

Bundesverwaltungsgericht

Tribunal administratif fédéral

Tribunale amministrativo federale

Tribunal administrativ federal



Abteilung III
C-5914/2007/frj/fas
{T 0/2}

Urteil vom 7. Mai 2009

Besetzung

Richter Johannes Frölicher (Vorsitz),
Richterin Franziska Schneider,
Richter Francesco Parrino,
Gerichtsschreiberin Susanne Fankhauser.

Parteien

A._____
vertreten durch Rechtsanwältin lic. iur. B._____,
Beschwerdeführerin,

gegen

Swissmedic Schweizerisches Heilmittelinstitut,
Hallerstrasse 7, Postfach, 3000 Bern 9,
Vorinstanz.

Gegenstand

Nachträgliche Anpassung der Arzneimittelinformation für
C._____, Granulat und C._____, Filmtabletten
(Verfügung vom 6. Juli 2007).

Sachverhalt:**A.**

A.a Die E._____ (heute A._____; im Folgenden Beschwerdeführerin) stellte am 24. Juni 2002 beim Schweizerischen Heilmittelinstitut Swissmedic (im Folgenden: Institut) ein Gesuch zur Änderung der Fach- und Patienteninformation für die Präparate C._____ Granulat und C._____ Filmtabletten. Die bisher getrennten Informationen für das Granulat und die Filmtabletten seien zusammengefügt worden. In der Fachinformation werde die Aufnahme des folgenden Satzes beantragt: „Klinische Studien erfolgten bei Schmerzen nach Zahnextraktion. Hier zeigt sich, dass Schmerzbefreiung durch C._____ innert 30 Minuten und signifikant schneller als durch F._____ aus anderen Arzneiformen erreicht wird.“ In der Patienteninformation werde dementsprechend folgender Satz eingefügt: „Bei Schmerzen nach Zahnextraktion wird Schmerzbe-freiung durch C._____ innert 30 Minuten erreicht.“ (Akt. 9/1).

Mit Schreiben vom 13. August 2003 übermittelte das Institut der Gesuchstellerin die Textkorrekturen in der Fach- und Patienteninfor-mation und forderte diese auf, die korrigierten Texte bis spätestens 13. November 2003 einzureichen (Akt. 9/7). Dieser Aufforderung kam die Beschwerdeführerin am 26. August 2003 nach (Akt. 9/33, vgl. auch Akt. 27/239). Mit Verfügung vom 30. September 2003 genehmigte das Institut die Fach- und Patienteninformation (Akt. 9/37).

A.b Mit Datum vom 8. Juni 2004 reichte die Beschwerdeführerin ein Gesuch um Erteilung einer Swissmedic-Zulassung infolge abgelau-fener IKS-Registrierung für C._____ Granulat ein (Akt. 9/39). Mit Verfügung vom 13. Dezember 2004 erteilte das Institut die Zulassung, unter anderem mit der Auflage, die Fachinformation gemäss der beiliegenden Textprüfung zu korrigieren und bis am 12. März 2005 zur Genehmigung vorzulegen (Akt. 9/43). Dazu führte das Institut aus, die Fach- und Patienteninformation sowie die Packungselemente ent-sprächen formal den Anforderungen. Die Zulassungsvoraussetzungen könnten im Rahmen des vorliegenden Verfahrens nicht umfassend geprüft werden. Die nun verfügte Zulassung schliesse daher nicht aus, dass gestützt auf bereits vorhandene Akten oder künftige Erkenntnisse ein Verwaltungsverfahren zur Überprüfung der Rechtmässigkeit der Zulassung eingeleitet werden könne. Am 7. März 2005 reichte die

Beschwerdeführerin die korrigierte Fach- und Patienteninformation ein (Akt. 27/253).

A.c Mit Schreiben vom 27. April 2005 teilte das Institut der Beschwerdeführerin mit, es seien zusätzliche Korrekturen am Text erforderlich (Akt. 9/69). Die Textkorrekturen betreffen insbesondere die im Jahr 2003 neu eingefügten Aussagen zu der – gegenüber F._____ aus anderen Arzneiformen – schnelleren Absorption und dem früheren Eintritt der schmerzbefreienden Wirkung. Zur Begründung wird ausgeführt, es habe sich gezeigt, dass das Gesuch vom 24. Juni 2002 betreffend Änderung der Arzneimittelinformation seitens des Instituts ohne detaillierte Überprüfung der Daten genehmigt worden sei.

Die Beschwerdeführerin lehnte die vorgeschlagenen Korrekturen in ihrer Stellungnahme vom 10. Juni 2005 ab (Akt. 9/83). Die klinischen Studien seien am 24. Juni 2002 eingereicht worden und der Text, der nun modifiziert werden soll, sei am 30. September 2003 genehmigt worden. Das Institut habe demnach 14 Monate Zeit gehabt, um die Unterlagen zu prüfen. Dass auch tatsächlich Korrekturen vorgenommen worden seien, spreche für eine sorgfältige Prüfung. Zudem habe das Institut im Rahmen des Zulassungsverfahrens den Text der Patienteninformation ein weiteres Mal genehmigt und bei der Fachinformation zu den nun strittigen Passagen keine Korrekturen angebracht. Es sei nicht nachvollziehbar, weshalb das Institut seine Beurteilung innerhalb so kurzer Zeit ohne hinreichende Begründung bzw. ohne wichtige Gründe ändere. Von den ursprünglich genehmigten Aussagen ginge keinerlei Risiko für die Patientensicherheit aus; es handle sich vielmehr um eine für die Behandlung sehr bedeutsame Information, welche sich auf bestätigte, klinische Ergebnisse stütze (S. 6).

Mit Schreiben vom 21. Dezember 2005 hielt das Institut an seiner Beurteilung, wonach die beanstandeten Aussagen aufgrund der klinischen Studien nicht hinreichend belegt seien, fest (Akt. 9/105). Es schlug jedoch mögliche alternative Formulierungen vor.

Am 25. April 2006 fand zwischen den Parteien eine Besprechung betreffend Fachinformation C._____ (sowie dem ebenfalls von der Beschwerdeführerin vertriebenen Arzneimittel D._____-C._____) statt. In ihrer Stellungnahme vom 9. Juni 2006 legte die Beschwerdeführerin nochmals ihre Position dar und formulierte einen neuen Textvorschlag (Akt. 9/127, S. 14).

A.d Mit Vorbescheid vom 5. Dezember 2006 stellte das Institut der Beschwerdeführerin in Aussicht, dass es an den am 21. Dezember 2005 vorgeschlagenen Korrekturen der Arzneimittelinformation für C._____ festhalten wolle (Akt. 9/159). Die Angaben im beantragten bzw. zu korrigierenden Text der Arzneimittelinformation seien nicht repräsentativ für die Gesamtheit der Ergebnisse aus den eingereichten sieben klinischen Wirksamkeits-Studien, sondern bezögen sich im Wesentlichen auf eine einzige, gezielt ausgewählte Studie mit Ergebnissen am Rande der Verteilung. Zudem enthalte diese Studie Hinweise auf eine eingeschränkte Validität. Der Text zur klinischen Wirksamkeit lasse sich durch die eingereichten klinischen Studien mit validierten und allgemein anerkannten Endpunkten nicht belegen.

Am 18. Januar 2007 erhob die Beschwerdeführerin, vertreten durch Fürsprecherin B._____, Einwände gegen die in Aussicht gestellte Verfügung und legte dar, weshalb die Interpretationen der Studien durch das Institut unzutreffend seien (Akt. 9/169).

A.e Mit Verfügung vom 6. Juli 2007 (Akt. 9/221) forderte das Institut die Beschwerdeführerin auf, die Arzneimittelfachinformation wie folgt zu ändern (Ziff. 1):

Unter „Eigenschaften / Wirkungen“ sei der Zwischentitel „Pharmakodynamik“ sowie der folgende Text zu streichen:

„Pharmakokinetische und klinische Studien zeigen, dass 15-30 Minuten nach Verabreichung von C._____ (F._____ L._____) maximale Plasmaspiegel an F._____ erreicht werden (statt 60-90 Minuten bei F._____ aus anderen Arzneiformen)“.

Unter „Klinische Wirksamkeit“ sei anstelle des bisherigen Textes „Klinische Studien erfolgten bei Schmerzen nach Zahnextraktion. Hier zeigt sich, dass Schmerzbefreiung durch F._____ L._____ innert 30 Minuten und signifikant schneller als durch F._____ erreicht wird. C._____ eignet sich zur Behandlung akuter Schmerz- und Entzündungszustände wie auch von schubweise wiederkehrenden Schmerzzuständen rheumatischer Erkrankungen degenerativer und entzündlicher Natur.“

alternativ aufzunehmen:

„Placebo-kontrollierte, klinische Studien mit 200 mg und 400 mg (Film-) Tabletten zeigten eine Wirkung bei Schmerzen nach Zahnextraktionen, Spannungskopfschmerzen und Dysmenorrhoe. Die Wirkung in Form einer eindeutig spürbaren Verminderung der Schmerzen war dosisabhängig und setzte im Mittel (Median) nach 57 bzw. 45 Minuten ein (Bereich 29-76 bzw. 24-76 Minuten)“

oder

„Die Wirkung tritt etwa nach 30 Minuten ein“.

Unter „Pharmakokinetik“, Zwischentitel „Absorption“, sei folgender Text zu streichen:

„Durch die Salzbildung mit der Aminosäure L._____ wird die Löslichkeit von F._____ erhöht, welches dadurch schneller absorbiert wird.“

Der Text

„Granulat: Maximale Wirkstoffkonzentrationen von durchschnittlich 25 bzw. 57 mg/l werden im Serum 15–30 Minuten nach oraler Zufuhr von 200 bzw. 400 mg F._____ erreicht (statt 16 bzw. 43 mg/l nach 60–90 Minuten bei F._____ aus anderen Arzneiformen).“

sei zu ersetzen durch

„Granulat: Maximale Wirkstoffkonzentrationen von durchschnittlich 25 bzw. 57 µg/ml F._____ werden im Serum 17-24 Minuten nach oraler Zufuhr von 200 bzw. 400 mg F._____ (als F._____L._____) erreicht.“

Der Text

„Filmtabletten: Maximale Wirkstoffkonzentrationen von durchschnittlich 40,1 µg/ml werden im Serum ca. 30 Minuten nach oraler Zufuhr von 400 mg F._____ (1 Filmtablette) erreicht (statt 43 µg/ml nach 60–90 Minuten bei F._____ aus anderen Arzneiformen).“

sei zu ersetzen durch

„(Film-)Tabletten: Maximale Wirkstoffkonzentrationen von durchschnittlich 24 bzw. 40 µg/ml F._____ werden im Serum 28-42 Minuten nach oraler Zufuhr von 200 bzw. 400 mg F._____ (als F._____L._____) erreicht.“

Zu streichen sei der Satz

„Der Wirkungseintritt erfolgt bei ca. 30 Minuten“

Neu aufzunehmen sei

„Wird C._____ nach den Mahlzeiten aufgenommen, erfolgt die Absorption langsamer und die maximalen Plasmakonzentrationen sind niedriger.“

Ziff. 2 der Verfügung:

In der Patienteninformation sei in der Rubrik „Was ist C._____ und wann wird es angewendet?“ Der Satz „Bei Schmerzen nach Zahnextraktion wird Schmerzbefreiung durch C._____ innert 30 Minuten erreicht.“ zu ersetzen durch „Die Wirkung tritt etwa nach 30 Minuten ein.“

Ziff. 3 und 4 der Verfügung betreffen die Publikation der geänderten Fach- und Patienteninformation.

B.

Die Beschwerdeführerin liess am 5. September 2007, vertreten durch Rechtsanwältin B._____, beim Bundesverwaltungsgericht Beschwerde einreichen und beantragen, die Verfügung vom 6. Juli 2007 sei unter Kostenfolge aufzuheben (Akt. 1). Sie rügte im Wesentlichen, das Institut habe die rechtskräftige Verfügung vom 30. September 2003, mit welcher die Arzneimittelinformation geneh-

migt worden sei, widerrufen, obwohl kein Wiedererwägungsgrund vorgelegen habe. Das Vorgehen der Vorinstanz verstosse gegen Treu und Glauben und gegen das Rechtsgleichheitsgebot. Zudem seien die Begründungen dazu ungenügend, womit auch der Anspruch auf rechtliches Gehör verletzt worden sei. Entgegen der Ansicht des Instituts würden die klinischen Versuche den zeitlichen Unterschied des Wirkungseintrittes von F._____L._____ gegenüber F._____säure oder konventionellem F._____ belegen. Dieser Unterschied sei für die Anwendung von C._____ wichtig.

C.

Nach Eingang des mit Zwischenverfügung vom 13. September 2007 auf Fr. 3'000.- festgesetzten Kostenvorschusses (Akt. 2 und 5), reichte das Institut am 26. November 2007 die Vernehmlassung (ohne Datum) ein und beantragte die kostenfällige Abweisung der Beschwerde (Akt. 9). Die Arzneimittelinformation sei vor dem Genehmigungsentscheid vom 30. September 2003 fälschlicherweise zu wenig detailliert geprüft worden. Die Fehlerhaftigkeit sei erst anlässlich der Prüfung einer von der Beschwerdeführerin beantragten analogen Textänderung für das Präparat D._____-C._____ bemerkt worden. Bei Dauerverfügungen werde auch eine unrichtige Rechtsanwendung als zulässiger Rückkommensgrund anerkannt. Wie sich aus den Ausführungen zum fachlichen Teil ergebe, überwiege vorliegend das Interesse an einer richtigen Rechtsanwendung das Interesse an Rechtssicherheit bzw. Vertrauensschutz.

D.

In der Replik vom 25. Januar 2008 ergänzte die Beschwerdeführerin ihre Rechtsbegehren und beantragte die Durchführung einer Parteiverhandlung (Akt. 15). An ihrem Antrag, die Verfügung vom 6. Juli 2007 sei aufzuheben, hielt sie fest und nahm erneut zur Zulässigkeit eines Widerrufs und den fachlichen Argumenten der Vorinstanz Stellung. Weiter gab sie an, welche Formulierungen verhandelbar seien und welche aus ihrer Sicht zwingend in der Arzneimittelinformation enthalten sein müssten.

E.

Die Vorinstanz hielt in ihrer Duplik vom 29. April 2008 an ihrem Antrag, die Beschwerde sei abzuweisen, fest (Akt. 22). Die von der Beschwerdeführerin eingereichten klinischen Studien würden weder den zuletzt (fälschlicherweise) genehmigten Text der Arzneimittelinformation noch

die von der Beschwerdeführerin in der Replik beantragten Formulierungen belegen.

F.

Mit Verfügung vom 3. März 2009 setzte der Instruktionsrichter den Termin für die mündliche Verhandlung fest und forderte die Vorinstanz zur Einreichung ergänzender Akten auf (Akt. 24). Die verlangten Akten gingen am 16. März 2009 beim Gericht ein (Akt. 27).

G.

Anlässlich der mündlichen Verhandlung vom 29. April 2009 bestätigten die Parteien ihre Rechtsbegehren und im Wesentlichen auch deren Begründung. Auf Antrag des Instituts wurden die Parteivorträge – in ihren wesentlichen Punkten – protokolliert (Akt. 28). Der zweite Antrag des Instituts, Plädoyernotizen nicht zu den Akten zu nehmen, wies das Gericht ab. Die schriftliche Fassung des Vortrages der Beschwerdeführerin wurde zu den Akten genommen (Akt. 29). Im Rahmen ihres Parteivortrages stellte die Vorinstanz den Antrag, es sei eine Dokumentation zu C._____, welche von der Beschwerdeführerin anlässlich einer Tagung abgegeben worden sei, zu den Akten zu nehmen. Die Beschwerdeführerin beantragte, die Unterlage sei aus den Akten zu weisen. Der vorsitzende Richter teilte den Parteien mit, das Gericht werde darüber im Rahmen der Urteilsfällung entscheiden.

H.

Auf die weiteren Vorbringen der Parteien und die eingereichten Akten wird, soweit für die Entscheidungsfindung erforderlich, im Rahmen der nachfolgenden Erwägungen eingegangen.

Das Bundesverwaltungsgericht zieht in Erwägung:

1.

Das Verfahren vor dem Bundesverwaltungsgericht richtet sich nach den Vorschriften des Bundesgesetzes vom 20. Dezember 1968 über das Verwaltungsverfahren (VwVG, SR 172.021), soweit das Bundesgesetz vom 17. Juni 2005 über das Bundesverwaltungsgericht (VGG, SR 173.32) nichts anderes bestimmt (Art. 37 VGG).

1.1 Zu beurteilen ist die Beschwerde vom 5. September 2007 gegen die Verfügung vom 6. Juli 2007, mit welcher das Institut die Beschwer-

deführerin verpflichtete, die Arzneimittelinformation (Fach- und Patienteninformation) betreffend C._____ abzuändern.

1.2 Gemäss Art. 31 VGG beurteilt das Bundesverwaltungsgericht Beschwerden gegen Verfügungen nach Art. 5 VwVG, sofern keine Ausnahme nach Art. 32 VGG vorliegt. Als Vorinstanzen gelten die in Art. 33 VGG genannten Behörden. Das Institut ist – als öffentlich-rechtliche Anstalt des Bundes (vgl. Art. 68 Abs. 2 des Heilmittelgesetzes vom 15. Dezember 2000 [HMG, SR 812.21]) – eine Vorinstanz im Sinne von Art. 33 Bst. e VGG). Das Bundesverwaltungsgericht ist somit zur Beurteilung der vorliegenden Streitsache zuständig.

1.3 Die Beschwerdeführerin ist als Adressatin durch die angefochtene Verfügung ohne Zweifel besonders berührt und hat ein schutzwürdiges Interesse an deren Aufhebung oder Änderung. Zudem hat sie am vorinstanzlichen Verfahren teilgenommen. Sie ist daher zur Beschwerdeführung legitimiert (vgl. Art. 48 Abs. 1 VwVG). Nachdem sie auch den einverlangten Verfahrenskostenvorschuss fristgemäss geleistet hat, ist auf die frist- und formgerecht eingereichte Beschwerde (Art. 50 und 52 VwVG) einzutreten.

1.4 Gemäss Art. 32 Abs. 2 VwVG kann die Behörde verspätete Parteivorbringen, die ausschlaggebend erscheinen, trotz der Verspätung berücksichtigen.

Das von der Vorinstanz nach Abschluss des Schriftenwechsels anlässlich der mündlichen Verhandlung neu eingereichte Beweismittel (Dokumentation zu C._____) betrifft die Arzneimittelwerbung und kann für das vorliegende Verfahren nicht entscheidungswesentlich sein. Entsprechend dem Antrag der Beschwerdeführerin ist die Unterlage aus den Akten zu weisen.

2.

Die Beschwerdeführenden können im Rahmen des Beschwerdeverfahrens die Verletzung von Bundesrecht unter Einschluss des Missbrauchs oder der Überschreitung des Ermessens, die unrichtige oder unvollständige Feststellung des rechtserheblichen Sachverhalts sowie die Unangemessenheit des Entscheids beanstanden (Art. 49 VwVG).

Das Bundesverwaltungsgericht hat nur den Entscheid der unteren Instanz zu überprüfen und sich nicht an deren Stelle zu setzen.

Insbesondere dann, wenn die Ermessensausübung, die Anwendung unbestimmter Rechtsbegriffe oder die Sachverhaltswürdigung hoch stehende, spezialisierte technische oder wissenschaftliche Kenntnisse erfordert, ist eine Zurückhaltung des Gerichts bei der Überprüfung vorinstanzlicher Bewertungen angezeigt (vgl. BGE 130 II 449 E. 4.1, BGE 126 II 43 E. 4c, BGE 121 II 384 E. 1, BGE 108 V 130 E. 4c/dd; vgl. auch VPB 67.31 E. 2, VPB 68.133 E. 2.4; Sozialversicherungsrecht – Rechtsprechung [SVR] 1994 KV Nr. 3 E. 3b; Yvo HANGARTNER, Behördenrechtliche Kognitionsbeschränkungen in der Verwaltungspflege, in: Benoît Bovay/Minh Son Nguyen [Hrsg.], *Mélanges en l'honneur de Pierre Moor*, Bern 2005, S. 326 f., BEATRICE WAGNER PFEIFFER, Zum Verhältnis von fachtechnischer Beurteilung und rechtlicher Würdigung im Verwaltungsverfahren, in: ZSR, NF 116, I. Halbbd., S. 442 f.).

3.

Die Beschwerdeführerin rügt zunächst, das Institut habe die Verfügung vom 30. September 2003, mit welcher die Arzneimittelinformation genehmigt worden sei, widerrufen, obwohl kein Wiedererwägungsgrund vorgelegen habe. Im Übrigen habe die Vorinstanz in ihrer Verfügung vom 6. Juli 2007 zu wenig begründet, worin die Rückkommensgründe lägen, weshalb auch das rechtliche Gehör verletzt sei.

3.1 Die Vorinstanz begründete den Widerruf damit, dass die von der Beschwerdeführerin im Juni 2002 beantragte Änderung der Arzneimittelinformation aufgrund einer mangelhaften Prüfung der Daten fälschlicherweise genehmigt worden sei. Da es sich bei einer arzneimittelrechtlichen Zulassung um eine (wenn auch befristete) Dauerverfügung handle, wirke sich die Fehlerhaftigkeit bzw. Gesetzeswidrigkeit über eine längere Zeit aus. Das öffentliche (gesundheitspolizeiliche) Interesse an einer rechtskonformen und mit Daten belegten Arzneimittelinformation sei höher zu gewichten als das Interesse der Beschwerdeführerin an der Beibehaltung der fraglichen Textpassagen (Akt. 9/221 S. 15 f.).

3.1.1 Aus dem verfassungsrechtlich garantierten Anspruch auf rechtliches Gehör (Art. 29 Abs. 2 der Bundesverfassung der Schweizerischen Eidgenossenschaft vom 18. April 1999 [BV, SR 101], vgl. auch Art. 29 VwVG) folgt unter anderem die grundsätzliche Pflicht der Behörden, ihren Entscheid zu begründen. Die Begründung muss so abgefasst sein, dass die Betroffenen den Entscheid gegebenenfalls

sachgerecht anfechten können. Die Begründung muss kurz die wesentlichen Überlegungen nennen, von denen sich die Behörde hat leiten lassen und auf die sich sein Entscheid stützt. Nicht erforderlich ist hingegen, dass sich der Entscheid mit allen Parteistandpunkten einlässlich auseinander setzt und jedes einzelne Vorbringen ausdrücklich widerlegt (BGE 134 I 83 E. 4.1, BGE 133 III 439, E. 3.3 mit Hinweisen).

3.1.2 Obwohl die angefochtene Verfügung überwiegend mit fachlichen Argumenten begründet wurde, geht daraus klar hervor, dass die Vorinstanz eine nachträgliche Anpassung einer ursprünglich fehlerhaften Verfügung als erforderlich und zulässig erachtete und ihre Verfügung auf Art. 16, Art. 58 und Art. 66 HMG, Art. 13 der Verordnung vom 17. Oktober 2001 über die Arzneimittel (Arzneimittelverordnung, VAM, SR 812.212.21) und die Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts vom 9. November 2001 über die Anforderungen an die Zulassung von Arzneimittel (AMZV, SR 812. 212.22) stützte. Eine Verletzung der Begründungspflicht bzw. des rechtlichen Gehörs liegt nicht vor, zumal eine sachgerechte Anfechtung der Verfügung ohne Weiteres möglich war. Ob die Begründung des vorinstanzlichen Entscheides betreffend die Zulässigkeit eines Widerrufs zutrifft, ist eine Frage der materiellen Prüfung.

3.2 Zu prüfen ist in einem ersten Schritt, welche Verfügung Gegenstand des Rückkommens bildet, das heisst, ob es sich vorliegend tatsächlich um einen Widerruf der Verfügung vom 30. September 2003 handelt oder ob die Vorinstanz nicht vielmehr auf ihren Entscheid vom 13. Dezember 2004 betreffend Zulassung zurück gekommen ist.

3.2.1 Verwendungsfertige Arzneimittel dürfen in der Schweiz – abgesehen von hier nicht massgebenden Ausnahmen (vgl. Art. 9 Abs. 2 HMG) – nur in Verkehr gebracht werden, wenn sie vom Institut zugelassen worden sind (Art. 9 Abs. 1 HMG). Die Zulassung setzt insbesondere voraus, dass die Gesuchstellerin belegen kann, dass ihr Arzneimittel qualitativ hoch stehend, sicher und wirksam ist (Art. 10 Abs. 1 Bst. a HMG). Ein Zulassungsgesuch muss sämtliche für die Beurteilung der Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit erforderlichen Angaben und Unterlagen enthalten, die in Art. 11 Abs. 1 HMG genannt und durch die AMZV konkretisiert werden.

3.2.2 Das Institut verfügt die Zulassung, wenn die Voraussetzungen erfüllt sind (Art. 16 Abs. 1 Satz 1 HMG). Bei der Zulassung handelt es

sich um eine Polizeibewilligung (vgl. BVGE 2008/30 E. 4.3, VPB 69.21 E. 3.1). Das Institut kann die Zulassung mit Auflagen oder Bedingungen verknüpfen (Art. 16 Abs. 1 Satz 2 HMG). Die Zulassung gilt für fünf Jahre (Art. 16 Abs. 2 HMG) und wird auf Gesuch hin erneuert, wenn die Voraussetzungen weiterhin erfüllt sind (Abs. 4). Das Gesuch um Erneuerung (bzw. Verlängerung der Zulassung um weitere fünf Jahre) ist mit den erforderlichen Unterlagen spätestens sechs Monate vor Ablauf der Zulassungsdauer einzureichen (Art. 9 Abs. 2 VAM).

3.2.3 Die Arzneimittelinformation ist mit dem Zulassungsgesuch einzureichen (Art. 11 Abs. 1 Bst. f HMG) und bildet Bestandteil der Zulassung. Die Arzneimittel-Fachinformation muss gemäss Art. 13 Abs. 1 AMZV den Vorschriften im Anhang 4, die Patienteninformation denjenigen im Anhang 5 entsprechen (Art. 14 Abs. 1 AMZV).

3.2.4 Das HMG ist am 1. Januar 2002 in Kraft getreten. Registrierungen von Arzneimitteln der interkantonalen Kontrollstelle für Heilmittel (IKS) behielten gemäss Art. 95 Abs. 1 HMG ihre Gültigkeit bis spätestens Ende Dezember 2006. Für die erstmalige Zulassung eines registrierten Heilmittels durch das Institut galt grundsätzlich die Bestimmung zur Verlängerung der Zulassung gemäss Art. 9 Abs. 2 VAM. Die Gesuchstellerin hatte aber zusätzliche bzw. neue Unterlagen einzureichen, soweit mit der Einführung des HMG und dessen Ausführungsbestimmungen neue Anforderungen eingeführt worden sind (Art. 23a Abs. 1 AMZV). Dazu gehören im Wesentlichen nur die Arzneimittelinformationstexte, welche den neuen Bestimmungen der AMZV anzupassen waren (vgl. Urteil der Eidgenössischen Rekurskommission für Heilmittel [REKO HM] 02.023 vom 21. Mai 2003 E. 3.1).

3.3 Mit der Verfügung vom 30. September 2003 hat das Institut nicht nur die im vorliegenden Verfahren streitige Textänderung in der Fach- und Patienteninformation, sondern auch die Zusammenlegung der bis zu diesem Zeitpunkt getrennten Arzneimittelinformationen für die beiden Präparate C._____ Granulat und C._____ Filmtabletten genehmigt. Am 8. Juni 2004 reichte die Beschwerdeführerin das Zulassungsgesuch für das bei der IKS registrierte Präparat C._____ Granulat ein. In diesem Verfahren hatte das Institut zu prüfen, ob die Zulassungsvoraussetzungen weiterhin erfüllt sind. Dazu gehörte insbesondere auch die Überprüfung der Arzneimittelinformation (vgl. Urteil REKO HM 5.100 vom 1. September 2005 E. 3.4). Die beantragte

Zulassung für C._____ Granulat erteilte das Institut mit Verfügung vom 13. Dezember 2004.

Im vorliegenden Verfahren stellt sich demnach nicht die Frage, ob das Institut die Verfügung vom 30. September 2003 widerrufen durfte, sondern ob es zulässigerweise auf die Zulassungsverfügung vom 13. Dezember 2004 zurück gekommen ist, deren Bestandteil auch die Arzneimittelinformation bildete. Dass der Zulassungsentscheid vom 13. Dezember 2004 nur C._____ Granulat betrifft, die Fach- und Patienteninformation sich aber auf die beiden Präparate C._____ Granulat und Filmtabletten beziehen, ändert nichts daran, dass die Arzneimittelinformation im Zulassungsverfahren für das eine Präparat zu überprüfen und allenfalls anzupassen ist. Wäre dem nicht so, würde die Arzneimittelinformation de facto dem Zulassungsentscheid entzogen.

3.4 Die in Rechtskraft erwachsene Zulassungsverfügung vom 13. Dezember 2004 (Akt. 9/43) enthält unter Ziff. 4 die Auflage, die Fachinformation gemäss beiliegender Textprüfung zu korrigieren und dem Institut bis zum 12. März 2005 zur Genehmigung vorzulegen. Das Institut nahm damals keine Korrekturen an den – nun umstrittenen – Erläuterungen zur Pharmakodynamik, klinischen Wirksamkeit und Absorption vor (Akt. 9/47 S. 5 f.). Der Text der Patienteninformation wurde – unter Berücksichtigung der Korrekturen – genehmigt (Akt. 9/61).

3.4.1 Das Institut kann gemäss Art. 16 Abs. 2 Satz 2 HMG den Zulassungsentscheid während der Zulassungsdauer von sich aus oder auf Gesuch hin veränderten Verhältnissen anpassen oder widerrufen. In der Literatur wurde die Frage aufgeworfen, ob sich das Tatbestandsmerkmal der "veränderten Verhältnisse" sowohl auf die Anpassung als auch auf den Widerruf des Zulassungsentscheides beziehe und Art. 16 Abs. 2 HMG demnach nur die nachträgliche Fehlerhaftigkeit anspreche (GERHARD SCHMID/FELIX UHLMANN, in: Thomas Eichenberger/ Urs Jaisli/Paul Richli [Hrsg.], Basler Kommentar Heilmittelgesetz, Basel/Genf/München 2006, N. 16 zu Art. 16). Aufgrund des Wortlauts erscheint jedoch naheliegender, dass zwischen der Anpassung an veränderte Verhältnisse einerseits und dem Widerruf andererseits zu differenzieren ist. Der Begriff des Widerrufs wird regelmässig im Zusammenhang mit ursprünglicher und nachträglicher Fehlerhaftigkeit verwendet (vgl. ULRICH HÄFELIN/GEORG MÜLLER/FELIX UHLMANN, Allgemeines

Verwaltungsrecht, 5. Aufl., Zürich/Basel/Genf 2006, Rz. 1034 f. und Rz. 998; ANNETTE GUCKELBERGER, Der Widerruf von Verfügungen im schweizerischen Verwaltungsrecht, Schweizerisches Zentralblatt für Staats- und Verwaltungsrecht [ZBl] 108/2007 S. 293 ff., S. 296). Die Botschaft des Bundesrates vom 1. März 1999 zu einem Bundesgesetz über Arzneimittel und Medizinprodukte (BBl 1999 3453, im Folgenden: Botschaft HMG) enthält keine Hinweise dafür, dass ein Widerruf nur bei nachträglicher Fehlerhaftigkeit möglich sein soll (vgl. S. 3504). Sowohl die Literatur als auch die Rechtsprechung bejahen denn auch die Zulässigkeit eines Widerrufs der Zulassung bei ursprünglicher Fehlerhaftigkeit (SCHMID/UHLMANN, a.a.O., N. 17 und N. 22 zu Art. 16, vgl. auch FELIX UHLMANN, Der Risikobegriff im schweizerischen und europäischen Heilmittelrecht, in: Risiko und Recht, Festgabe zum Schweizerischen Juristentag 2004, Bern 2004, S. 528; Urteil des Bundesverwaltungsgerichts [BVGer] C-2095/2006 vom 9. April 2007 E. 4.3.3).

Unbestritten ist, dass vorliegend eine ursprüngliche Fehlerhaftigkeit in Frage steht. Ob einzelne Aussagen in der Arzneimittelinformation nicht hinreichend belegt sind bzw. bereits bei der Aufnahme in die Fach- und Patienteninformation nicht belegt waren – wie das Institut vorbringt – und insoweit eine Fehlerhaftigkeit vorliegt, wird in der nachfolgenden Erwägung 4 zu untersuchen sein. Vorerst kann festgestellt werden, dass sich die Vorinstanz nicht auf einen grundsätzlich unzulässigen Rückkommenstitel gestützt hat.

3.4.2 Unter Vorbehalt einer anderen, ausdrücklichen gesetzlichen Regelung, kann eine rechtskräftige Verfügung nachträglich abgeändert oder widerrufen werden, wenn das Interesse an der richtigen Anwendung des objektiven Rechts das Interesse an der Rechtssicherheit bzw. den Vertrauensschutz überwiegt (HÄFELIN/MÜLLER/UHLMANN, a.a.O., Rz. 997 f.). Das gesundheitspolizeiliche Interesse an qualitativ hoch stehenden, sicheren und wirksamen Heilmitteln bildet im Bereich des Heilmittelrechts regelmässig ein gewichtiges Interesse an der richtigen Rechtsanwendung (SCHMID/UHLMANN, a.a.O., N 20 zu Art. 16). Gleiches gilt für den Schutz vor Täuschung (vgl. nachfolgende E. 4.1). Demgegenüber kommt vorliegend dem Interesse der Beschwerdeführerin am Fortbestand der Verfügung aus folgenden Gründen weniger Gewicht zu:

Wie aus der Begründung der Zulassungsverfügung vom 13. Dezember 2004 hervorgeht, beschränkte sich das Institut im Wesentlichen darauf, zu prüfen, ob die Fach- und Patienteninformation sowie die Packungselemente des Präparates formal den Anforderungen der AMZV entsprechen. Dies zeigt sich auch bei den vom Institut vorgenommenen Textkorrekturen. Die Beschwerdeführerin kann sich daher nicht darauf berufen, dass der nun umstrittene Text im Rahmen des Zulassungsverfahrens nochmals bestätigt worden sei. Weiter hat das Institut in der Zulassungsverfügung ausdrücklich darauf hingewiesen, dass die Zulassungsvoraussetzungen im Rahmen dieses Verfahrens – in welchem die IKS-Registrierung in eine Zulassung gemäss HMG umgewandelt wurde – nicht umfassend geprüft werden konnten und sich eine Überprüfung der Rechtmässigkeit der Zulassung vorbehalten (Akt. 9/43).

Zu berücksichtigen ist weiter, dass die Beschwerdeführerin mit der Zulassungsverfügung verpflichtet wurde, die Fachinformation dem Institut zur Genehmigung vorzulegen und das Institut diese Genehmigung verweigerte und zusätzliche Änderungen verlangte. Es erscheint zwar – wie die Beschwerdeführerin insofern zu Recht vorbringt (vgl. Akt. 1 S. 14) – nicht ohne Weiteres nachvollziehbar, weshalb das Institut innerhalb weniger Monate eine Neubeurteilung vornahm. Die Begründung ergibt sich indessen aus der Parallelität zum Verfahren betreffend Änderung der Arzneimittelinformation von D._____-C._____, in welcher die Beschwerdeführerin analoge Ausführungen zur schnelleren Wirksamkeit bzw. zum Zeitpunkt des Wirkungseintrittes aufnehmen wollte. Wie dem Vorbescheid vom 5. Dezember 2006 (Akt. 9/159) zu entnehmen ist, hatte das Institut der Beschwerdeführerin am 2. September 2004 die Abweisung ihres Gesuchs um Änderung der Arzneimittelinformation für D._____-C._____ in Aussicht gestellt. Am 15. Oktober 2004 reichte die Gesuchstellerin dazu eine klinische Dokumentation nach. Mit Schreiben vom 27. April 2005 teilte das Institut der Beschwerdeführerin mit, in der Arzneimittelinformation für C._____ seien zusätzliche Änderungen erforderlich. Einen Tag später erliess es einen weiteren Vorbescheid betreffend D._____-C._____ (Abweisung der beantragten Änderung). Daraus ergibt sich, dass das Institut die Änderung der Arzneimittelinformation für C._____ erst verlangte, nachdem es nochmals geprüft hatte, ob die beantragte Änderung in der Arzneimittelinformation für D._____-C._____ aufgenommen werden könne. Darin kann keinesfalls ein

widersprüchliches Verhalten erblickt werden. Vielmehr ging es darum, bei den beiden Arzneimittelinformationen für D._____-C._____- und für C._____- die erforderliche Übereinstimmung herzustellen. Im Übrigen brachte die Beschwerdeführerin in ihrer Stellungnahme zum Vorbescheid vom 28. April 2005 betreffend D._____-C._____- auch vor, dass nicht nachvollziehbar sei, wenn das Institut die in der Arzneimittelinformation zu C._____- genehmigten Aussagen nun bei D._____-C._____- ablehnen wolle, weil diese Aussagen auf den gleichen Studien beruhten und D._____-C._____- den identischen Wirkstoff habe (Akt. 9/95, S. 3). Gleichzeitig bestreitet die Beschwerdeführerin die Zulässigkeit eines Widerrufs bzw. einer nachträglichen Anpassung einer ursprünglich fehlerhaften Verfügung. Würde man dieser Argumentation folgen, könnte ein dem Institut im Zulassungsverfahren unterlaufener Fehler nachträglich oft überhaupt nicht mehr korrigiert werden.

3.4.3 Zusammenfassend ergibt sich, dass es dem Institut grundsätzlich nicht verwehrt war, im Interesse einer richtigen und einheitlichen Rechtsanwendung auf die Verfügung vom 13. Dezember 2004 zurückzukommen und eine nachträgliche Anpassung der Arzneimittelinformation zu verlangen.

4.

Es ist daher zu prüfen, ob das Institut die ursprünglich genehmigte Arzneimittelinformation zu Recht als fehlerhaft qualifizierte.

4.1 Das Heilmittelgesetz bezweckt nicht nur, dass ausschliesslich qualitativ hoch stehende, sichere und wirksame Heilmittel in Verkehr gebracht werden (Art. 1 Abs. 1 HMG), sondern auch den Schutz der Konsumentinnen und Konsumenten von Heilmitteln vor Täuschung sowie eine ihrem Zweck entsprechende und massvolle Verwendung der in Verkehr gebrachten Heilmittel (Art. 1 Abs. 2 Bst. a und b HMG). Die richtige Verwendung von Heilmitteln durch die Patientinnen und Patienten soll insbesondere durch die Fachinformation für Medizinalpersonen und durch die Patienteninformation mittels Packungsbeilage gefördert werden. Mit einer korrekten Arzneimittelinformation soll zudem verhindert werden, dass Konsumentinnen und Konsumenten falsche Erwartungen beispielsweise an die Qualität, die Wirksamkeit, die Zusammensetzung oder auch die Unbedenklichkeit eines Heilmittels haben (Botschaft HMG, S. 3485; Urteil des Bundesgerichts 2A.607/2005 vom 23. Juni 2006 E. 2.1). Entsprechend ihrer erheb-

lichen Bedeutung bildet die Arzneimittelinformation Bestandteil der Zulassung (Art. 11 Abs. 1 Bst. f HMG) und die diesbezüglichen Entscheide sind im Lichte der eben genannten Grundsätze zu beurteilen.

4.2 Die Arzneimittelinformation (Fach- und Patienteninformation) muss dem aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik entsprechen (Art. 2 AMZV, vgl. auch Art. 16 VAM).

4.2.1 Die Arzneimittel-Fachinformation, die für die zur Verschreibung, Abgabe oder Anwendung von Humanarzneimitteln berechtigten Personen bestimmt ist, muss den in Anhang 4 AMZV aufgeführten Anforderungen genügen (Art. 13 Abs. 1 AMZV). Diese werden durch die Erläuterungen des Instituts „Anforderungen an die Informationen für die Medizinalpersonen und den Arzneimittel-Fachhandel ('Fachinformation')“ vom 1. Oktober 2006 (im Folgenden: Erläuterungen zur Fachinformation; [www.swissmedic.ch > Produktbereiche > Humanarzneimittel > Anleitungen und Merkblätter, abgerufen am 5. Mai 2009]) konkretisiert.

Bei den Angaben zum *Wirkstoffmechanismus* gelten folgende Vorgaben: „Angaben über Eigenschaften des Wirkstoffs oder der Wirkstoffkombination müssen konzis und belegt sein. Der Wirkungsmechanismus ist zu beschreiben. Werbeaussagen sind zu vermeiden.“ Bei der *Pharmakodynamik* sollen nur pharmakodynamische Wirkungen beschrieben werden, die für die Indikation relevant oder zum Verständnis von Nebenwirkungen wichtig sind. Es ist deutlich zwischen experimentellen Befunden und nachgewiesenen therapeutischen Wirkungen beim Menschen zu unterscheiden. Bei der klinischen Wirksamkeit sind wesentliche Daten der zum Beleg der Wirksamkeit vorgelegten klinischen Studien zu erwähnen (Ziff. 13 der Erläuterungen zur Fachinformation).

4.2.2 Nach der Rechtsprechung soll mit der Fachinformation in erster Linie erreicht werden, dass die behandelnden Ärztinnen und Ärzte sowie weitere Medizinalpersonen die zur Verschreibung und sicheren Anwendung von Arzneimitteln erforderlichen Angaben erhalten (verschreibungsrelevante Angaben). Darüber hinaus soll auch sichergestellt werden, dass die Patientinnen und Patienten von den behandelnden Ärztinnen und Ärzten ausreichend, nach den Regeln der ärztlichen Kunst informiert werden können (Urteil BVGer C-8345/2007 vom 6. März 2009 E. 5.3, Urteil REKO HM 05.100 vom 1. September 2005 E. 4.1.2, Urteil REKO HM 04.054 vom 29. März 2005 E. 5.2).

4.3 Das Institut hat die Streichung des bisherigen Textes unter „Pharmakodynamik“ (Pharmakokinetische und klinische Studien zeigen, dass 15-30 Minuten nach Verabreichung von C._____ [F._____-L._____] maximale Plasmaspiegel an F._____ erreicht werden [statt 60-90 Minuten bei F._____ aus anderen Arzneiformen]) damit begründet, dass solche Ausführungen in die Rubrik „Pharmakokinetik“ gehörten (vgl. Akt. 9/159 S. 10). Dagegen hat die Beschwerdeführerin grundsätzlich keine Einwände erhoben. Umstritten sind jedoch die Texte in der Rubrik „Eigenschaften / Wirkungen“ zu „Klinische Wirksamkeit“ (vgl. E. 4.3.1) und in der Rubrik „Pharmakokinetik“ (vgl. E. 4.3.2.).

4.3.1 Der durch die Wiedererwägung in Frage gestellte Text zur klinischen Wirksamkeit lautete:

„Klinische Studien erfolgten bei Schmerzen nach Zahnextraktion. Hier zeigt sich, dass Schmerzbefreiung durch F._____L._____ innert 30 Minuten und signifikant schneller als durch F._____ erreicht wird. C._____ eignet sich zur Behandlung akuter Schmerz- und Entzündungszustände wie auch von schubweise wiederkehrenden Schmerzzuständen rheumatischer Erkrankungen degenerativer und entzündlicher Natur.“

Mit der hier streitigen Verfügung vom 6. Juli 2007 verlangte das Institut die Änderung des Textes, wobei es zwei Alternativen zur Auswahl stellte:

1) „Placebo-kontrollierte, klinische Studien mit 200 mg und 400 mg (Film-)Tabletten zeigten eine Wirkung bei Schmerzen nach Zahnextraktionen, Spannungskopfschmerzen und Dysmenorrhoe. Die Wirkung in Form einer eindeutig spürbaren Verminderung der Schmerzen war dosisabhängig und setzte im Mittel (Median) nach 57 bzw. 45 Minuten ein (Bereich 29-76 bzw. 24-76 Minuten).“

2) „Die Wirkung tritt etwa nach 30 Minuten ein.“

4.3.2 Der letzte vom Institut genehmigte und durch die Wiedererwägung in Frage gestellte Text in der Rubrik „Pharmakokinetik“ zu „Absorption“ lautete:

„Durch die Salzbildung mit der Aminosäure L._____ wird die Löslichkeit von F._____ erhöht, welches dadurch schneller absorbiert wird.“

Granulat: Maximale Wirkstoffkonzentrationen von durchschnittlich 25 bzw. 57 mg/l werden im Serum 15–30 Minuten nach oraler Zufuhr von

200 bzw. 400 mg F._____ erreicht (statt 16 bzw. 43 mg/l nach 60–90 Minuten bei F._____ aus anderen Arzneiformen).

Filmtabletten: Maximale Wirkstoffkonzentrationen von durchschnittlich 40,1 µg/ml werden im Serum ca. 30 Minuten nach oraler Zufuhr von 400 mg F._____ (1 Filmtablette) erreicht (statt 43 µg/ml nach 60–90 Minuten bei F._____ aus anderen Arzneiformen).

Der Wirkungseintritt erfolgt bei ca. 30 Minuten.“

Gemäss der hier bestrittenen Verfügung vom 6. Juli 2007 ist dieser Text zu ersetzen durch:

„Granulat: Maximale Wirkstoffkonzentrationen von durchschnittlich 25 bzw. 57 µg/ml F._____ werden im Serum 17-24 Minuten nach oraler Zufuhr von 200 bzw. 400 mg F._____ (als F._____L._____) erreicht.

(Film-)Tabletten: Maximale Wirkstoffkonzentrationen von durchschnittlich 24 bzw. 40 µg/ml F._____ werden im Serum 28-42 Minuten nach oraler Zufuhr von 200 bzw. 400 mg F._____ (als F._____L._____) erreicht.

Wird C._____ nach den Mahlzeiten aufgenommen, erfolgt die Absorption langsamer und die maximalen Plasmakonzentrationen sind niedriger.“

4.3.3 Das Institut hat die verfügte Anpassung der Fachinformation im Wesentlichen damit begründet, dass sich der Text zur klinischen Wirksamkeit durch die eingereichten klinischen Studien nicht belegen lasse. Wichtig sei die Relevanz der Angaben und die Übertragbarkeit der Studiendaten für das gesamte Indikationsgebiet (Schmerzen im Bereich von Gelenken und Bändern; Rückenschmerzen; Zahnschmerzen; Menstruationsschmerzen; Schmerzen nach Verletzungen; Fieber bei grippalen Zuständen). Die Daten der Studien zum Schmerzmodell Zahnextraktion liessen sich nicht ohne Weiteres auf die anderen Indikationen übertragen, zumal Placeboeffekte und Streuungen bei anderen Indikationen wesentlich höher seien als bei den akut auftretenden, starken Schmerzen beim Dental Surgery Modell. Zudem bestünden Hinweise auf eingeschränkte Validität der Studie IA-US-03, auf welche sich die Beschwerdeführerin hauptsächlich stütze. Weiter sei die Gleichsetzung von „Schmerzbefreiung“ mit dem effektiv gemessenen Parameter „time to meaningful pain relief“ (TMPR) inkorrekt und irreführend.

4.3.4 Insbesondere beim letzten Kritikpunkt betreffend Schmerzbefreiung wird deutlich, dass das Institut durchaus Anlass hatte, die bisher gültige Fachinformation auf die Vereinbarkeit mit den heilmittelrechtlichen Anforderungen zu überprüfen. Eine Gleichsetzung von Schmerzbefreiung mit dem Eintritt der schmerzbefreienden Wirkung kann zumindest bei Konsumentinnen und Konsumenten, allenfalls aber auch bei den behandelnden Ärztinnen und Ärzten, falsche Erwartungen wecken, weshalb die Arzneimittelinformation jedenfalls diesbezüglich nicht den Anforderungen entspricht (vgl. E. 4.1). Eine gewisse Täuschungsgefahr entsteht zudem durch die textliche Verbindung der Ergebnisse klinischer Studien bei Zahnextraktion mit den weiteren Indikationen von C._____ (vgl. E. 4.3.1). Dadurch wird impliziert, dass die „Schmerzbefreiung“ nachgewiesenermassen auch bei anderen Schmerzzuständen innert 30 Minuten eintrete. Der zweite Satz zu den Indikationen enthält keine Angaben zur „klinischen Wirksamkeit“ und gehört gemäss den Anforderungen (Anhang AMZV Ziff. 3) in die vierte Rubrik „Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten“ und nicht in die dreizehnte Rubrik „Eigenschaften/Wirkungen“. Auch die Beschwerdeführerin scheint nicht auszuschliessen, dass der ursprünglich genehmigte Text zur klinischen Wirksamkeit den Anforderungen an eine korrekte Arzneimittelinformation widersprechen könnte. Jedenfalls hat sie im vorinstanzlichen Verfahren – soweit sie nicht die Zulässigkeit der nachträglichen Anpassung grundsätzlich bestritt – nicht an der ursprünglichen Formulierung festgehalten sowie mögliche Kompromissvorschläge eingereicht und auch eingeräumt, dass TMPR mit Schmerzbefreiung möglicherweise nicht identisch sei (Akt. 9/177, vgl. auch Akt. 9/145).

4.4 Die Vorinstanz hat demnach die ursprünglich genehmigte Fachinformation zu Recht als fehlerhaft qualifiziert. Dies gilt ohne Weiteres auch für die Patienteninformation, die – vor den weiteren Ausführungen zu den Indikationen – ebenfalls den Satz enthält „Bei Schmerzen nach Zahnextraktion wird Schmerzbefreiung durch C._____ innert 30 Minuten erreicht.“ Bei der Patienteninformation kommt dem Schutz vor Täuschung bzw. vor falschen Erwartungen eine zentrale Bedeutung zu. Die Aufforderung des Instituts, die Fach- und Patienteninformation nachträglich den heilmittelrechtlichen Anforderungen anzupassen, erscheint grundsätzlich gerechtfertigt.

Anzufügen bleibt, dass eine solche Anpassung nicht nur dann verlangt werden darf, wenn eine unmittelbar drohende Gefahr für die Gesund-

heit abzuwenden ist. Wie das Bundesverwaltungsgericht im Urteil C-8345/2007 vom 6. März 2009 erwogen hat, dienen die Angaben in der Fachinformation letztlich dem Schutz der Patientinnen und Patienten vor gesundheitlichen Gefahren (Arzneimittelsicherheit) und dem Schutz vor Täuschung. Entsprechend dem heilmittelrechtlichen Vorsorgeprinzip (vgl. etwa VPB 69.23, E. 5.4, Urteil REKO HM 04.054 E. 4.3.1) soll sichergestellt werden, dass potentielle Gefahren und mögliche Täuschungen ausgeschaltet werden, und so die Gesundheit der Patientinnen und Patienten durch vorsorgende Massnahmen geschützt wird (Urteil BVGer C-8345/2007 vom 6. März 2009 E. 5.3). Der Einwand der Beschwerdeführerin, es fehle bereits am öffentlichen Interesse, um einen Eingriff in die Wirtschaftsfreiheit (Art. 27 BV) zu rechtfertigen, ist daher unbehelflich. Im Übrigen ist darauf hinzuweisen, dass nach der Rechtsprechung des Bundesgerichts der Wirtschaftsfreiheit bei gestützt auf das Heilmittelgesetz zulässigerweise getroffenen Massnahmen regelmässig keine selbständige Bedeutung zukommt (vgl. Urteil BGer 2A.243/2006 vom 22. Dezember 2006 E. 6, Urteil BGer 2A.287/2006 vom 22. Dezember 2006 E. 3.6, Urteil BGer 2A.278/2005 vom 29. November 2005 E. 5.2, Urteil BGer 2A.200/2003 vom 18. August 2003 E. 3).

5.

Analog zum Verfahren der Überprüfung zugelassener Arzneimittel (Art. 16 Abs. 2 und 3 HMG) hat das Institut bei einer nachträglichen Anpassung der Arzneimittelinformation zu belegen, dass eine Neubeurteilung erforderlich ist. Hat das Institut diesen Nachweis – wie vorliegend – erbracht, so obliegt es der Zulassungsinhaberin nachzuweisen, dass der von ihr beantragte Text den Anforderungen entspricht (vgl. Urteil REKO HM 05.105 vom 20. April 2006 E. 4.4.3), mithin aufgrund der beigebrachten Unterlagen bewiesen wurde.

5.1 Dem Institut steht bei der Beurteilung der Arzneimittelinformation ein weites Ermessen zu, das pflichtgemäss auszuüben ist (Urteil des Bundesgerichts 2A.278/2005 vom 29. November 2005 E. 2.1). Bei der Arzneimittel-Fachinformation ist entscheidend, dass sie (nur) die verschreibungsrelevanten Angaben enthält und den Ärztinnen und Ärzten ermöglichen soll, ihre Patientinnen und Patienten hinreichend zu informieren (E. 4.2.2 hiervor). Die in diesem Sinne wesentlichen Angaben sind im Anhang 4 AMZV aufgeführt (z.B. Zusammensetzung, Indikationen, Kontraindikationen, Eigenschaften/Wirkungen, Pharmakokinetik u.a.). Erfüllt der vom Institut vorgeschlagene Text

diese Anforderungen, hat das angerufene Gericht nicht zu prüfen, ob auch eine andere Formulierung des Textes vertretbar wäre. Der Beurteilungs bzw. Ermessensspielraum des Instituts ist insbesondere auch dann zu beachten, wenn abzuwägen ist, ob eine Information, die mit Blick auf die Zielsetzungen des Heilmittelgesetzes eher heikel erscheint (vgl. E. 4.1 hiervor), als verschreibungsrelevant zu qualifizieren ist. Bei der Auslegung des Begriffes „verschreibungsrelevante Angaben“ darf deshalb auch berücksichtigt werden, dass die Adressaten der Fachinformation aufgrund ihrer Fachkenntnisse in der Lage sind, gewisse Daten und Fakten selber zu interpretieren.

5.2 Die Beschwerdeführerin hat im Verlaufe des Verfahrens mehrere Kompromissvorschläge für eine neue Formulierung der Fachinformation eingereicht. Im Schreiben vom 9. Juni 2006 (Akt. 9/127, S. 10) hat sie betont, bei der klinischen Wirkung sei die Kernaussage wesentlich, dass F._____L._____ schneller wirke als konventionelle F._____ -Säure. In der Beschwerde wird ein entsprechender Text betreffend schnellerem Eintritt der schmerzlindernden Wirkung als unverzichtbar bezeichnet. Weiter müsse in der Rubrik Pharmakokinetik zwingend berücksichtigt werden, dass die Medianwerte vom t-max (Zeitpunkt, in welchem die maximale Plasmakonzentration erreicht wird) bei Filmtabletten höchstens 30 Minuten betragen (Akt. 1 S. 16). In der Replik wird festgehalten, es wäre auch ein Text, wie er für das Präparat K._____ -L zugelassen sei (... wird ... in 30 Minuten erreicht), annehmbar (Akt. 15, S. 25).

5.3 Nach Ansicht des Instituts sind auch bei den neu beantragten Formulierungen die Voraussetzungen für eine Genehmigung nicht erfüllt. Der beantragte Text „wird ein maximaler Plasmaspiegel (...) in 30 Minuten erreicht“, sei nicht vereinbar mit den effektiv gemessenen Werten, die im Median 37 Minuten betragen und einen Bereich von 28-42 Minuten ergeben hätten (Akt. 22, S. 3). Nicht nachgewiesen sei auch, dass bei C._____ die Schmerzlinderung gegenüber konventionellem F._____ signifikant schneller erreicht werde. Zwar zeigten einzelne von der Beschwerdeführerin eingereichte klinische Studien Pharmakokinetik Unterschiede. Daraus könne aber noch nicht abgeleitet werden, dass ein statistisch signifikant und klinisch relevant schnellerer Wirkungseintritt für akute Schmerzen resultiere. Um einen solchen Nachweis zu erbringen, müssten – analog zur europäischen CPMP-Richtlinie „Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products for Treatment of Nociceptive Pain“ (CPMP/ EWP/ 612 /

00) – Studien zu mehreren Schmerzmodellen vorliegen, weshalb nicht nur auf die Ergebnisse der Studien zum Schmerzmodell Zahnextraktion abgestellt werden könnte, selbst wenn diese valide wären.

5.4 Mit Blick auf die dem Institut zustehenden Beurteilungs- und Ermessensspielräume bei der fachlichen Überprüfung von Zulassungsgesuchen im Allgemeinen und von Arzneimittelinformationen im Besonderen, hat das Bundesverwaltungsgericht nicht zu prüfen, ob es sich bei den vom Institut angewendeten Prüfungskriterien um die aus wissenschaftlicher Sicht zweckmässigsten handelt oder ob nicht auch andere Parameter denkbar wären (vgl. E. 2 hiavor). Entscheidend ist, dass das Institut objektive, fachliche Kriterien in rechtsgleicher Weise anwendet (vgl. auch in BVGE 2007/42 [Urteil C-2263/2006] nicht publizierte E. 6.2).

5.4.1 Um eine einheitliche, verhältnismässige Praxis zu gewährleisten und die willkürfreie und rechtsgleiche Behandlung sicherzustellen, sind neben den Verwaltungsverordnungen des Instituts insbesondere die allgemein anerkannten internationalen Richtlinien von Bedeutung. Die CPMP-Leitlinien widerspiegeln (wie andere einschlägige Richtlinien) – soweit sie neueren Datums sind – den aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik (Urteil BVGer C-2264/2006 vom 21. Juni 2007 E. 3.6 mit Hinweis). Es ist deshalb nicht zu beanstanden, dass das Institut die europäische Leitlinie zur Durchführung von klinischen Studien mit Arzneimitteln zur Behandlung von Schmerzen (CPMP/EWP/ 612/ 00) sinngemäss anwendet, wenn die Zulassungsvoraussetzungen eines Analgetikums mit bekanntem Wirkstoff, welches eine Weiterentwicklung eines Originalpräparates darstellt, zu beurteilen sind, soweit nicht die für ein vereinfachtes Zulassungsverfahren (Art. 14 HMG) massgebenden Grundsätze ein Abweichen gebieten.

5.4.2 Die Beschwerdeführerin hat Studien zu drei Schmerzmodellen eingereicht: die Studien IA-US-03, IA-US-06 und IA-US-11 im Dental Surgery Modell, die Studien IA-US-12 und IA-US-13 bei Dysmenorrhoe sowie die Studien IA-US-09 und IA-US-17 bei Spannungskopfschmerzen. Die drei Studien im Dental Surgery Modell werden von ihr als Kern- oder pivotal Studien qualifiziert, demgegenüber komme den beiden Studien bei Dysmenorrhoe lediglich ein supportiver Stellenwert zu. Die Beschwerdeführerin rügt, dass das Institut auch die beiden Studien bei Spannungskopfschmerzen berücksichtige, obwohl es selber festgestellt habe, dass das Schmerzmodell Span-

nungskopfschmerzen wenig geeignet sei, die klinische Wirksamkeit nachzuweisen.

Vorliegend geht es jedoch nicht darum, dass das Institut zwei nicht valide Studien berücksichtigen will und damit das Ergebnis der weiteren – validen – Studien verfälscht würde. Vielmehr hat die Vorinstanz eingehend und nachvollziehbar dargelegt, dass bei allen sieben Studien deutliche Indizien für die fehlende Validität bestehen. Aus diesem Grund sollten zumindest alle sieben Studien bzw. die Studien zu den drei Schmerzmodellen berücksichtigt werden (vgl. Akt. 9/105 S. 2, Akt. 9 S. 19).

Im Übrigen kann die Anforderung, dass Studien zu mehreren Schmerzmodellen vorliegen müssen, nicht als unverhältnismässig bezeichnet werden. Insbesondere wenn es – wie vorliegend – darum geht, die Vorzüge eines Präparates gegenüber den Arzneimitteln einer bestimmten Gruppe hervorzuheben, erscheint es gerechtfertigt, wenn das Institut an den Nachweis dieser Vorzüge und die Verschreibungsrelevanz der entsprechenden Angaben hohe Anforderungen stellt. In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, dass die Arzneimittelinformation wesentliche Grundlage für die Arzneimittelwerbung bildet (vgl. Urteil BGer 2A.607/2005 vom 23. Juni 2006; Urteil REKO HM 05.140 vom 31. August 2006).

5.4.3 Nachvollziehbar sind auch die vom Institut vorgebrachten Kritikpunkte zur Validität der Studie IA-US-03. Insbesondere habe sich beim F._____-Referenzpräparat eine ungewöhnlich langsame Resorption und ein unterdurchschnittlich tiefer maximaler Plasmaspiegel ergeben. Ein Vergleich mit verschiedenen, in der Schweiz zugelassenen, F._____-Präparaten zeigt, dass gemäss Arzneimittelinformation die maximale Plasmakonzentration in der Regel in durchschnittlich 1-2 Stunden erreicht wird (vgl. etwa H._____, I._____, J._____, www.kompendium.ch, abgerufen am 19.1.2009) und nicht erst bei 129 bzw. 142 Minuten, wie die von der Beschwerdeführerin eingereichte Vergleichsstudie mit M._____ ergeben hat. In der Arzneimittelinformation von N._____ wird ein Vergleichswert mit F._____ (400 mg) angegeben, wonach die maximale Plasmakonzentration nach 90 Minuten erreicht worden sei. Vor diesem Hintergrund erscheint auch die Kritik, ein Vergleich mit einer einzelnen, willkürlich gewählten F._____-Kontrolle sei problematisch, gerechtfertigt.

5.4.4 Soweit die Beschwerdeführerin einzelne Ergebnisse der Studien anders interpretiert haben will, ist darauf hinzuweisen, dass Gegenstand des Zulassungsverfahrens nicht die Frage bildet, ob ein Arzneimittel den Anforderungen genügt, sondern ob mit den beigebrachten Unterlagen bewiesen worden ist, dass alle Zulassungsvoraussetzungen erfüllt sind (Urteil REKO HM 05.147 vom 20. September 2006 E. 3.1). Analoges gilt selbstverständlich auch für die Beurteilung der Arzneimittelinformation. Dies verkennt die Beschwerdeführerin, wenn sie dem Institut vorwirft, es habe die Kontrollstudien zur Studie IA-US-03 unrichtig interpretiert und beispielsweise vorbringt, dass das Schmerzniveau natürlich unterschiedlich sei, je nachdem, ob ein oder zwei oder evtl. sogar mehrere eingewachsene Weisheitszähne operativ entfernt würden und daraus schliesst, dass das initiale Schmerzniveau bei der Studie IA-US-03 stärker gewesen sei als in den Kontrollstudien (vgl. Akt. 15 S. 15). Wie das Institut dargelegt hat, genügt die von der Beschwerdeführerin eingereichte Dokumentation nicht, um allfällige Unterschiede im Studiendesign, welche die inkonsistenten Resultate der drei Dental Surgery-Studien allenfalls erklären könnten, zu erkennen (Akt. 22 S. 4, Akt. 9 Rz. 32). Die ungenügende Dokumentation stelle auch einen Grund dar, weshalb bei der vertieften Evaluation wichtige Fragen offen geblieben seien und die Validität der gesamten Studien in Frage gestellt werden müsse.

5.4.5 Nicht weiter einzugehen ist auf den Streitpunkt, ob der Wirkungseintritt als primärer oder sekundärer Endpunkt zu qualifizieren sei (vgl. E. 5.3 hiervor). Die Arzneimittel-Fachinformation soll in erster Linie den behandelnden Ärztinnen und Ärzten dienen. Die Beschwerdeführerin lässt bei ihrer Kritik an den vom Institut als massgebend erachteten Parametern ausser Acht, dass Ärztinnen und Ärzte, die Arzneimittel verschreiben, aus verschiedenen Präparaten (mit dem Wirkstoff F._____ oder anderen Wirkstoffen) auswählen müssen und daher darauf angewiesen sind, dass die massgebenden Informationen nach den gleichen Kriterien erhoben worden sind. Deshalb ist weniger entscheidend, ob das Institut nun der einen oder der anderen Fachmeinung folgt, sondern dass die Angaben – insbesondere auch zu den Wirkungen und der Pharmakokinetik – auf den gleichen Parametern beruhen. Insofern ist auch der vom Institut verfügte Text zur Pharmakokinetik nicht zu kritisieren.

5.5 Abschliessend ist darauf hinzuweisen, dass der vom Institut verfügte Text zur Arzneimittel-Fachinformation die massgebenden Anforderungen erfüllt und die verschreibungsrelevanten Angaben enthält. Es besteht daher für das Gericht kein Anlass, diesen Text zu korrigieren.

5.6 Aus den vorstehenden Erwägungen ergibt sich, dass auch die vom Institut verfügte Textänderung in der Patienteninformation (Ziff. 2 der angefochtenen Verfügung: „Die Wirkung tritt etwa nach 30 Minuten ein.“) nicht zu beanstanden ist.

5.7 Zusammenfassend ist festzuhalten, dass das Institut zu Recht eine Anpassung der Arzneimittelinformation zu C._____ verlangt hat. Die Beurteilung der Vorinstanz, wonach die von der Beschwerdeführerin beantragten Änderungen der Fach- und Patienteninformation nicht hinreichend nachgewiesen sind, ist nicht zu beanstanden. Die angefochtene Verfügung ist daher zu bestätigen und die Beschwerde abzuweisen.

6.

Zu befinden bleibt noch über die Verfahrenskosten und eine allfällige Parteientschädigung.

6.1 Als unterliegende Partei hat die Beschwerdeführerin die Verfahrenskosten zu tragen (Art. 63 Abs. 1 VwVG). Diese setzen sich zusammen aus der Gerichtsgebühr und den Auslagen (Art. 1 Abs. 1 des Reglements vom 21. Februar 2008 über die Kosten und Entschädigungen vor dem Bundesverwaltungsgericht [VGKE, SR 173.320.2]). Die Gerichtsgebühr bemisst sich nach Umfang und Schwierigkeit der Streitsache, Art der Prozessführung und finanzieller Lage der Parteien (Art. 63 Abs. 4^{bis} VwVG, Art. 2 Abs. 1 VGKE). Für das vorliegende Verfahren sind die Verfahrenskosten unter Berücksichtigung der Durchführung einer öffentlichen Verhandlung auf Fr. 4'500.- festzusetzen. Der bereits geleistete Kostenvorschuss von Fr. 3'000.- wird angerechnet.

6.2 Entsprechend dem Ausgang des Verfahrens ist keine Parteientschädigung zuzusprechen (vgl. Art. 64 Abs. 1 VwVG, Art. 7 Abs. 3 VGKE).

Demnach erkennt das Bundesverwaltungsgericht:

1.

Die Beschwerde wird abgewiesen.

2.

Die Verfahrenskosten von Fr. 4'500.- werden der Beschwerdeführerin auferlegt. Sie werden mit dem geleisteten Kostenvorschuss von Fr. 3000.- verrechnet. Der Restbetrag in der Höhe von 1'500.- ist innert 30 Tagen nach Eintritt der Rechtskraft des vorliegenden Urteils zu Gunsten der Gerichtskasse zu überweisen. Die Zustellung des Einzahlungsscheins erfolgt mit separater Post.

3.

Es wird keine Parteientschädigung zugesprochen.

4.

Dieses Urteil geht an:

- die Beschwerdeführerin (Gerichtsurkunde)
- die Vorinstanz (Ref-Nr. _____; Gerichtsurkunde; Beilage: die aus den Akten gewiesene Dokumentation zu C. _____)
- das Eidgenössischen Departement des Inneren

Für die Rechtsmittelbelehrung wird auf die nächste Seite verwiesen.

Der vorsitzende Richter:

Die Gerichtsschreiberin:

Johannes Frölicher

Susanne Fankhauser

Rechtsmittelbelehrung:

Gegen diesen Entscheid kann innert 30 Tagen nach Eröffnung beim Bundesgericht, 1000 Lausanne 14, Beschwerde in öffentlich-rechtlichen Angelegenheiten geführt werden (Art. 82 ff., 90 ff. und 100 des Bundesgerichtsgesetzes vom 17. Juni 2005 [BGG, SR 173.110]). Die Rechtsschrift ist in einer Amtssprache abzufassen und hat die Begehren, deren Begründung mit Angabe der Beweismittel und die Unterschrift zu enthalten. Der angefochtene Entscheid und die Beweismittel sind, soweit sie die beschwerdeführende Partei in Händen hat, beizulegen (vgl. Art. 42 BGG).

Versand: