

Bundesverwaltungsgericht

Tribunal administratif fédéral

Tribunale amministrativo federale

Tribunal administrativ federal



Abteilung III
C-2095/2006
{T 0/2}

Entscheid vom 9. April 2007

Mitwirkung: Richter Stefan Mesmer, Johannes Frölicher, Michael Peterli;
Gerichtsschreiberin Ingrid Künzli.

B._____,
Beschwerdeführerin, vertreten durch Fürsprecher Dr. Thomas Eichenberger,

gegen

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

betreffend
(...), Abweisung des Zulassungsgesuchs für eine neue Dosisstärke.

Sachverhalt:

- A. Die Beschwerdeführerin ist Inhaberin der Zulassung für das Arzneimittel (...), in der Dosisstärke 200mg. Bei diesem Medikament handelt sich um ein Originalpräparat mit dem Wirkstoff (...), das zur Behandlung (...) indiziert ist.

Mit Gesuch vom 30. März 2005 beantragte die Beschwerdeführerin beim Schweizerischen Heilmittelinstitut (Institut) die Zulassung des Arzneimittels (...), in der zusätzlichen Dosisstärke von 400mg.

- B. Mit Schreiben vom 31. Januar 2006 teilte das Institut der Beschwerdeführerin mit, sie beabsichtige das Gesuch abzuweisen und gab ihr Gelegenheit zur Stellungnahme. Die Beschwerdeführerin reichte am 28. Februar 2006 einen Expertenbericht ein und stellte den Antrag, das Gesuch sei gutzuheissen. Zu der vom Institut offerierten Möglichkeit eines "*second loop*" äusserte sie sich nicht.

Am 21. März 2006 beantwortete das Institut die Eingabe der Beschwerdeführerin. Diese beantragte in der Folge Akteneinsicht und teilte am 27. April 2006 mit, dass sie keine zusätzliche Dokumentation für einen "*second loop*" einreiche und beantragte die Zulassung der neuen Dosisstärke aufgrund der bereits vorgelegten Dokumentation.

- C. Mit Verfügung vom 10. Mai 2006 wies das Institut das Zulassungsgesuch ab. Zur Begründung hielt es im Wesentlichen fest, die Wirksamkeit und Sicherheit des Präparates sei nicht ausreichend belegt, da – obwohl eine lineare Absorptionskinetik nicht nachgewiesen sei – keine Bioverfügbarkeitsstudie vorgelegt worden sei. Gemäss der eingereichten Unterlagen bestehe sogar eine ausgesprochen starke Abweichung von der Dosislinearität. Das Institut habe von der Zulassung des Präparates in den Niederlanden und den USA Kenntnis genommen, es könne aber diese Entscheide inhaltlich nicht nachvollziehen, da ihm die Begutachtungsberichte der Zulassungsbehörden nicht vorlägen. Die Entscheide ausländischer Behörden seien für das Institut ohnehin nicht verbindlich.

- D. Am 9. Juni 2006 erhob die Beschwerdeführerin bei der Eidgenössischen Rekurskommission für Heilmittel (REKO HM) Beschwerde gegen die Verfügung vom 10. Mai 2006. Sie beantragte, die Verfügung sei aufzuheben und das Gesuch um Zulassung des Präparates (...), in einer neuen Dosisstärke (400mg) sei unter Kosten- und Entschädigungsfolge gutzuheissen, eventualiter sei das Gesuch um Zulassung einer neuen Dosierung (400mg) zur Neu Beurteilung ans Institut zurückzuweisen.

Zur Begründung ihres Begehrens machte die Beschwerdeführerin im Wesentlichen geltend, durch die Verabreichung einer 400mg-Kapsel anstelle von zwei 200mg-Kapseln könne die Compliance verbessert werden, was einen medizinischen Fortschritt darstelle. Bei Verabreichung von (...) 400mg, (...), stellten sich keine Sicherheits- oder Wirksamkeitsprobleme.

Die geltend gemachten Abweisungsgründe betreffend der Dosislinearität seien klinisch nicht relevant. Aus klinischer Sicht sei die Gabe von 2 x 200mg äquivalent zur Gabe von 1 x 400mg. Die Ablehnung des Instituts sei bei Berücksichtigung aller wissenschaftlicher Fakten unbegründet. Das Institut habe zudem Art. 13 des Bundesgesetzes vom 15. Dezember 2000 über Arzneimittel und Medizinprodukte (HMG, SR 812.21) verletzt und die Ergebnisse der ausländischen Zulassungsbehörden nicht ausreichend berücksichtigt. Weiter rügte sie eine Verletzung des rechtlichen Gehörs.

Im Einzelnen führte die Beschwerdeführerin aus, am 28. Februar 2005 seien in den Niederlanden und am 23. Februar 2005 in den USA ebenfalls Gesuche um Zulassung der 400mg Tablette eingereicht worden. Die Dokumentation des EU-Gesuches entspreche gänzlich der dem Institut vorgelegten Unterlagen. Beide Gesuche seien von den zuständigen Behörden vollumfänglich gutgeheissen worden. Die vom Institut geltend gemachten Zweifel bezüglich der Linearität der (Name Wirkstoff)-Kinetik seien von den ausländischen Behörden nicht geteilt worden. Es handle sich vorliegend nicht um einen Anwendungsfall der Anleitung vom 3. Dezember 2002 zum Einreichen von Zulassungsgesuchen für Arzneimittel der Humanmedizin mit bekannten Wirkstoffen (*im Folgenden*: Generika-Anleitung, Swissmedic-Journal 12/2002, S. 918) und diese könne auch nicht analog angewendet werden, da sie auch Inhaberin der Zulassung des Originalpräparates sei. Die neue Dosisstärke von 400mg ersetze vielmehr die bereits zugelassene, gängige Dosierung von 2 x 200mg einer Formulierung mit absolut identischer relativer Komposition (d.h. gleichem Verhältnis von Wirkstoff und Hilfsstoffen), gleichem Herstellungsverfahren und vergleichbaren Dissolutionsprofilen. Aus wissenschaftlicher Sicht sei daher kein Grund ersichtlich, weshalb die Pharmakokinetik unterschiedlich sein sollte. Unter diesen Umständen dürfe von der Beschwerdeführerin nicht die Vorlage einer Bioäquivalenzstudie oder der Nachweis einer linearen Absorptionskinetik verlangt werden. Das Institut habe im Zusammenhang mit der Prüfung der Fachinformation zu (...) 200mg im Jahre 2001 die Dosislinearität aufgrund der Studie von K. _____ (...Name Verfasser, Referenz der Studie [*im Folgenden*: Studie K. _____]) bejaht – der selben Studie, die nun zur Begründung der Abweisung des Zulassungsgesuchs beigezogen werde. Das Vorgehen des Instituts sei sowohl widersprüchlich als auch unbegründet.

- E. In seiner Vernehmlassung vom 16. August 2006 beantragte das Institut, die Beschwerde (Haupt- und Eventualantrag) sei kostenfällig abzuweisen, soweit darauf einzutreten sei.

Zur Begründung dieses Antrags bestätigte das Institut seine Abweisungsgründe und setzte sich mit den Einwänden der Beschwerdeführerin auseinander.

Im Wesentlichen machte es geltend, es habe nicht gegen Art. 13 HMG verstossen. Diese Vorschrift verlange nicht, dass ausländische Entscheide ohne Weiteres übernommen würden. Vielmehr seien ausländische Beurteilungen nach ständiger Praxis der REKO HM nur im Sinne von Indizien

zu beachten. Da nach den Angaben der Beschwerdeführerin der Nachweis der linearen Absorptionskinetik weder von den niederländischen noch den US-Behörden verlangt worden sei, habe das Institut zu Recht angenommen, dass diese Frage in diesen Verfahren nicht als entscheiderelevant betrachtet worden sei und dazu auch keine ausländischen Prüfergebnisse vorhanden seien. Nach den geltenden schweizerischen Zulassungsvorschriften könne eine zusätzliche Dosisstärke ohne eigene Bioverfügbarkeitsstudie bzw. ohne Bioäquivalenznachweis zu den Formulierungen, mit denen der klinische Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit geführt worden sei, nur unter folgenden Bedingungen zugelassen werden: "Bei mehreren Dosierungsstärken mit gleicher Galenik (gleiche Hilfsstoffe, gleiches Herstellungsverfahren, gut dokumentiertes Absorptionsprofil, übereinstimmende *in vitro*-Freisetzung) kann bei Nachweis einer linearen Absorptionskinetik eine einzige Studie einer (vorzugsweise mittleren) Dosierungsstärke unter Berücksichtigung der geeigneten analytischen Messmethode durchgeführt werden" (Generika-Anleitung Teil IV A, Ziffer 6).

In der Fachinformation für das Präparat (...) 200mg sei zwar festgehalten, dass das Verhältnis zwischen der Dosis und AUC_{tr} (*area under the concentration-time curve*) nach Einzeldosen von 200 - 1'200mg (...) linear sei. Diese Aussage bestätige aber keineswegs, dass die Absorptionskinetik – als Voraussetzung für den Verzicht auf die Durchführung einer Bioverfügbarkeitsstudie – auch tatsächlich linear sei. Zur Beurteilung dieser Eigenschaft müsse zwingend auch die C_{max} (*maximum drug concentration*) herangezogen werden. Es sei also nicht richtig, dass das Institut im Jahre 2001 den Nachweis der Linearität der Absorptionskinetik im Gegensatz zu heute akzeptiert habe. Selbst wenn im Bereich von 200 - 1'200mg die AUC im Grossen und Ganzen dosislinear ansteige, zeige die Untersuchung des hier im Frage stehenden Bereiches von 200 - 400mg eine deutliche Abweichung auch dieses Parameters von der Linearität. Zudem könne eine behördlich genehmigte Aussage in der Fachinformation eines Arzneimittels niemals als ultimative, für ewig geltende Wahrheit angesehen werden. Eine nochmalige Überprüfung müsse möglich sein, weshalb Art. 16 Abs. 2 HMG die Möglichkeit einer Anpassung an veränderte Verhältnisse vorsehe. Es müssten auch neue Erkenntnisse berücksichtigt werden können, wie z.B. die Studie von M._____ (Referenz der Studie [*im Folgenden*: Studie M._____]).

Das Institut bestreitet im Weiteren, das rechtliche Gehör verletzt zu haben. Es habe sich mit den Vorbringen der Beschwerdeführerin einlässlich auseinandergesetzt und sei nicht verpflichtet gewesen, eine externe Begutachtung durchzuführen, da es im vorliegenden Fall über ausreichendes fachliches Wissen zur Beurteilung des Gesuches verfüge. Der verfassungsmässige Anspruch auf rechtliches Gehör umfasse zwar auch den Anspruch darauf, dass sich die Behörde mit den rechtserheblichen Parteivorbringen einlässlich auseinandersetze. Solange sich aber der Betroffene aufgrund der gegebenen Begründung über die Tragweite eines Entscheides ausreichend Rechenschaft geben und diesen sachgerecht anfechten könne, dürfe sich die Prüfungs- und Begründungspflicht auf

entscheidwesentliche Gesichtspunkte beschränken – wie dies im vorliegenden Verfahren der Fall sei. Zudem verweist das Institut auf die Möglichkeit der nachträglichen Heilung eines allfälligen Mangels im Beschwerdeverfahren.

Die analoge Anwendung der Generika-Anleitung sei vorliegend zu Recht und auch zum Vorteil der Beschwerdeführerin erfolgt.

Das Institut erläuterte im Weiteren ausführlich, weshalb aus fachlicher Sicht die Sicherheit und Wirksamkeit der neuen Dosisstärke durch die Beschwerdeführerin nicht ausreichend nachgewiesen sei.

- F. Am 2. März 2006 reichte die Beschwerdeführerin eine Replik ein und bestätigte ihre Rechtsbegehren. Sie machte geltend, umstritten sei nur die Frage nach der Linearität der Absorptionskinetik von (...) 400mg, (...). Entscheidend sei dabei nicht etwa, ob diese Linearität nachgewiesen sei, sondern nur, ob eine allenfalls ungenügende Linearität von gesundheitspolizeilicher Relevanz sei. Dies sei aber nicht der Fall, ergebe sich doch aus dem Umstand, dass die (bereits zugelassene) Dosierung von 400mg statt mit zwei Tabletten à 200mg mit einer Tablette à 400mg erreicht werde, kein zusätzliches Sicherheitsrisiko. Es werde nicht die Dosierung für die Therapie geändert, sondern nur eine zusätzliche Dosisstärke für das gleiche Anwendungsschema zur Verfügung gestellt.

Im Weiteren nahm die Beschwerdeführerin zu den Ausführungen in der Vernehmlassung Stellung und machte geltend, das Institut habe es unterlassen, die Ergebnisse ausländischer Zulassungsverfahren zu berücksichtigen (Art. 13 HMG). Der Umstand, dass ausländische Behörden keinen Nachweis der Linearität der Absorptionskinetik verlangt hätten, weise darauf hin, dass eine allfällige Abweichung der Linearität aus gesundheitspolizeilicher Sicht nicht relevant sei. In der Zwischenzeit sei das *Mutual Recognition Procedure* der EU abgeschlossen und (...) 400mg, (...), zugelassen worden. Auf Initiative der deutschen Zulassungsbehörde sei allerdings die Fachinformation dahingehend geändert worden, dass der Satz "There is a linear relationship between dose and AUC_{0-t} following single doses of 200 - 1'200 milligrams (...)" in "There is an approximately linear relationship ..." geändert worden sei. Die Frage der Linearität sei also aufgegriffen worden, aber nicht als gesundheitspolizeiliches Problem angesehen worden. Die deutsche Zulassungsbehörde habe die Dissolutions-Profile von 200mg vs. 400mg Tablette vertieft geprüft und sei zum Schluss gekommen, dass die Versuchsanordnung bei den Dissolutionsuntersuchungen nicht optimal gewählt worden sei. Sie habe aber keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den beiden Dosisstärken festgestellt. In Anwendung von Art. 13 HMG sei auch ohne Untersuchungen zur Linearität der Absorptionskinetik von einem ausreichenden Wirksamkeits- und Sicherheitsnachweis auszugehen, und es sei unverhältnismässig, wenn das Institut derartige Studien verlange. Einer Anpassung der Fachinformation, wie sie in der EU verlangt worden sei, habe sie sich nie widersetzt.

Weiter verwies die Beschwerdeführerin auf ihre Ausführungen in der Be-

schwerdeschrift und hielt zusätzlich fest, das Institut habe nie dargelegt, weshalb eine möglicherweise fehlende lineare Absorptionskinetik von gesundheitspolizeilicher Relevanz sei und eine Abweisung des Zulassungsgesuchs rechtfertige, wodurch auch der Anspruch auf rechtliches Gehör verletzt werde. Diese Gehörsverletzung könne nicht im Rahmen des Beschwerdeverfahrens geheilt werden, weshalb die Sache (gemäss Eventualantrag in der Beschwerde) an die Vorinstanz zurückzuweisen sei.

Im Übrigen widersprach sie den fachlichen Ausführungen des Instituts betreffend die Linearität der Absorptionskinetik und interpretierte die vorliegenden wissenschaftlichen Daten teilweise abweichend.

- G. In seiner Duplik vom 13. November 2006 bestätigte das Institut seinen Antrag und wies vorab darauf hin, dass die Beschwerdeführerin zu verschiedenen, teilweise zentralen Ausführungen in der Vernehmlassung des Instituts gar nicht oder nur minimal Stellung genommen habe.

Das Institut stimmte der Beschwerdeführerin insofern zu, als es vorliegend nur indirekt um die Frage gehe, ob die Linearität nachgewiesen sei; ausschlaggebend sei vielmehr, ob die Austauschbarkeit einer Gabe von 2 mal 200mg durch die Gabe von 1 mal 400mg ausreichen belegt worden sei. Die Möglichkeit einer analogen Anwendung der Generika-Anleitung sei durch die REKO HM bereits bestätigt worden. Das Institut versuche auch keineswegs den Eindruck zu erwecken, dass Patienten durch eine identische Dosierung gefährdet seien. Vielmehr bestehe der Verdacht, dass die Patienten durch eine mangelnde (oder zu hohe) Bioverfügbarkeit der neuen Dosisstärke gefährdet werden könnten. Die Austauschbarkeit einer Gabe von 2 x 200mg durch die bisher ungeprüfte 400mg Tablette hätte nur bei Vorliegen der üblichen Bedingungen mit hinreichender Sicherheit angenommen werden können, wozu insbesondere der Nachweis einer dosislinearen Absorptionskinetik gehöre.

Entgegen der Darstellung der Beschwerdeführerin habe es die Zulassungsentscheide ausländischer Behörden bei Erlass der angefochtenen Verfügung berücksichtigt. Es sei aber offensichtlich, dass sich die im Ausland gestellten Anforderungen an den Nachweis der Austauschbarkeit, insbesondere einer dosislinearen Absorptionskinetik, von den schweizerischen Zulassungsvoraussetzungen unterscheiden würden. Da das zu beurteilende Arzneimittel bei lebensbedrohenden Erkrankungen eingesetzt werde und eine hohe Toxizität aufweise, sei es durchaus erforderlich und angemessen, zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit die Vorlage von Untersuchungen zur Linearität der Absorptionskinetik zu verlangen. Auch die Erteilung der europäischen Zulassung vermöge an dieser Einschätzung nichts zu ändern.

Das Institut hielt weiter fest, es habe den Anspruch der Beschwerdeführerin auf rechtliches Gehör nicht verletzt. Entgegen den Ausführungen der Beschwerdeführerin habe es sich im vorinstanzlichen Verfahren zur klinischen Relevanz der Bioäquivalenz geäussert. Im Vorbescheid und in der angefochtenen Verfügung habe es sich aber auf die entscheidungsrelevanten Aspekte beschränkt, was zulässig sei.

Zudem erläuterte das Institut aus fachlicher Sicht die von der Beschwerdeführerin vorgebrachten Argumente bezüglich des Nachweises der Linearität der Absorptionskinetik und der Relevanz der zitierten Studien und ihrer Aussagekraft. Abschliessend bestritt es die geltend gemachte medizinische Notwendigkeit der Zulassung einer Dosisstärke von 400mg und verwies darauf, dass diese Dosisstärke in den USA zwar zugelassen, von der Beschwerdeführerin aber nicht auf den Markt gebracht worden sei.

- H. Mit Verfügung vom 15. November 2006 schloss der Präsident der REKO HM den Schriftenwechsel.
- I. Am 1. Januar 2006 übernahm das Bundesverwaltungsgericht das vorliegende Beschwerdeverfahren und teilte den Parteien am 28. Februar 2007 die Zusammensetzung des Spruchkörpers zum Entscheid mit. Es gingen keine Ausstandsbegehren ein.
- J. Auf die Ausführungen der Parteien ist in den folgenden Erwägungen – soweit erforderlich – näher einzugehen.

Das Bundesverwaltungsgericht zieht in Erwägung:

- 1. Angefochten ist die Verfügung des Instituts vom 10. Mai 2006, mit welcher das Gesuch der Beschwerdeführerin um Zulassung des Arzneimittels (..) 400mg, (...) abgewiesen worden ist.

Die Verfügung stützt sich im Wesentlichen auf Art. 9 ff. HMG, Art. 7 der Verordnung vom 17. Oktober 2001 über die Arzneimittel (VAM, SR 812.212.21) sowie verschiedene Bestimmungen der Verordnung vom 9. November 2001 über die Anforderungen an die Zulassung von Arzneimitteln (AMZV, SR 812.212.22) und der am 30. September 2006 ausser Kraft getretenen Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts vom 9. November 2001 über die vereinfachte Zulassung von Arzneimitteln und die Meldepflicht von Arzneimitteln (aVAZV, AS 2001 3469).

- 1.1 Gemäss Art. 31 des Bundesgesetzes vom 17. Juni 2005 über das Bundesverwaltungsgericht (VGG, SR 173.32) beurteilt das Bundesverwaltungsgericht Beschwerden gegen Verfügungen nach Art. 5 des Bundesgesetzes vom 20. Dezember 1968 über das Verwaltungsverfahren (VwVG, SR 172.021), die von den als Vorinstanzen in Art. 33 und 34 VGG genannten Behörden erlassen wurden. Dazu gehören die Verfügungen des Instituts über die Zulassung von Arzneimitteln gemäss Art. 9 HMG, so dass das Bundesverwaltungsgericht mangels einer Ausnahme gemäss Art. 32 VGG zum Entscheid in vorliegender Sache zuständig ist. Es übernahm daher am 1. Januar 2007 die Beurteilung der bei der REKO HM anhängig gemachten Beschwerde (vgl. Art. 53 Abs. 2 VGG).
- 1.2 Gemäss Art. 48 Abs. 1 VwVG ist zur Beschwerdeführung vor dem Bundesverwaltungsgericht legitimiert, wer vor der Vorinstanz am Verfahren teilgenommen hat, durch die angefochtene Verfügung besonders berührt ist und

ein schutzwürdiges Interesse an deren Aufhebung oder Änderung hat.

Als Gesuchstellerin hat die Beschwerdeführerin am vorinstanzlichen Verfahren teilgenommen, ist als Adressatin durch die abweisende Verfügung vom 10. Mai 2006 ohne Zweifel besonders berührt und hat an deren Aufhebung bzw. Abänderung ein schutzwürdiges Interesse. Auf die frist- und formgerecht eingereichte Beschwerde ist daher einzutreten.

2. Das Verfahren vor dem Bundesverwaltungsgericht richtet sich im Wesentlichen nach den Vorschriften des VwVG und des VGG, wobei das neue, am 1. Januar 2007 in Kraft getretene Verfahrensrecht sofort anwendbar ist (vgl. Art. 53 Abs. 2 VGG; das VwVG in der vorherigen Fassung galt bereits vor der REKO HM).

- 2.1 Mit der Beschwerde an das Verwaltungsgericht kann gerügt werden, die angefochtene Verfügung verletze Bundesrecht (einschliesslich der Überschreitung oder des Missbrauchs von Ermessen), beruhe auf einer unrichtigen oder unvollständigen Feststellung des rechtserheblichen Sachverhalts oder sei unangemessen (Art. 84 Abs. 1 HMG i.V. m. Art. 49 VwVG).

