der Intention-to-Treat-Population (ITT) vorgenommen werden.

Das therapeutische Fenster für die Schlaganfall-Prophylaxe mittels Warfarin besteht in einem Blutgerinnungswert, gemessen mittels INR (International Normalised Ratio), zwischen 2,0 und 3,0. Der sog. TTR-Wert (Time in Therapeutic Range) bezeichnet die Zeit, innerhalb derer sich der Gerinnungswert innerhalb des (durch die beiden vorgenannten Werte markierten) therapeutischen Fensters befindet, gibt also – vereinfacht gesprochen – an, wie gut der Patient auf die Vergleichssubstanz Warfarin eingestellt ist. In der ROCKET-AF-Studie lag der TTR-Wert im Mittel bei 55%. In anderen Studien, bei denen Warfarin mit anderen Wirkstoffen verglichen wurden, lag der TTR-Wert im Mittel zwischen 64 und 68%.

Die ROCKET-AF-Studie ist im New England Journal of Medicine veröffentlicht worden (Anlage AS 1) und Gegenstand eines Editorials in der gleichen Zeitschriftenausgabe gewesen (Anlage AS 2). Ergebnis dieser Studie war Nichtunterlegenheit von Rivaroxaban in Bezug auf Warfarin. In der Studie heißt es u.a. (Anlage AS 1, S. 889 unten):

"Among patients in the warfarin group, the proportion of time in which the intensity of anticoagulation was in the therapeutic range (mean, 55 %), which was calculated from all INR values during the study and for 7 days after warfarin interruptions, was lower than in previous studies of other new anticoagulants in patients with atrial fibrillation (range, 64 to 68%).(...)"

["Bei den Patienten in der Warfaringruppe lag der Prozentsatz der erreichten Zeit im therapeutischen Fenster (im Mittel 55%), der aus allen während der Studiendurchführung bis zu 7 Tagen nach Absetzen der Warfarinmedikation erhobenen INR-Werten berechnet wurde, niedriger als in anderen Studien, die ein neues Antikoagulans bei Patienten mit Vorhofflimmern untersuchten (64-68%)."]

"(...) The efficiency of Rivaroxaban, as compared to Warfarin, was as favorable in centers with the best INR control as in those with poorer control. In conclusion, in this trial comparing a once-daily, fixed dose of Rivaroxaban with adjusted-dose Warfarin in patients with nonvalvular

atrial fibrillation who were at moderate-to-high risk for stroke, Rivaroxaban was noninferior to Warfarin the prevention of subsequent stroke or systemic embolism."

["Die Wirksamkeit von Rivaroxaban, verglichen mit Warfarin, war genauso günstig in Zentren mit der besten INR-Kontrolle wie in solchen mit der schlechtesten Kontrolle. Als Schlussfolgerung ist festzuhalten, dass in dieser Studie (...) Rivaroxaban gegenüber Warfarin nicht unterlegen gewesen ist hinsichtlich der Prävention von nachfolgenden Schlaganfällen oder systemischen Embolien."]

Im Editorial (Anlage AS 2, dort S. 953) heißt es u.a.:

"On the basis of this approach, INR values were within the therapeutic range a mean of 55 % of the time in ROCKET AF and 64% in the RE-LY trial. So the interpretation of noninferiority in a given trial may also depend both on the homogeneity and treatment accuracy of the Warfarin cohort and on the dummy INR algorithm that is used."

["Auf der Basis dieser Herangehensweise lagen die INR-Werte im Mittel bei 55% in der ROCKET-AF-Studie und bei 64% in der RE-LY Studie. Die Interpretation der Nichtunterlegenheit in einer durchgeführten Studie mag daher sowohl von der Homogenität als auch von der Behandlungsgenauigkeit der Warfarin-Vergleichsgruppe sowie von dem eingesetzten INR-Algorithmus abhängen."]

In einem "Draft Briefing Document for the Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee" (CRDAC) der Food and Drug Administration (FDA) der USA (US-amerikanische Zulassungsbehörde) heißt es u.a. wie folgt (Anlage AS 3, dort S. 12):

"- Only the on-treatment analyses of the safety and per-protocol populations support superiority. All analyses that include follow-up of patients for at least 7 days after last dose of study, and all ITT analyses do not support superiority. We generally prefer an ITT analysis as a basis of a superiority claim.

- Overall TTR in the ROCKET study was relatively poor (55%). Thus, the comparison to Warfarin may have been biased in favor of Rivaroxaban

because a low INR control is associated with a reduced efficiency of Warfarin. As noted below, ROCKET does not show convincingly that Rivaroxaban is as effective as Warfarin when the latter is used skillfully. This makes a superiority claim based on the results of ROCKET misleading."

["- Nur die On-Treatment Analyse der Safety und Per-Protocol Population unterstützt Überlegenheit. Alle Analysen, die Patienten bis zu einem Zeitraum von zumindest 7 Tagen nach der letzten Studienmedikation einschließen, und alle ITT-Analysen unterstützen nicht die Überlegenheit. Wir bevorzugen grundsätzlich eine ITT-Analyse als Basis eines Überlegenheitsanspruchs.

- Die Gesamt TTR in der ROCKET-AF-Studie war relativ niedrig (55%). Der Vergleich mit Warfarin mag daher zum Vorteil von Rivaroxaban beeinflusst gewesen sein, weil eine niedrige INR-Kontrolle mit einer reduzierten Wirksamkeit von Warfarin verbunden ist. Wie unten weiter ausgeführt, zeigt ROCKET-AF-Studie nicht überzeugend, dass Rivaroxaban so wirksam ist wie Warfarin, wenn das letztere geübt angewendet wird. Dies macht einen Überlegenheitsanspruch auf der Basis der Ergebnisse der ROCKET-AF-Studie irreführend."]

Die EMA hat im European Assessment Report für Rivaroxaban (Anlage AG 2) u.a. folgendes ausgeführt:

[S. 17-19] " (...) The results suggest that the Rivaroxaban treatment effect is relatively independent of the level of INR control in the Warfarin group. No statistical interaction was seen across quartiles of center TTR for the primary efficacy endpoint. This finding suggests that INR control may only partially account for the lower event rates seen in the best-controlled quartile in the Warfarin group. (...) The efficacy results in centers with mean TTR values above 70% were consistent with the overall results."

["Die Ergebnisse deuten an, dass die Wirkungen einer Behandlung mit Rivaroxaban relativ unabhängig vom Grad der INR-Kontrolle in der Warfarin-Gruppe ist. Hinsichtlich des primären Endpunkts konnte über die Quartile der TTR nach Behandlungszentren keine statistische

Interaktion erkannt werden. Dieses Ergebnis deutet an, das INR nur teilweise für die niedrigere Ereignisrate in der am besten kontrollierten Quartile in der Warfarin-Gruppe verantwortlich ist. (...) The Wirksamkeitsergebnisse in Zentren mit mittlerem TTR oberhalb von 70% stimmten mit den Gesamtergebnissen überein."]

[S. 32] "Thus, claims for superior efficiency as compared with VKA treatment should not be accepted. This conclusion is supported by the overall somewhat low TTR values which probably were due to the inclusion of some investigational centers with less experience in VKA treatment."

["Daher sollten Behauptungen der überlegenen Wirksamkeit verglichen mit Vitamin-K-Antagonisten nicht akzeptiert werden. Diese Schlussfolgerung wird gestützt durch die insgesamt ziemlich niedrigen TTR-Werte, die wahrscheinlich darauf zurückzuführen sind, dass Untersuchungszentren mit weniger Behandlungserfahrung mit Vitamin-K-Antagonisten in die Studie einbezogen wurden."]

[S. 33] "In conclusion, Rivaroxaban has been convincingly demonstrated to be non inferior to Warfarin for the prevention of stroke and systemic embolisation in patients with atrial fibrillation."

["Als Schlussfolgerung hat Rivaroxaban überzeugend den Nachweis der Nichtunterlegenheit gegenüber Warfarin für die Prävention von Schlaganfall und systemischen Embolien bei Patienten mit Vorhofflimmern erbracht."]

In der Fachinformation für X.[®] heißt es u.a. (Anlage AST 11, S. 6 li. Sp. Mitte):

"X. war nicht unterlegen vs. Warfarin hinsichtlich des primären kombinierten Endpunktes, bestehend aus Schlaganfall und systemischer Embolie (...). Unter den Patienten in der Warfarin Gruppe waren die INR-Werte durchschnittlich 55% der Zeit (Mediane 58%; interquartil Bereich 43 bis 71) im therapeutischen Bereich. Die Wirksamkeit von Rivaroxaban unterschied sich nicht zwischen den Zentren in Bezug auf die Zeit im therapeutischen Bereich (INR von 2,0-3,0) in den gleich großen Quartilen (p=0,74 für die Interaktion). Für die Zentren innerhalb der höchsten

Quartile war die hazard ratio von Rivaroxaban gegenüber Warfarin 0,74 (95% KI, 0,49-1,12)."

Die Antragsgegnerin zu 1. hat mit den Ergebnissen der ROCKET-AF-Studie in einer Presseinformation (Anlage AS 4, im Antrag als Anlage I bezeichnet) und einem englischsprachigen News Release (Anlage AS 5, im Antrag als Anlage II bezeichnet) geworben. In der Ärztezeitung ist "mit freundlicher Unterstützung" der Antragsgegnerin zu 2. ein Sonderdruck über die Studienergebnisse erschienen (Anlage AS 6, im Antrag als Anlage III bezeichnet).

Auf die Abmahnung der Antragstellerin vom 5.9.2011 (Anlage AS 7) lehnten die Antragsgegnerinnen die Abgabe einer Unterlassungsverpflichtungserklärung ab (Anlagen AS 8).

Die Antragstellerin hat geltend gemacht, die Werbung der Antragsgegnerinnen verstoße gegen die § 3 HWG in Verbindung mit den §§ 3, 4 Nr. 11, 5, 5a, 6, 8 UWG, und hat hierzu wie folgt vorbereitet:

Der Vergleich zwischen Rivaroxaban und Warfarin in der ROCKET-AF-Studie sei zu für Warfarin ungünstigeren und für Rivaroxaban günstigeren Bedingungen erfolgt. Es habe zwangsläufig die Ereignisrate im Warfarin-Studienarm höher ausfallen müssen, als wenn eine bessere TTR gegeben gewesen wäre. Zudem sei die TTR in der ROCKET-AF-Studie mit im Mittel 55% für Warfarin deutlich schlechter gewesen, als die Fachwelt sie aus anderen Studien mit TTR-Werten zwischen 64 und 68% kenne. In den angegriffenen Veröffentlichungen werde auf den besonders niedrigen TTR-Wert nicht hingewiesen. Hierdurch würden die angesprochenen Fachkreise in die Irre geführt, denn für die Bewertung der Studienergebnisse sei es zwingend erforderlich zu wissen, ob Rivaroxaban gegen einen „starken Gegner“ oder - wie hier - nur gegen einen relativ „schwachen Gegner“ getestet worden sei. Die Möglichkeit der Antragsgegnerinnen, mit der Nichtunterlegenheit von Rivaroxaban zu werben, wolle die Antragstellerin aber nicht bestreiten.

Die Antragstellerin hat - soweit in der Berufungsinstanz noch relevant - beantragt,

es den Antragsgegnerinnen im Wege der einstweiligen Verfügung bei Vermeidung eines vom Gericht für jeden Fall der Zuwiderhandlung festzusetzenden Ordnungsgeldes und für den Fall, dass dieses nicht

beigetrieben werden kann, einer Ordnungshaft oder einer Ordnungshaft bis zu sechs Monaten (Ordnungsgeld im Einzelfall höchstens € 250.000,00; Ordnungshaft insgesamt höchstens 2 Jahre) zu verbieten,

im Wettbewerb handelnd in Bezug auf das Arzneimittel X.[®] und/oder den Wirkstoff Rivaroxaban auf der Grundlage der im New England Journal of Medicine veröffentlichten Ergebnisse der Studie ROCKET-AF („Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation“) zu werben und/oder werben zu lassen:

1. der Antragsgegnerin zu 1.

a) mit der Aussage

aa) "Wirksamkeit von X.[®] in der On-Treatment-Analyse“ überlegen – Ergebnisse in der "ITT-Analyse“ zwischen Rivaroxaban und Warfarin vergleichbar"; und/oder

bb) "Trend zur Verringerung von Myokard-Infarkten unter Rivaroxaban"; und /oder

cc) die Prüfung auf überlegene Wirksamkeit in der vorab definierten „On-Treatment-Population“ von Patienten auf Studienmedikation hätte eine "signifikante Reduktion an Schlaganfällen und systemischen Embolien von 21% für Rivaroxaban gegenüber Warfarin gezeigt"; und/oder

dd) "In einer zusätzlichen Studienanalyse in der "Intention-to-Treat-Population" aller randomisierten Patienten bis zum Zeitpunkt des Studienendes zeigte Rivaroxaban eine vergleichbare Wirksamkeit gegenüber Warfarin mit einem konsistenten, nicht signifikanten Behandlungseffekt zugunsten von Rivaroxaban"; und /oder

b) Vergleichsergebnisse zu verbreiten, ohne darauf hinzuweisen, dass der TTR-Wert von Warfarin bei ROCKET-AF nur 55% im Mittel betrug,

wenn dies jeweils wie in der als Anlage I beigefügten Presse-Information geschieht; und/oder

2. der Antragsgegnerin zu 1.

a) (...)

b) Vergleichsergebnisse zu verbreiten, ohne darauf hinzuweisen, dass der TTR-Wert von Warfarin bei ROCKET-AF nur 55% im Mittel betrug, wenn dies wie in dem als Anlage II beigefügten News-Release geschieht; und/oder

3. der Antragsgegnerin zu 2.

a) (...)

b) Vergleichsergebnisse zu verbreiten, ohne darauf hinzuweisen, dass der TTR-Wert von Warfarin bei ROCKET-AF nur 55% im Mittel betrug, wenn dies wie in dem als Anlage III beigefügten Sonderbericht in der Ärztezeitung geschieht.

Das Landgericht Hamburg, Zivilkammer 12, hat am 29.9.2011 antragsgemäß eine einstweilige Verfügung erlassen.

Hiergegen haben die Antragsgegnerinnen mit am 11.5.2012 eingegangenem Schriftsatz Teilwiderspruch eingelegt, soweit den Verfügungsanträgen zu 1.b), 2.b) und 3.b) stattgegeben worden ist. Im Widerspruchsverfahren haben die Antragsgegnerinnen vorgetragen:

Die angegriffenen Angaben seien nicht irreführend; die von der Antragstellerin gesehene Hinweispflicht bezüglich des TTR bestehe nicht. Ein TTR von 55% sei keineswegs ungewöhnlich und werde in der klinischen Praxis sogar häufig unterschritten. Die EMA habe im EPAR (Anlage AG 2) zwar die Überlegenheitsaussage für Rivaroxaban im Hinblick auf eine kombinierte Betrachtung der ITT-Population und der TTR-Werte abgelehnt. Die EMA habe jedoch hinsichtlich der Nichtunterlegenheit die Datenlage für so überzeugend angesehen, dass sie festgestellt habe, die für Rivaroxaban im Vergleich zu Warfarin gezeigten Wirkungen hätten sich nicht maßgeblich danach unterschieden, wie die TTR-Werte ausgefallen seien. Dann aber sei eine Werbung ohne Hinweise auf TTR-Werte auch nicht irreführend. Eine andere Sichtweise stünde im Widerspruch zu den Feststellungen der Zulassungsbehörde. Der EPAR sei zwar nicht unmittelbarer Zulassungsbestandteil, zeige aber deutlich, welchen Gehalt die Zulassungsbehörde der erteilten Zulassung zuweise. Anderweitige Ausführungen der US-amerikanischen Zulassungsbehörde seien hier nicht maßgeblich. Eine Aufklärungspflicht bestehe auch nicht gem. § 5a UWG. Die

Information über TTR-Werte sei nicht wesentlich, da diese Werte nach übereinstimmender Feststellung der Studienautoren und der EMA nicht geeignet seien, den Nachweis der Nichtunterlegenheit von Rivaroxaban gegenüber Warfarin in Frage zu stellen. Ein solcher Hinweis sei – im Gegenteil – sogar irreführend, weil hierdurch der falsche Eindruck erweckt würde, als sei die Nichtunterlegenheit gerade nicht überzeugend nachgewiesen.

Die Antragsgegnerinnen haben beantragt,

die einstweilige Verfügung vom 29.11.2009 zu Ziffern 1.b), 2.b) und 3.b) aufzuheben und den auf ihren Erlass gerichteten Antrag zurückzuweisen.

Die Antragstellerin hat beantragt,

die einstweilige Verfügung zu bestätigen.

Das Landgericht Hamburg, Zivilkammer 12, 312 O 501/11, hat mit Urteil vom 13.11.2012 die einstweilige Verfügung zu Ziffern 1.b), 2.b) und 3.b) aufgehoben und insoweit den Antrag auf Erlass der einstweiligen Verfügung zurückgewiesen. Auf das Urteil des Landgerichts wird zur Vermeidung von Wiederholungen verwiesen.

Hiergegen wendet sich die Antragstellerin mit ihrer rechtzeitig eingelegten und begründeten Berufung. Sie wiederholt und vertieft ihren erstinstanzlichen Vortrag. Sie ergänzt ihren Vortrag wie folgt:

Die Aussagekraft von Studien, die ein Präparat zur Thromboseprophylaxe mit Warfarin verglichen, hänge maßgeblich auch davon ab, wie gut die Patienten in der Warfarin-Vergleichsgruppe auf Warfarin eingestellt seien, wie hoch also der TTR-Wert sei. Die ROCKET-AF-Studie falle diesbezüglich völlig aus dem Rahmen. Dies habe sowohl in der Studie selbst als auch in weiteren vorgelegten Publikationen über diese Studie zu kritischen Bemerkungen geführt, weil der Vergleich unter für Warfarin ungünstigen und für X.[®] günstigeren Bedingungen stattgefunden habe. Der EPAR der EMA sei nicht Bestandteil der Zulassung von X.[®], er habe nicht die Qualität eines Verwaltungsakts, so dass die BGH-Atemtest-Rechtsprechung hier nicht einschlägig sei. Zudem richte sich die Antragstellerin auch nicht gegen ein von der EMA ausdrücklich erlaubtes Verhalten, also etwa den Vertrieb eines zugelassenen Arzneimittels, sondern gegen eine irreführende Werbung. Die EMA habe keinerlei Entscheidung

darüber getroffen, wie für X.[®] geworben werden dürfe. Dass die EMA in Kenntnis aller Daten die Nichtunterlegenheit festgestellt und X.[®] die Zulassungserweiterung gewährt habe, bedeute nicht, dass die Antragsgegnerinnen mit Angaben unter Berufung auf die ROCKET-AF-Studie werben dürften, die ohne den Hinweis auf den geringen TTR-Wert in einem wesentlichen Punkt unvollständig seien. Die EMA habe hinsichtlich der Unabhängigkeit der Wirkung vom Grad der INR-Kontrolle nur eine Vermutung geäußert und zudem nur eine "relative Unabhängigkeit" vermutet. Hieraus folge im Umkehrschluss, dass auch eine relative Abhängigkeit gegeben sei. Denn mit höherem TTR hätten sich die Ergebnisse durchaus zugunsten von Warfarin und zulasten von Rivaroxaban verschoben, wie sich aus einer Betrachtung der jeweiligen Ereignisraten ergebe. Das Landgericht habe auch die Bedenken der FDA vernachlässigt. Aus diesen Bedenken folge, dass die Angabe jedenfalls als umstritten gelten müsse mit der Folge, dass der Werbende insoweit glaubhaftmachungspflichtig bleibe. Auch in der Fachinformation von X.[®] werde die Nichtunterlegenheit nicht isoliert dargestellt, sondern im Zusammenhang mit dem TTR-Wert angesprochen.

Die Antragstellerin beantragt,

unter Abänderung des Urteils des Landgerichts Hamburg vom 13.11.2012, Az. 312 O 501/11, den Antragsgegnerinnen bei Vermeidung der gesetzlichen Ordnungsmittel zu verbieten,

im Wettbewerb handelnd in Bezug auf das Arzneimittel X.[®] und/oder den Wirkstoff Rivaroxaban auf der Grundlage der im New England Journal of Medicine veröffentlichten Ergebnisse der Studie ROCKET-AF („Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation“) zu werben und/oder werben zu lassen:

a) der Antragsgegnerin zu 1.

Vergleichsergebnisse zu verbreiten, ohne darauf hinzuweisen, dass der TTR-Wert von Warfarin bei ROCKET-AF nur 55% im Mittel betrug,

wenn dies geschieht wie in der als Anlage I beigefügten Presse-Information und/oder

in dem als Anlage II beigefügten News-Release

und/oder

b) der Antragsgegnerin zu 2.

Vergleichsergebnisse zu verbreiten, ohne darauf hinzuweisen, dass der TTR-Wert von Warfarin bei ROCKET-AF nur 55% im Mittel betrug,

wenn dies geschieht wie in dem als Anlage III beigefügten Sonderbericht in der Ärztezeitung.

Die Antragsgegnerinnen beantragen,

die Berufung zurückzuweisen.

Die Antragsgegnerinnen verteidigen das landgerichtliche Urteil, wiederholen und vertiefen ihren erstinstanzlichen Vortrag. Sie ergänzen ihren Vortrag wie folgt:

Bei einer Einteilung aller Prüfzentren nach der Qualität der TTR-Werte in vier gleich große Gruppen (Quartile) habe sich ergeben, dass die relative Risikoreduktion von Schlaganfällen in der Quartile der besten TTR (relative Risikoreduktion von 26%) sich von den Quartilen der schlechtesten TTR (relative Risikoreduktion von 30%) nicht unterschieden habe, sondern in allen vier Quartilen vergleichbar gewesen seien. Der Angriff der Antragstellerin gehe dahin, den Antragsgegnerinnen gerade die Werbung mit der zugelassenen Nichtunterlegenheitsfeststellung zu verbieten. Für ein solches Verbot sei spätestens seit der BGH-Entscheidung „Basisinsulin mit Gewichtsvorteil (...)“ kein Raum mehr. Ein Verstoß gegen den Grundsatz der Zitatwahrheit liege nicht vor, denn die Werbung mit der Nichtunterlegenheit werde vom Studienergebnis vollständig getragen. Eine Irreführung liege auch nicht vor unter dem Aspekt der Werbung mit einer umstrittenen wissenschaftlichen Meinung. Die von der Antragstellerin angeführte kritische Feststellung der FDA beziehe sich allein auf die Überlegenheitsbehauptung. Auch die FDA habe im Übrigen inzwischen die Nichtunterlegenheit von Rivaroxaban gegenüber Warfarin anerkannt und eine entsprechende Zulassung erteilt. Jedenfalls entfalte die Zulassung der EMA vorliegend dahingehend Tatbestandswirkung, dass Rivaroxaban Warfarin nicht unterlegen sei.

Wegen der weiteren Einzelheiten des Sach- und Streitstandes wird auf die angefochtene Entscheidung sowie die von den Parteien zur Akte gereichten Schriftsätze nebst Anlagen Bezug genommen.

II.

Die zulässige Berufung der Antragstellerin ist nicht begründet.

1. Die Antragstellerin wendet sich dagegen, in der Werbung für X.

- auf der Grundlage der im New England Journal of Medicine veröffentlichten Ergebnisse der Studie ROCKET-AF Vergleichsergebnisse zu verbreiten, ohne darauf hinzuweisen, dass der TTR-Wert von Warfarin bei ROCKET-AF nur 55% im Mittel betrug
- gegenüber der Antragsgegnerin zu 1.: wenn dies geschieht wie in der als Anlage I beigefügten Presse-Information und/oder in dem als Anlage II beigefügten News-Release (Antrag zu a))
- gegenüber der Antragsgegnerin zu 2.: wenn dies geschieht wie in dem als Anlage III beigefügten Sonderbericht in der Ärztezeitung (Antrag zu b)).

Der in den Anträgen enthaltene Zusatz "ohne darauf hinzuweisen, dass (...)" stellt ein Begründungselement dar, welches deutlich macht, unter welchem inhaltlichen Aspekt die Verbreitung von Vergleichsergebnissen in den konkreten Verletzungsformen angegriffen wird. Zugleich aber grenzt dieser Zusatz den mit diesen Anträgen erfassten (Teil-) Streitgegenstand ein. Die Antragstellerin beanstandet vergleichende Angaben (wie geschehen in den benannten Anlagen) unter Bezugnahme auf die ROCKET-AF-Studie, die ohne einen Hinweis auf die TTR-Werte erfolgt. Bestimmte Wortbestandteile hat die Antragstellerin nicht benannt, sondern es bei dem pauschalen Begriff „Verbreitung von Vergleichsergebnissen auf der Grundlage der ROCKET-AF-Studie“ belassen, der auf die konkreten Verletzungsformen bezogen ist. Diese Bezugnahme stellt klar, dass die Antragstellerin die benannten Verletzungsformen als „Verbreitung von Vergleichsergebnissen auf der Grundlage der ROCKET-AF-Studie“ ansieht und als solche insgesamt angreift, ohne dass der Antrag bestimmte einzelne Formulierungen herausgreifen

würde. Bestimmtheitsprobleme bestehen wegen der Bezugnahme auf die jeweilige konkrete Verletzungsform nicht.

Nicht mehr Gegenstand des Verfahrens sind die jeweils mit den Anträgen zu a) angegriffenen Angaben; insoweit haben die Antragsgegnerinnen Abschlusserklärungen abgegeben. Der Umstand, dass diese Anträge ursprünglich parallel bezogen auf dieselben Verletzungsformen gestellt wurden, hat für das Verständnis der verbleibenden Anträge Bedeutung. Denn nach der ständigen Rechtsprechung des Senats (zuletzt Urteil v. 31.10.2013, Az. 3 U 171/12, NJW-RR 2014, 220) ist, wenn mehrere Einzelangaben innerhalb eines Werbemittels nur Gegenstand gesonderter, im Antrag jeweils auf das Werbemittel bezogener Unterlassungsanträge sind, der Antrag jeweils auf ein Verbot gerichtet, das die einzelne Werbeangabe im konkreten werblichen Umfeld, aber losgelöst von den anderen, ebenfalls gesondert angegriffenen Angaben erfasst. Hieraus folgt, dass das jeweilige Verbot nur auf den Irreführungsgehalt der im Antrag jeweils genannten Angabe ohne Berücksichtigung des Aussagegehalts der im Übrigen angegriffenen Angaben gestützt werden kann. Im vorliegenden Fall können daher die verbliebenen Anträge nicht mit Blick auf die in den streitgegenständlichen Verletzungsformen enthaltene, etwaig irreführende Behauptung der Überlegenheit von X. gegenüber Warfarin zugesprochen werden, weil die entsprechende Überlegenheitsbehauptung bereits mit dem erstinstanzlich gestellten Antrag zu 1.a) aa) gesondert angegriffenen worden ist. Die im Berufungsrechtszug noch streitige Frage, ob die angegriffene Werbung - um einer etwaigen Irreführung entgegenzuwirken - eines zusätzlichen Hinweises darauf bedarf, dass der TTR-Wert von Warfarin bei ROCKET-AS nur 55 % im Mittel betrug, ist mithin allein in Bezug auf die Werbung mit einer Nichtunterlegenheitsbehauptung von Rivaroxaban vs. Warfarin zu beantworten.

2. Der im vorstehenden Sinne verstandene Antrag zu a) ist nicht begründet, weil der Antragstellerin der mit diesem Antrag geltend gemachte Unterlassungsanspruch nicht zusteht.

a) Die angegriffene Werbung ist unter den (noch) antragsgegenständlichen Aspekten nicht irreführend im Sinne des § 4 Nr. 11 UWG i.V.m. § 3 HWG.

aa) Zum Verkehrsverständnis macht die Antragstellerin geltend, dass in den angegriffenen Veröffentlichungen nicht darauf hingewiesen werde, dass

- der Vergleich zwischen Rivaroxaban und Warfarin in der ROCKET-AF-Studie zu für Warfarin ungünstigeren und für Rivaroxaban günstigeren Bedingungen erfolgt sei bzw.
- die TTR in der ROCKET-AF-Studie mit im Mittel 55% für Warfarin deutlich schlechter gewesen sei, als die Fachwelt sie aus anderen Studien mit TTR-Werten zwischen 64 und 68% kenne.

Hierdurch würden die angesprochenen Fachkreise in die Irre geführt, denn für die Bewertung der Studienergebnisse sei es zwingend erforderlich zu wissen, ob Rivaroxaban gegen einen „starken Gegner“ oder nur gegen einen relativ "schwachen Gegner" getestet worden sei. Die Beanstandung geht also in Richtung eines "schiefen Bildes" durch Bezugnahme auf die Studie ohne den geforderten Hinweis auf die TTR-Werte. Zugleich stellt die Antragstellerin klar, dass sie nicht die Möglichkeit der Antragsgegnerinnen in Abrede stellen wolle, mit der Nichtunterlegenheit von X. gegenüber Warfarin zu werben.

Das Verkehrsverständnis des situationsadäquat aufmerksamen, durchschnittlich informierten und vernünftigen Arztes vermögen die Mitglieder des Senats, die sich hierbei auf ihre eigene Sachkunde und Lebenserfahrung stützen können, selbst zu beurteilen. Denn nach der ständigen Rechtsprechung des Senats ist die Beurteilung des Verkehrsverständnisses von Ärzten durch die Mitglieder des Gerichts jedenfalls dann möglich, wenn der Erkenntnisstand der Wissenschaft im Hinblick auf den maßgebenden Sachverhalt vorgetragen wurde und außerdem – wie hier – keine Anhaltspunkte dafür gegeben sind, dass ein Arzt die deutsche Sprache anders verstehen könnte als jemand, der ebenfalls ein wissenschaftliches Studium absolviert hat (Senat PharmaR 2007, 204).

(1) In der Beanstandung der Antragstellerin ist die Darlegung enthalten, die angegriffenen vergleichenden Berichte erweckten den Eindruck, der in der ROCKET-AF-Studie angestellte Vergleich zwischen Rivaroxaban und Warfarin sei wissenschaftlich hinreichend valide. Dieses Verkehrsverständnis hält der Senat für zutreffend. Wenn mit Studienergebnissen geworben wird, ohne dass auf Einzelheiten hingewiesen wird, die etwaige Einschränkungen der Aussagekraft

der Studie zur Folge haben könnten, so versteht der Fachverkehr die beworbene Behauptung als durch die Studie wissenschaftlich hinreichend belegt (vgl. Senat PharmR 2007, 290; Magazindienst 2009, 662).

(2) Die Antragstellerin weist zudem auf die kritische Stellungnahme der FDA „relativ niedrigen“ TTR hin, die allerdings, wie dem Satz "This makes a superiority claim based on the results of ROCKET misleading" zu entnehmen ist, ihre Kritik nur auf die fehlende Validität der Überlegenheitsbehauptung bezieht. Auch wenn der Aspekt der „Überlegenheit“ aus den bereits erörterten Gründen nicht Gegenstand des vorliegenden Antrags ist, so zielt dieser Vortrag nach dem Verständnis des Senats doch auf die im Rahmen des vorliegenden Antrags relevante Behauptung, die Antragsgegnerinnen würben mit umstrittenen, aber als unumstritten dargestellten Meinungen.

bb) Die im vorstehenden Sinne verstandene Werbung ist nicht irreführend. Denn die ROCKET-AF-Studie ist ein wissenschaftlich valider Vergleich, so dass die Berichterstattung über sie nicht des Hinweises auf etwaige Einschränkungen wegen der TTR-Werte bedarf.

Die Werbung für Arzneimittel unterliegt den strengen Voraussetzungen der gesundheitsbezogenen Werbung, wonach wegen des hohen Schutzgutes der Gesundheit des Einzelnen und der Bevölkerung an die Richtigkeit, Eindeutigkeit und Klarheit der Aussagen besonders strenge Anforderungen zu stellen sind (Senat PharmaR 2007, 204). Daher sind werbende Anpreisungen auf diesem Gebiet nur zulässig, wenn sie gesicherter wissenschaftlicher Erkenntnis entsprechen (BGH GRUR 1971, 153 – Tampax). Wird eine Aussage auf eine wissenschaftliche Studie gestützt, die diese Aussage nicht trägt, so liegt eine Irreführung nicht in der (etwaigen) Falschheit der Aussage, sondern bereits darin, dass die werbend in Bezug genommene Studie die Aussage nicht in der behaupteten Weise bestätigt. Gegen diesen Grundsatz der Zitatwahrheit wird zum einen verstoßen, wenn die als Beleg angeführte Studie den Anforderungen an einen hinreichenden wissenschaftlichen Beleg nicht entspricht, zum anderen aber auch dann, wenn die in Bezug genommene Studie selbst Zweifel erkennen lässt oder nur eine vorsichtige Bewertung vornimmt, die Werbung indessen diese Einschränkungen nicht erkennen lässt (BGH GRUR 2013, 649 Rn. 17 – Basisinsulin mit Gewichtsvorteil; Senat PharmR 2007, 204, 206). Gegenüber der substantiierten Behauptung des Antragstellers, einer von ihm als irreführend

angegriffenen gesundheitsbezogenen Werbung fehle die wissenschaftliche Grundlage bzw. die Aussage sei wissenschaftlich umstritten, obliegt es dem Antragsgegner, die wissenschaftliche Absicherung der Werbeaussage zu beweisen (Harte/Henning/Weidert, UWG, 2. Aufl. 2009, § 5 C Rz. 175). Denn hat der Werbende mit einer fachlich umstrittenen Meinung geworben und diese in der Werbung als objektiv richtig hingestellt, ohne auf die Bedenken hinzuweisen und die Gegenmeinung zu erwähnen, so übernimmt er dadurch, dass er sich für eine bestimmte Auffassung entscheidet und eine bestimmte Aussage trifft, die Verantwortung für deren Richtigkeit, die er – abweichend von den allgemeinen Regeln – nach höchstrichterlicher Rechtsprechung im Streitfall darzulegen und zu beweisen hat (BGH GRUR 91, 848, 849 – Rheumalind II m.w.N.; Senat GRUR-RR 2002, 173). Zur Frage des wissenschaftlichen Nachweises hat der Bundesgerichtshof ausgesprochen, dass die in der Fachinformation enthaltenen Angaben in der Regel den im Zeitpunkt der behördlichen Zulassungsentscheidung maßgeblichen Stand der Wissenschaft wiedergeben und daher indizielle Bedeutung für den Nachweis der hinreichenden wissenschaftlichen Absicherung erlangen können (BGH GRUR 2013, 649 Rn. 35 f., 43 – Basisinsulin mit Gewichtsvorteil). Denn die Fachinformation ist – wie auch die weiteren, im arzneimittelrechtlichen Zulassungsverfahren gem. §§ 22 bis 24 AMG einzureichenden Unterlagen – Gegenstand der Prüfung durch die Zulassungsbehörde (BGH GRUR 2013, 649 Rn. 35 – Basisinsulin mit Gewichtsvorteil). Die Zulassung des Arzneimittels einschließlich des Inhalts der von der Zulassungsbehörde geprüften Fachinformation steht allerdings dann der Feststellung einer Irreführung nicht entgegen, wenn der Anspruchsteller im Rahmen der ihm diesbezüglich obliegenden Darlegungs- und Beweislast darlegt und ggf. beweist, dass neuere, erst nach dem Zulassungszeitpunkt bekanntgewordene oder der Zulassungsbehörde bei der Zulassungsentscheidung sonst nicht zugängliche wissenschaftliche Erkenntnisse vorliegen, die gegen die wissenschaftliche Tragfähigkeit der durch die Zulassung belegten Aussagen sprechen (BGH GRUR 2013, 649 Rn. 43 – Basisinsulin mit Gewichtsvorteil).

(1) Ein Verstoß gegen den Grundsatz der Zitatwahrheit ist vorliegend nicht gegeben. Die Studienverfasser selbst haben die Ergebnisse ihrer Studie unter dem Aspekt der TTR-Werte nicht eingeschränkt. Sie haben zwar darauf

hingewiesen, dass die TTR-Werte niedriger als in anderen Vergleichsstudien waren:

"Among patients in the warfarin group, the proportion of time in which the intensity of anticoagulation was in the therapeutic range (mean, 55 %), which was calculated from all INR values during the study and for 7 days after warfarin interruptions, was lower than in previous studies of other new anticoagulants in patients with atrial fibrillation (range, 64 to 68%).(...)"

["Bei den Patienten in der Warfaringruppe lag der Prozentsatz der erreichten Zeit im therapeutischen Fenster (im Mittel 55%), der aus allen während der Studiendurchführung bis zu 7 Tagen nach Absetzen der Warfarinmedikation erhobenen INR-Werten berechnet wurde, niedriger als in anderen Studien, die ein neues Antikoagulans bei Patienten mit Vorhofflimmern untersuchten (64-68%)."]

Daraus haben die Verfasser aber keine den Nachweis der Nichtunterlegenheit einschränkende Schlüsse gezogen. Soweit die Autoren darauf hinweisen, dass Schwankungen des TTR auf regionale Unterschiede oder einen unterschiedlichen Grad an Übung im Umgang mit Warfarin hindeuten könnten (Anlage AS 1, S. 889, re.Sp. unten: „Significant variations in the duration of time in the therapeutic range may reflect regional differences and differential skill in managing warfarin“), so nehmen sie dies – wie aus dem nachfolgenden Zitat ersichtlich ist – nicht zum Anlass, die Validität ihrer eigenen Ergebnisse in Zweifel zu ziehen (Hervorhebungen stammen vom erkennenden Senat):

"(...) The efficiency of Rivaroxaban, as compared to Warfarin, was as favorable in centers with the best INR control as in those with poorer control. In conclusion, in this trial comparing a once-daily, fixed dose of Rivaroxaban with adjusted-dose Warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation who were at moderate-to-high risk for stroke, Rivaroxaban was noninferior to Warfarin in the prevention of subsequent stroke or systemic embolism."

["Die Wirksamkeit von Rivaroxaban, verglichen mit Warfarin, war genauso günstig in Zentren mit der besten INR-Kontrolle wie in solchen mit der schlechtesten Kontrolle. Als Schlussfolgerung ist festzuhalten,

dass in dieser Studie (...) Rivaroxaban gegenüber Warfarin nicht unterlegen gewesen ist hinsichtlich der Prävention von nachfolgenden Schlaganfällen oder systemischen Embolien."]

(2) Die Validität der Studie wird – nach dem Maßstab der BGH-Entscheidung „Basisinsulin mit Gewichtsvorteil“ – auch durch den Inhalt der Fachinformation belegt. Darin werden die Ergebnisse der ROCKET-AF-Studie unter Ziff. 5.1 (Pharmakodynamische Eigenschaften) auf S. 6 Mitte erörtert:

"X. war nicht unterlegen vs. Warfarin hinsichtlich des primären kombinierten Endpunktes, bestehend aus Schlaganfall und systemischer Embolie (...) Unter den Patienten in der Warfarin Gruppe waren die INR-Werte durchschnittlich 55% der Zeit (Mediane 58%; interquartil Bereich 43 bis 71) im therapeutischen Bereich. Die Wirksamkeit von Rivaroxaban unterschied sich nicht zwischen den Zentren in Bezug auf die Zeit im therapeutischen Bereich (INR von 2,0-3,0) in den gleich großen Quartilen ($p=0,74$ für die Interaktion). Für die Zentren innerhalb der höchsten Quartile war die hazard ratio von Rivaroxaban gegenüber Warfarin 0,74 (95% KI, 0,49-1,12)."

Die Ergebnisse der Studie werden also im Zusammenhang mit dem Nachweis der Nichtunterlegenheit als wissenschaftlich valide dargestellt, ohne dass kritische Töne über etwaig zu niedrige TTR-Werte geäußert würden.

(3) Die Antragstellerin vermag auch nicht mit ihrem Hinweis durchzudringen, dass angesichts einer kritischen Äußerung der FDA die Nichtunterlegenheitsaussage der ROCKET-AF-Studie wissenschaftlich umstritten sei und die Antragsgegnerinnen deshalb die Aussage der Studie nicht werblich als unumstritten darstellen dürften. Denn – wie bereits dargestellt – bezieht sich die Kritik der FDA nicht auf die Nichtunterlegenheitsbehauptung, sondern allein auf die Behauptung der Überlegenheit von Rivaroxaban gegenüber Warfarin. Ohne Erfolg beruft sich die Antragstellerin in diesem Zusammenhang auf die Entscheidung des Senats vom 20.9.2012 (PharmR 2013, 77). Zwar hat der Senat seinerzeit entschieden, dass Studienergebnisse, die in Anwendung einer von der EMA akzeptierten Analyseverfahren statistisch signifikant zum Nachweis der Überlegenheit des Arzneimittels gegenüber einem Referenzpräparat führen, als wissenschaftlich umstritten zu gelten haben, wenn die US-amerikanische Zulassungsbehörde

FDA bei Anwendung der von ihr akzeptierten (anderen) Analyseverfahren das Überlegenheitsergebnis der Studie als nicht statistisch signifikant nachgewiesen ansieht. Im dortigen Fall ging es allerdings um die Rechtfertigung einer Überlegenheitsbehauptung, die die EMA sich in der Fachinformation gerade nicht zu Eigen gemacht hatte. Anders der vorliegende Fall, in dem die werbliche Bezugnahme auf eine Studie zu beurteilen ist, die ausweislich der Fachinformation unter dem fraglichen Aspekt (TTR) – wie bereits erörtert – die Billigung der Zulassungsbehörde erfahren hat.

(4) Weiteren Vortrag, aus dem auf eine Umstrittenheit der Aussagekraft der Studie wegen nicht hinreichender TTR-Werte geschlossen werden könnte, hat die insoweit darlegungs- und beweispflichtige Antragstellerin nicht erbracht. Sie hat insbesondere nicht dargelegt, dass ein TTR von „nur“ 55% in der Wissenschaft als schlechthin unzureichend für vergleichende Aussagen angesehen würde. Wenn aber ein TTR-Wert von 55% valide Ergebnisse ermöglicht, dann führt der Umstand, dass andere Studien höhere Werte hatten, nicht zu dem Schluss, dass in der Werbung mit Studienergebnissen ein schiefes Bild entsteht, wenn nicht auf den niedrigeren TTR-Wert hingewiesen wird.

b) Der Antrag zu a) ist auch nicht nach §§ 5a Abs. 2, 8 Abs. 1 UWG begründet. Handelt es sich bei den in der Werbung der Antragsgegnerinnen verwendeten Studienaussagen – wie ausgeführt – um valide Ergebnisse, dann ist der innerhalb der Studie erreichte TTR-Wert auch keine „wesentliche“ Information im Sinne des § 5a UWG.

3. Der Antrag zu b) ist aus den vorstehend dargelegten Gründen, die entsprechend gelten, ebenfalls nicht begründet.

4. Die Kostenentscheidung folgt aus § 97 Abs. 1 ZPO.