Nach ständiger Rechtsprechung können Verwaltungsjustizbehörden des Bundes aber bei der Überprüfung Zurückhaltung üben, soweit die Natur der Streitsache einer unbeschränkten Sachprüfung des angefochtenen Entscheides entgegensteht. So ist insbesondere dann, wenn die Beurteilung hochstehende, äusserst spezialisierte technische oder wissenschaftliche Kenntnisse erfordert, die der Beschwerdeinstanz nicht zur Verfügung stehen, eine Zurückhaltung bei der Überprüfung vorinstanzlicher Bewertungen angezeigt (vgl. VPB 67.31 E. 2, 68.133 E. 2.4; vgl. auch BGE 130 II 449 E. 4.1, 121 II 384 E. 1; BEATRICE WAGNER PFEIFFER, Zum Verhältnis von fachtechnischer Beurteilung und rechtlicher Würdigung im Verwaltungsverfahren, in: ZSR, NF 116, I. Halbbd., S. 442 f.). Voraussetzung für diese Zurückhaltung ist allerdings, dass es im konkreten Fall keine Anhaltspunkte für eine unrichtige oder unvollständige Feststellung des Sachverhaltes gibt und davon ausgegangen werden kann, dass die Vorinstanz die für den Entscheid wesentlichen Gesichtspunkte geprüft und die erforderlichen Abklärungen sorgfältig und umfassend vorgenommen hat (vgl. BGE 126 II 43 E. 4c).

- 2.2 Das Bundesverwaltungsgericht ist gemäss dem Grundsatz der Rechtsanwendung von Amtes wegen nicht an die Begründung der Begehren der Parteien gebunden (Art. 62 Abs. 4 VwVG). Sie kann die Beschwerde auch aus anderen als den geltend gemachten Gründen gutheissen oder den angefochtenen Entscheid im Ergebnis mit einer Begründung bestätigen, die von jener der Vorinstanz abweicht (vgl. FRITZ GYGI, Bundesverwaltungsrechtspflege, 2. Auflage, Bern 1983, S. 212).

3. Verwendungsfertige Arzneimittel dürfen in der Schweiz nur dann in Verkehr gebracht werden, wenn sie vom Institut zugelassen worden sind (abgesehen von Ausnahmen, die im vorliegenden Verfahren ohne Belang

sind; vgl. Art. 9 Abs. 2 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). Zulassungsgesuche müssen sämtliche für die Beurteilung der Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit erforderlichen Angaben und Unterlagen enthalten, die in Art. 11 Abs. 1 HMG genannt sind. Vorzulegen sind in der Regel die in Art. 3 ff. AMZV detailliert bezeichneten Unterlagen. Das Arzneimittel und die Dokumentation müssen dem aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik entsprechen (Art. 3 HMG).

- 3.1 Die Zulassung stellt eine Polizeibewilligung dar, auf deren Erteilung eine Gesuchstellerin dann Anspruch hat, wenn sie die gesetzlichen Voraussetzungen erfüllt (Art. 16 Abs. 1 HMG; vgl. etwa VPB 69.21 E. 3.1). Die Entscheidung darüber, ob die Zulassung erteilt wird oder nicht, liegt daher nicht im Ermessen der Bewilligungsbehörde. Die Voraussetzungen für die Erteilung einer Polizeibewilligung werden aber oft durch unbestimmte Rechtsbegriffe umschrieben, so dass die Behörde über einen gewissen Beurteilungsspielraum verfügt (vgl. etwa ULRICH HÄFELIN/GEORG MÜLLER/FELIX UHLMANN, Allgemeines Verwaltungsrecht, 5. Aufl., Zürich 2006, Rz. 2534).

Als Bewilligungsbehörde hat das Institut zu beurteilen, ob die Zulassungsvoraussetzungen, die im Heilmittelgesetz und den gestützt darauf erlassenen Verordnungen nur relativ unbestimmt umschrieben sind, ausreichend nachgewiesen werden. Dabei kommt ihm – wie erwähnt – ein weiter Beurteilungsspielraum zu, den es in rechtmässiger, insbesondere verhältnismässiger, rechtsgleicher und willkürfreier Weise zu nutzen hat. Es muss die Zulassung erteilen, wenn die Gesuchstellerin mit ihrer Dokumentation beweisen kann, dass das Präparat den Qualitätsanforderungen entspricht, relativ sicher und wirksam ist – und es darf die Zulassung nicht erteilen, wenn dieser Nachweis nicht erbracht wird (Art. 7 Abs. 3 VAM; vgl. auch Botschaft des Bundesrates vom 1. März 1999 zu einem Bundesgesetz über Arzneimittel und Medizinprodukte [*im Folgenden*: Botschaft HMG], BBl 1999 S. 3453 ff., Separatdruck S. 45). Gegenstand des Zulassungsverfahrens bildet damit nicht etwa die Frage, ob ein Arzneimittel den Qualitäts-, Sicherheits- und Wirksamkeitsanforderungen genügt, sondern ob mit den beigebrachten Unterlagen bewiesen worden ist, dass diese Zulassungsvoraussetzungen kumulativ erfüllt sind.

- 3.2 Art. 14 HMG sieht für Arzneimittel mit bekannten Wirkstoffen ein vereinfachtes Zulassungsverfahren vor – unter der Voraussetzung allerdings, dass diese Erleichterung mit den Anforderungen an Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit vereinbar ist und weder Interessen der Schweiz noch internationale Verpflichtungen entgegenstehen (Art. 14 Abs. 1 HMG, insb. Bst. a; vgl. GERHARD SCHMID/FELIX UHLMANN, in: Thomas Eichenberger/Urs Jaisli/Paul Richli [Hrsg.], Basler Kommentar zum Heilmittelgesetz, Basel 2006 [*im Folgenden*: Basler Kommentar], N. 1 zu Art. 14 HMG)).

Im Einzelnen richteten sich das vereinfachte Verfahren und die dabei zu erfüllenden Anforderungen bis zum 30. September 2006 nach den Be-

stimmungen der aVAZV und seit dem 1. Oktober 2006 nach der Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts vom 22. Juni 2006 über die vereinfachte Zulassung von Arzneimitteln und die Zulassung von Arzneimitteln im Meldeverfahren (VAZV, SR 812.212.23), welche die aVAZV abgelöst hat. Die vereinfachte Zulassung von Arzneimitteln mit bekannten Wirkstoffen wird heute in Art. 12 ff. VAZV geregelt. Soweit diese Vorschriften im vorliegenden Verfahren von Belang sind, stimmen sie im Wesentlichen mit den Bestimmungen von Art. 4 ff. aVAZV überein, so dass offen gelassen werden kann, ob im vorliegenden Verfahren das neue Recht bereits anzuwenden ist (im Folgenden wird die Artikelnummerierung der VAZV verwendet).

Sofern es auf Grund der Zusammensetzung des Arzneimittels, dessen Unbedenklichkeit, der therapeutischen Wirkung und Breite, der Art der Anwendung, der beantragten Indikation und der Behandlungsdauer sinnvoll oder möglich ist, kann bei Arzneimitteln mit bekannten Wirkstoffen auf klinische Prüfungen über die therapeutische Wirksamkeit und Sicherheit verzichtet und der Sicherheits- und Wirksamkeitsnachweis durch andere Unterlagen erbracht werden (vgl. Art. 14 Abs. 1 VAZV). In jedem Falle ist allerdings die hoch stehende Qualität des Arzneimittels umfassend zu belegen.

- 3.3 Ein Arzneimittel kann insbesondere dann unter reduzierten Anforderungen zugelassen werden, wenn es einen Wirkstoff enthält, der bereits in einem anderen, vom Institut zugelassenen Arzneimittel enthalten ist (Arzneimittel mit bekanntem Wirkstoff, Art. 12 Abs. 1 VAZV). Wenn die Sicherheit und Wirksamkeit des bekannten Wirkstoffs aufgrund einer umfassenden, dem aktuellen Stand der Wissenschaft entsprechenden Dokumentation belegt ist, was im Rahmen eines präparatespezifischen Zulassungsverfahrens geprüft wurde, ist sichergestellt, dass das Institut bei der Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit des neu zuzulassenden Präparates (unter den Voraussetzungen von Art. 12 HMG) auf ausreichende Unterlagen zurückgreifen kann. Diese Möglichkeit des Rückgriffs auf eine bereits vorliegende und geprüfte umfassende Dokumentation zu einem Referenzpräparat rechtfertigt die vereinfachte Zulassung von Präparaten mit bekanntem Wirkstoff (vgl. den Entscheid der REKO HM vom 20. September 2006 i.S. Z. AG [HM 05.147], E. 3.2.1; heute ausdrücklich in Art. 12 Abs. 2 VAZV).

Zusätzlich setzt die Zulassung unter reduzierten Anforderungen von Präparaten mit bekanntem Wirkstoff aber voraus, dass der (allenfalls teilweise) Verzicht auf den umfassenden Nachweis der Sicherheit und Wirksamkeit (insb. durch klinische Prüfungen) sinnvoll oder möglich ist, was anhand der Zusammensetzung, relativen Unbedenklichkeit, therapeutischen Wirkung und Breite, Art der Anwendung, beantragten Indikation und Behandlungsdauer zu beurteilen ist (Art. 14 Abs. 1 VAZV). Richtschnur ist dabei Art. 14 Abs. 1 HMG in Verbindung mit Art. 1 HMG: Ein umfassender Sicherheits- und Wirksamkeitsnachweis nach den Vorschriften der AMZV ist nur dann nicht erforderlich, wenn "auf einfachere Weise garantiert werden kann, dass die Zulassungskriterien Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit erfüllt werden" (Botschaft HMG S. 49, vgl. auch die Ent-

scheide der REKO HM vom 20. September 2006 i.S. Z. AG [HM 05.147], E. 3.2.1 und vom 19. Oktober 2006 i.S. X. GmbH [HM 06.165], E. 3.2).

- 3.4 Wie bereits festgehalten wurde, ist es Sache der Gesuchstellerinnen nachzuweisen, dass das zuzulassende Arzneimittel sämtliche Zulassungsanforderungen erfüllt (vgl. E. 3.2.1). Sie tragen in dieser Beziehung die materielle Beweislast, die sich prozessual in einer weitestgehenden Mitwirkungspflicht ausdrückt (Art. 13 Abs. 1 VwVG).

Macht eine Gesuchstellerin geltend, ihr Präparat könne unter herabgesetzten Anforderungen in einem vereinfachten Verfahren zugelassen werden, hat sie nachzuweisen, dass die Voraussetzungen für eine derartige Ausnahme gegeben sind (vgl. zur Mitwirkungspflicht beim Nachweis der Voraussetzungen für die Ausnahmen von der Zulassungspflicht den Entscheid des Bundesgerichts vom 10. Mai 2006 i.S. X. AG [2A.669/2005] E. 3.5.2, mit Hinweisen). Da die Voraussetzungen und Modalitäten einer Herabsetzung der Zulassungsanforderungen teilweise relativ unbestimmt umschrieben sind, liegt es am Institut die zu erbringenden Nachweise im konkreten Einzelfall präparatespezifisch zu bestimmen und auf einen allfälligen, nach heutigem Stand von Wissenschaft und Forschung begründeten Verdacht ungenügender Wirksamkeit oder potentieller Sicherheitsrisiken hinzuweisen (Vorsorgeprinzip, vgl. etwa den Entscheid der REKO HM vom 29. März 2005 i.S. X. AG [HM 04.054], E. 4). Dem Institut kommt dabei ein weiter Beurteilungsspielraum zu, den es pflichtgemäss, insbesondere in verhältnismässiger, rechtsgleicher und willkürfreier Weise zu füllen hat.

- 3.5 Für die sogenannten Generika, die sich auf die Zulassung eines Originalpräparates abstützen, hat das Institut allgemeine Regeln entwickelt, welche die einzelfallweise Konkretisierung der Zulassungsanforderungen erleichtern sollen (vgl. zum Begriff der Generika den Entscheid der REKO HM vom 19. Oktober 2006 i.S. X. GmbH [HM 06.165], E. 3.2.2; GERHARD SCHMID/FELIX UHLMANN, in: Basler Kommentar, N. 4 zu Art. 14 HMG). Diese Regeln hat es in der Generika-Anleitung publiziert. Diese Anleitung stellt keinen Rechtssatz dar, sondern ist als Verwaltungsverordnung zu qualifizieren, die als interne, an Verwaltungsbehörden gerichtete Dienstanweisung keine unmittelbaren Rechte und Pflichten der Bürger entstehen lässt (vgl. den Entscheid der REKO HM vom 21. April 2006 i.S. X. AG [HM 05.120] E. 3.2). Praxisgemäss kann solchen Verwaltungsverordnungen insofern eine gewisse Bedeutung zukommen, als sie mittelbar als Auslegungshilfen herangezogen werden können oder unmittelbar "Aussenwirkung" entfalten (vgl. etwa RENÉ RHINOW/HEINRICH KOLLER/CHRISTINA KISS, Öffentliches Prozessrecht und Justizverfassungsrecht des Bundes, Basel und Frankfurt am Main 1996, Rz. 1038). Wie andere Verwaltungsverordnungen des Instituts dient die Generika-Anleitung der Gewährleistung einer einheitlichen Verwaltungspraxis und der Sicherstellung der rechtsgleichen Behandlung der Gesuchstellerinnen (vgl. etwa den Entscheid der REKO HM vom 11. Juli 2006 i.S. S. AG [HM 05.136], E. 4.3.1). Über den Anspruch auf verhältnismässige, rechtsgleiche und willkürfreie Behandlung hinaus gewährt sie den Gesuchstellerinnen aber keine Rechte und auferlegt ihnen auch nicht unmittelbar Pflichten.

Wie bereits die REKO HM festgehalten hat, ist die Generika-Anleitung nicht nur bei der Bestimmung der im Rahmen einer vereinfachten Zulassung von Generika beizubringenden Nachweise von Bedeutung. Vielmehr kann sie auch dann *sinngemäß* beigezogen werden, wenn Arzneimittel mit einem bekanntem Wirkstoff zu beurteilen sind, die zwar nicht als Generika zu qualifizieren sind, sich aber auf ein Referenzpräparat beziehen (vgl. den Entscheid der REKO HM vom 20. September 2006 i.S. Z. AG [HM 05.147] E. 3.2.2 am Ende, dazu heute auch Art. 12 Abs. 2 VAZV).

Bei der Zulassung von Präparaten, die sich auf die Dokumentation der Sicherheit und Wirksamkeit eines Referenz- bzw. Originalpräparates abstützen können, ist allerdings davon auszugehen, dass Wirksamkeit und Sicherheit des bereits zugelassenen Präparates ausreichend belegt sind. Im Rahmen der Prüfung, ob die Voraussetzungen für die Herabsetzung der Zulassungsanforderungen erfüllt sind und welche Unterlagen im Rahmen des vereinfachten Zulassungsverfahrens beizubringen sind, kann daher nur noch der Nachweis verlangt werden, dass *trotz der Unterschiede der Präparate* die Wirksamkeit nicht in relevanter Weise herabgesetzt ist und sich keine neuen Sicherheitsrisiken ergeben.

- 3.6 Gemäss Teil IV A der Generika-Anleitung wird bei Arzneimitteln, welche systemisch zur Anwendung kommen und extravaskulär verabreicht werden, in der Regel eine vergleichende Bioverfügbarkeitsuntersuchung als indirekter Nachweis der therapeutischen Äquivalenz gefordert (vgl. auch Art. 14 Abs. 1 Bst. a und b VAZV). Diese kann durch einen vergleichenden *in vitro*-Wirkstofffreigabetest ersetzt werden bei Wirkstoffen bzw. einzelnen galenischen Formen von Wirkstoffen, deren Bioverfügbarkeit insbesondere im Hinblick auf Vollständigkeit, Linearität und Unabhängigkeit von Nahrungseinflüssen aufgrund ausgedehnter Erfahrung und relevanter Daten in der aktuellen wissenschaftlichen Literatur als unproblematisch betrachtet werden (Ziff. 2). Sind verschiedene Dosisstärken mit gleicher Galenik (gleiche Hilfsstoffe, gleiches Herstellungsverfahren, gut dokumentiertes Absorptionsprofil, übereinstimmende *in vitro*-Freisetzung) zu beurteilen, kann bei Nachweis einer linearen Absorptionskinetik eine einzige Studie mit einer (vorzugsweise mittleren) Dosisstärke unter Berücksichtigung der geeignetsten analytischen Messmethode durchgeführt werden (Ziff. 6).

4. Im vorliegenden Verfahren ist zu prüfen, ob es der Beschwerdeführerin gelungen ist nachzuweisen, dass das zu beurteilende Präparat die gesetzlichen Zulassungsvoraussetzungen erfüllt.

Es ist unbestritten, dass das Arzneimittel (...), in der neuen Dosisstärke von 400mg im Rahmen eines vereinfachten Zulassungsverfahrens nach Art. 14 HMG bewilligt werden kann, und dass die Beschwerdeführerin den Nachweis hoher Qualität erbracht hat.

Umstritten ist dagegen, ob es der Beschwerdeführerin mit den beigebrachten Unterlagen gelungen ist, die Sicherheit und Wirksamkeit des zu

beurteilenden Präparates ausreichend zu belegen – oder ob sie zusätzlich eine vergleichende Bioverfügbarkeitsuntersuchung vorlegen muss. Insbesondere stellt sich die Frage, ob das zu beurteilende Präparat eine lineare Absorptionskinetik aufweist, was eine Voraussetzung für den allfälligen Verzicht auf eine Bioverfügbarkeitsuntersuchung wäre.

- 4.1 Das zu beurteilende Arzneimittel ist bereits in einer Dosisstärke von 200mg zugelassen (Referenzpräparat (...) [Zulassungsnr. (...)] – mit einer Dosierungsempfehlung, die abhängig vom Genotyp des Virus und dem Körpergewicht des Patienten berechnet wird. Die therapeutisch korrekte Dosierung umfasst daher regelmässig mehr als eine 200mg-Kapsel pro Einnahmezeitpunkt (vgl. Fachinformation zu (...); [http://www.kompendium.ch/\[...\]](http://www.kompendium.ch/[...])). Beantragt ist nun die Zulassung einer Dosisstärke von 400mg, was zur Folge hätte, dass in gewissen Fällen nur eine anstatt zwei Tabletten pro Einnahmezeitpunkt verabreicht werden müsste.

Die Beschwerdeführerin ist der Auffassung, das Präparat könne ohne Vorlage einer vergleichenden Bioverfügbarkeitsstudie, zugelassen werden, da die neuen Dosisstärke zu keinen klinisch relevanten Abweichungen vom Referenzpräparat führe. Insbesondere sei die ausreichende Linearität der Absorptionskinetik belegt, so dass zum Nachweis der therapeutischen Äquivalenz keine Bioverfügbarkeitsuntersuchung erforderlich sei.

Das Institut stellt sich auf den Standpunkt, aus der Studie K. _____ ergebe sich, dass der Wirkstoff (...) – und damit auch das zu beurteilende Präparat – im Bereich von 200mg bis 400mg keine lineare Absorptionskinetik aufweise. Unter diesen Umständen sei es Sache der Beschwerdeführerin, im Rahmen des vereinfachten Zulassungsverfahrens eine vergleichende Bioverfügbarkeitsuntersuchung vorzulegen.

- 4.2 Der Studie K. _____ kann zwar entnommen werden, dass die Absorption von (...) bei der Verabreichung einer einzelnen Dosis von 200mg bis 1200mg linear zu verlaufen scheine (AUC_{tf}), wobei allerdings die maximale Wirkstoffkonzentration bei Gaben von mehr als 800mg unterproportional zunehme (C_{max}). Wie das Institut zu Recht festhält, zeigt aber eine Grafik der Studie (Fig. 4), dass die Verdoppelung der Dosis von 200mg auf 400mg etwa zu einer Verdreifachung der AUC_{tf} führt, C_{max} dagegen nur um etwa 15% zunimmt. In diesem Bereich ist die Absorptionskinetik keineswegs linear, was auch von der Beschwerdeführerin nicht bestritten wird.

Aufgrund dieser Daten kann damit die Bioverfügbarkeit von (...) im Hinblick auf die Linearität nicht als unproblematisch betrachtet werden, wie dies die Generika-Anleitung für einen Verzicht auf Bioverfügbarkeitsuntersuchungen voraussetzt (vgl. E. 3.6 hiervor).

Wie bereits dargestellt wurde, kommt allerdings dem Institut bei der Bestimmung der im Rahmen der vereinfachten Zulassung beizubringenden Unterlagen ein weiter Beurteilungsspielraum zu (vgl. E. 3.5 hiervor). Die Generika-Anleitung bildet dabei nur *ein* Instrument zur Sicherstellung einer rechtsgleichen und willkürfreien Rechtsanwendung. Daneben sind – ins-

besondere dann, wenn nicht Generika zu beurteilen sind – die Besonderheiten des Einzelfalls zu beachten, die dem sinngemässen Beizug der Generika-Anleitung entgegenstehen können.

- 4.3 Im Folgenden ist zu prüfen, ob nach heutigem Erkenntnisstand der ausreichend begründete Verdacht besteht, dass die Dosisstärke von 400mg gegenüber der zugelassenen Dosisstärke von 200mg zu erhöhten Sicherheitsrisiken oder mangelnder Wirksamkeit führen könnte, welche die Forderung nach einer Bioverfügbarkeitsuntersuchung wegen fehlender Linearität der Absorptionskinetik rechtfertigen würde.

- 4.3.1 Gemäss den Fachinformationen hat die Berechnung der Dosierung sowohl des zu beurteilenden als auch des Referenzpräparates aufgrund des Körpergewichtes und des zu behandelnden Genotyps des Virus zu erfolgen, wobei bei beiden Präparaten eine Tagesdosis von 800 bis 1'200mg empfohlen wird, abzugeben jeweils morgens und abends. Regelmässig müssen damit pro Einnahmezeitpunkt mindestens zwei Tabletten des Referenzpräparates verabreicht werden – oder mindestens eine Tablette des zu beurteilenden Arzneimittels.

Das zu beurteilende Arzneimittel weicht im Wesentlichen nur bezüglich seiner Dosisstärke vom bereits zugelassenen Referenzpräparat ab. Gemäss den eingereichten Unterlagen stimmen Herstellungsverfahren und relative Zusammensetzung der beiden Dosisstärken überein – abgesehen von einer unbestrittenermassen unbedeutenden Abweichung in der Befüllung der Tabletten (Farbstoffanteil 0.24% gegenüber 6,0%). Die Disolutionsprofile der Tabletten sind äquivalent ([...] löst sich relativ schnell auf und [...] ist ein gut wasserlöslicher Wirkstoff), so dass die Verfügbarkeit des Wirkstoffes im Körper bei einer Gabe von zwei Tabletten à 200mg mit jener bei der Gabe von einer Tablette à 400mg vergleichbar ist. Zu Recht macht das Institut denn auch nicht geltend, die geringfügigen Unterschiede im Hilfsstoffgehalt seien Ursache für die Mängel in der Linearität der Absorptionskinetik.

- 4.3.2 Die Studie K. _____ lag dem Institut bereits im Zeitpunkt der Zulassung des Referenzpräparates im Jahre 2001 vor und bildete Gegenstand des damaligen Verfahrens. Gleiches gilt auch für das Monopräparat (...), das 200mg (...) enthält und unter der Zulassungsnr. (...) auf die Z. _____ AG zugelassen ist. Diese Präparate wurden daher in Kenntnis der fragwürdigen Linearität im Bereich zwischen 200mg und 400mg mit Dosierungsempfehlungen zugelassen, die für viele Fälle die gleichzeitige Verabreichung von zwei Tabletten à 200mg vorsehen. In den genehmigten Fachinformationen wird festgehalten, das Verhältnis zwischen Dosis und $AUC_{0-\infty}$ nach Einzeldosen von 200mg bis 1200mg sei linear, ohne dass auf die Abweichungen von der Linearität im vor allem relevanten Bereich zwischen 200mg und 400mg hingewiesen wird.

Zu Recht macht die Beschwerdeführerin geltend, es sei davon auszugehen, dass das Institut bei der Zulassung des Referenzpräparates und von (...), die Linearität aufgrund der gleichen Daten, wie sie im vorliegenden Verfahren beigebracht wurden, als ausreichend angesehen

und insbesondere die Anwendung des Wirkstoffs (...) auch in einer Dosierung von 400mg zugelassen. Es ist offensichtlich widersprüchlich und mit dem Willkürverbot bzw. dem Rechtsgleichheitsgebot nicht zu vereinbaren, wenn das Institut im Zulassungsverfahren des Referenzpräparates bzw. von (...), von einer ausreichenden Linearität in den durch die Fachinformation empfohlenen Dosierungen ausging und nun im vorliegenden Verfahren – gestützt auf die gleichen Unterlagen – die bekannten Abweichungen von der Linearität zum Anlass nimmt, von der Beschwerdeführerin eine vergleichende Bioverfügbarkeitsstudie zu verlangen.

4.3.3 In seiner Vernehmlassung hält das Institut richtigerweise fest, dass behördlich genehmigte Aussagen aufgrund neuer Erkenntnisse jederzeit überprüft werden könnten. Zu beachten ist allerdings, dass sich die Zulassungsinhaberinnen auf die Entscheide der Zulassungsbehörden verlassen können müssen, und dass eine Neubeurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit zugelassener Arzneimittel aus verfassungsrechtlicher Sicht einzig dann zu rechtfertigen ist, wenn sich die rechtserheblichen Verhältnisse geändert haben. Es widerspräche dem Vertrauensgrundsatz, wenn die Zulassungsbehörde, ohne dass neue Tatsachen oder Erkenntnisse einen neuen Entscheid, resp. eine neue Würdigung von Beweismitteln rechtfertigten würden, die wissenschaftlichen Unterlagen jederzeit anders interpretieren könnte. In der Literatur wird im Zusammenhang mit der Rechtmässigkeit des Widerrufs einer Zulassung betont, dass während ihrer Gültigkeitsdauer ein Widerruf nur zulässig sei, wenn "die Zulassungsbehörde entweder die ursprüngliche Fehlerhaftigkeit ihres Zulassungsentscheides anerkennt oder neue wissenschaftliche Gesichtspunkte anführt, welche eine Neubeurteilung rechtfertigen" (FELIX UHLMANN, Der Risikobegriff im schweizerischen und europäischen Heilmittelrecht, in: Risiko und Recht, Festgabe zum Schweizerischen Juristentag 2004, Bern 2004, S. 528; vgl. dazu auch den Entscheid der REKO HM vom 31. Januar 2006 i.S. X AG [HM 05.102], E. 4.4.1 ff.). Dieser Grundsatz muss auch für die Beurteilung bereits gewürdiger Zulassungsdokumentationen im Zusammenhang mit der Zulassung eines Arzneimittels mit bekanntem Wirkstoff gelten. Daher gilt, dass zwar nachträglich Fehler bei der Beurteilung früher vorgelegter Unterlagen korrigiert werden dürfen, jedoch unter dem Vorbehalt, dass alle zugelassenen Medikamente gleich behandelt werden, ansonsten das Verhalten der Behörde als willkürlich bzw. rechtsungleich erscheint.

4.3.4 Das Institut führte im Laufe des Verfahrens nicht aus, weshalb es die bereits bekannten Unterlagen heute anders würdigt als im Zulassungsverfahren des Referenzpräparates und des Präparates (...). Es verwies einzig auf die Studie M._____, legte aber nicht dar, inwiefern diese Studie auf *neue* potentielle Risiken oder mangelnde Wirksamkeit infolge ungenügender Linearität der Absorptionskinetik hindeute.

In der Studie M._____ werden die pharmakokinetischen und -dynamischen Beziehungen von (Name Wirkstoff) untersucht – mit dem Ziel, die Behandlung bei chronischen (Name Krankheit)-Patienten zu optimieren. Sie bestätigt die sich bereits aus der Studie K._____ ergebende Erkenntnis, "that bioavailability declines with increasing doses of (...)" (S.

30). Spezielle Aussagen zur Linearität der Absorptionskinetik im Bereiche von 200mg bis 400mg werden aber nicht gemacht. Aufgrund der Ergebnisse der Studie M._____ ist nicht nachvollziehbar, weshalb das Institut die Resultate der Studie K._____ im vorliegenden Verfahren anders beurteilt als in den vorangegangenen Zulassungsverfahren für das Referenzpräparat und das Arzneimittel (...). Die bekannten Abweichungen in der Linearität scheinen typisch für den Wirkstoff (...) zu sein und sind nicht auf Unterschiede zwischen dem zu beurteilenden und dem Referenzpräparat zurückzuführen.

Das Institut hat nicht dargetan, dass der Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis heute eine Neubeurteilung der Linearität der Absorptionskinetik rechtfertigen würde. Ebenso wenig hat es seine ursprüngliche Beurteilung als fehlerhaft erkannt und die Zulassung aller (...) -Präparate, die mit einer Abgabeempfehlung von zweimal 200mg vertrieben werden, einer gruppenweisen Überprüfung unterzogen (Art. 16 Abs. 3 HMG).

- 4.3.5 Damit steht fest, dass der vom Institut vorgebrachte Verdacht, dass die beantragte Dosisstärke von 400mg im Rahmen der durch die Fachinformation vorgegebenen Dosierung – im Vergleich zur gleichzeitigen Abgabe von zweimal 200mg – zu einem erhöhten Sicherheitsrisiko oder zu mangelnder Wirksamkeit führen könnte, nicht ausreichend begründet ist. Das Institut ist bei der Bestimmung der im Rahmen des vereinfachten Zulassungsverfahrens beizubringenden Unterlagen widersprüchlich und damit willkürlich und rechtsungleich vorgegangen und hat von der Beschwerdeführerin zu Unrecht die Durchführung einer Bioverfügbarkeitsuntersuchung verlangt.

5. Die angefochtene Verfügung erweist sich aus diesen Gründen als rechtsfehlerhaft und ist aufzuheben.

Dies hat allerdings nicht ohne weiteres zur Folge, dass das zu beurteilende Arzneimittel zuzulassen wäre. Vielmehr ist festzuhalten, dass aus der Begründung der angefochtenen Verfügung nicht geschlossen werden kann, dass die vorgelegte Dokumentation – ohne Berücksichtigung der angeblich ungenügenden Linearität der Absorptionskinetik – eine (vereinfachte) Zulassung erlauben würde. Es sei insbesondere darauf hingewiesen, dass das Institut sich nicht einlässlich zu den präklinischen Unterlagen äusserte (S. 2 der Verfügung) und aus klinischer Sicht die Abweisung des Zulassungsgesuches zwar mit Linearitätsproblematik begründete, allerdings "abgesehen von der nicht vollständigen Dokumentation". Zur umfassenden Neuüberprüfung des Zulassungsgesuches samt Dokumentation ist das Institut als Fachbehörde wesentlich besser geeignet als das Bundesverwaltungsgericht, so dass sich eine Rückweisung der Sache an die Vorinstanz aufdrängt. Es wird auch Sache des Instituts sein zu prüfen, ob die in den Studien K._____ und M._____ festgestellte abnehmende Bioverfügbarkeit von (...) bei höherer Dosierung allenfalls eine gruppenweise Überprüfung der (...) -Präparate erforderlich macht, was eine rechtsgleiche und willkürfreie Berücksichtigung dieser

Erkenntnisse auch im Rahmen der Zulassung des zu beurteilenden Präparates ermöglichen würde.

Die Beschwerde ist daher nur teilweise – im Sinne des Eventualantrages – gutzuheissen und die Sache ist mit der Weisung, das vereinfachte Zulassungsverfahren fortzusetzen, an das Institut zurückzuweisen.

Unter diesen Umständen ist auf die weiteren Rügen der Beschwerdeführerin (insb. Verletzungen des rechtlichen Gehörs und von Art. 13 HMG) nicht weiter einzugehen.

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

- 6.1 Die Verfahrenskosten setzen sich aus der Gerichtsgebühr und den Auslagen zusammen und werden insgesamt, unter Berücksichtigung des Umfangs und der Schwierigkeit der Streitsache, der Art der Prozessführung, der finanziellen Lage der Parteien und den involvierten Vermögensinteressen auf Fr. 4'000.-- festgelegt (Art. 1, Art. 2 Abs. 1 und Art. 4 des Reglements über die Kosten und Entschädigungen vor dem Bundesverwaltungsgericht [VGKE], SR 173.320.2).

In der Regel sind die Verfahrenskosten der unterliegenden Partei aufzuerlegen (Art. 63 Abs. 1 VwVG). Da die Beschwerdeführerin im vorliegenden Verfahren im Wesentlichen obsiegt und eine Kostenaufgabe an die hauptsächlich unterliegende Vorinstanz ausgeschlossen ist (Art. 63 Abs. 2 VwVG), wird auf die Aufgabe der Verfahrenskosten verzichtet. Der von der Beschwerdeführerin bereits geleistete Kostenvorschuss in der Höhe von Fr. 3'500.-- ist dieser zurückzuerstatten.

- 6.2 Der obsiegenden Partei kann nach Massgabe ihres Erfolges von Amtes wegen oder auf Begehren eine Entschädigung für ihr erwachsene notwendige und verhältnismässig hohe Kosten zugesprochen werden (vgl. Art. 64 Abs. 1 VwVG und Art. 7 VGKE).

Im vorliegenden Verfahren ist der Beschwerdeführerin auf Grund ihres weitestgehenden Obsiegens eine angemessene Parteientschädigung zuzusprechen, die von der Vorinstanz zu bezahlen ist (Art. 64 Abs. 2 VwVG). Die Parteientschädigung umfasst die Kosten der Vertretung sowie allfällige weitere notwendige Auslagen der Partei (Art. 8 VGKE). Die Höhe der Entschädigung ist nach pflichtgemäsem Ermessen zu bestimmen, hat doch die Beschwerdeführerin keine Kostennote eingereicht (Art. 8 Abs. 1 der Verordnung vom 10. September 1969 über Kosten und Entschädigungen im Verwaltungsverfahren [Kostenverordnung], SR 172.041.0). Da sich die Beschwerdeführerin im Beschwerdeverfahren anwaltlich hat vertreten lassen und keine Kostennote eingereicht wurde, sind die Bestimmungen über die Anwaltskosten gemäss Art. 10 VGKE anzuwenden. Danach wird das Anwaltshonorar nach dem notwendigen Zeitaufwand des Vertreters oder der Vertreterin bemessen. Der Stundenansatz beträgt für Anwälte und Anwältinnen mindestens Fr. 200.-- und höchstens Fr. 400.--. In diesen Stundenansätzen ist die Mehrwertsteuer nicht enthalten. Bei

Streitigkeiten mit erheblichen Vermögensinteresse kann das Anwalts-honorar angemessen erhöht werden. Unter Berücksichtigung dieser Bestimmungen und des angezeigten, sich aus den Akten ergebenden Anwaltsaufwandes erachtet das Bundesverwaltungsgericht eine Parteientschädigung von insgesamt Fr. 4'500.-- (inklusive Mehrwertsteuer) für angemessen. Die Entschädigung ist von der Vorinstanz zu leisten (Art. 64 Abs. 2 VwVG).

Demnach erkennt das Bundesverwaltungsgericht:

1. Die Beschwerde wird **teilweise gutgeheissen**.

Die Verfügung des Schweizerischen Heilmittelinstituts vom 10. Mai 2006 wird aufgehoben.

Die Sache wird an das Schweizerische Heilmittelinstitut zurückgewiesen mit der Anweisung, das vereinfachte Zulassungsverfahren für das Arzneimittel (...), fortzusetzen.

Weitergehend wird die Beschwerde abgewiesen.

2. Es werden keine Verfahrenskosten erhoben.

Der von der Beschwerdeführerin geleistete Kostenvorschuss in der Höhe von Fr. 3'500.-- wird dieser nach Eintritt der Rechtskraft des vorliegenden Urteils zurückerstattet. Die Beschwerdeführerin wird aufgefordert, dem Bundesverwaltungsgericht die gewünschte Zahlungsstelle bekannt zu geben.

3. Das Schweizerische Heilmittelinstitut wird verpflichtet, der Beschwerdeführerin innert 30 Tagen ab Eintritt der Rechtskraft des vorliegenden Urteils eine Parteientschädigung in der Höhe von **Fr. 4'500.--** (inklusive Mehrwertsteuer) auszurichten.

4. Dieses Urteil wird eröffnet:

- der Beschwerdeführerin (als Gerichtsurkunde)
- der Vorinstanz (Ref-Nr. [...], als Gerichtsurkunde)
- dem Eidgenössischen Departement des Innern (als Gerichtsurkunde)

Der vorsitzende Richter:

Die Gerichtsschreiberin:

Stefan Mesmer

Ingrid Künzli

Rechtsmittelbelehrung

Dieses Urteil kann innert 30 Tagen ab Zustellung beim Schweizerischen Bundesgericht, 1000 Lausanne 14, angefochten werden (vgl. Art. 42, 48, 54, 100 des Bundesgesetzes vom 17. Juni 2005 über das Bundesgericht [BGG, SR 173.110]).

Versand am: