

Bundesgericht
Tribunal fédéral
Tribunale federale
Tribunal federal

2C 844/2018

Urteil vom 12. Juni 2020

II. öffentlich-rechtliche Abteilung

Besetzung
Bundesrichter Seiler, Präsident,
Bundesrichter Zünd,
Bundesrichterin Aubry Girardin,
Bundesrichter Donzallaz,
Bundesrichterin Hänni,
Gerichtsschreiberin Mayhall-Mannhart.

Verfahrensbeteiligte

A. _____ SA,
vertreten durch
Dr. Frank Scherrer, Rechtsanwalt, und/oder Dr. Marcel Boller, Rechtsanwalt,
Beschwerdeführerin,

gegen

Swissmedic, Schweizerisches Heilmittelinstitut,
Beschwerdegegnerin.

Gegenstand

Arzneimittel, Anpassung von Arzneimittelinformation,

Beschwerde gegen das Urteil des Bundesverwaltungsgerichts vom 24. Juli 2018
(C-5649/2015).

Sachverhalt:

A.

Die A. _____ SA stellt das Arzneimittel B. _____ (Zulassungsnummer xxx) her. Dieses Arzneimittel ist in der Schweiz seit dem 24. August 1966 zur Behandlung von Muskelspasmen bei schmerzhafter Erkrankung der Skelettmuskulatur, vor allem der Wirbelsäule und der stammnahen Gelenke, zugelassen. Mit Verfügung vom 23. April 2013 informierte Swissmedic Schweizerisches Heilmittelinstitut (nachfolgend: Swissmedic) die A. _____ SA insbesondere darüber, dass die bisher zugelassene Indikation für tolperisonhaltige Arzneimittel eingeschränkt werden müsse und vorgesehen sei, dass B. _____ künftig nur noch zur symptomatischen Behandlung der Spastizität nach einem Schlaganfall bei Erwachsenen eingesetzt werden dürfe. Auf Beschwerde der A. _____ SA hin hob das Bundesverwaltungsgericht die Verfügung vom 23. April 2013 wegen Verletzung des rechtlichen Gehörs (Art. 29 Abs. 2 BV) auf.

Mit Vorbescheid vom 29. Juli 2014 und, nach Gewährung des rechtlichen Gehörs, mit Verfügung vom 14. Juli 2015, ordnete Swissmedic gegenüber A. _____ SA an, aus Sicherheitsgründen werde das tolperisonhaltige Arzneimittel B. _____ (Zulassungsnummer xxx) nur noch zur Behandlung der Spastizität wegen zerebrospinalen Läsionen eingesetzt. Die Fachinformationen würden vorbehältlich der Berücksichtigung der Korrekturen genehmigt und müssten auf der Publikationsplattform von Swissmedic zur Verfügung gestellt werden. Darüber

hinaus stellte Swissmedic fest, dass die A._____ SA ihre Meldepflicht gemäss Art. 59 Abs. 2 des Bundesgesetzes vom 15. Dezember 2000 über Arzneimittel und Medizinprodukte (HMG; SR 812.21) dadurch verletzt habe, dass sie es seit Juli 2011 unterlassen habe, Swissmedic über das von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) aufgenommene Überprüfungsverfahren in Kenntnis zu setzen (Dispositivziffer 5).

B.

Mit Urteil vom 24. Juli 2018 hiess das Bundesverwaltungsgericht die von A._____ SA gegen die Verfügung vom 14. Juli 2015 erhobene Beschwerde teilweise gut, hob Dispositivziffer 5 (Meldepflichtverletzung) der angefochtenen Verfügung auf, und wies sie im Übrigen ab.

C.

Mit Beschwerde in öffentlich-rechtlichen Angelegenheiten vom 14. September 2018 an das Bundesgericht beantragt A._____ SA, das Urteil des Bundesverwaltungsgerichts vom 24. Juli 2018 sei aufzuheben, soweit darin die Beschwerde abgewiesen und die im vorinstanzlichen Verfahren angefochtene Verfügung von Swissmedic vom 14. Juli 2015 bestätigt worden sei. Dispositivziffer 1 der Verfügung von Swissmedic vom 14. Juli 2015 sei aufzuheben und durch die Formulierung zu ersetzen: "L'indication autorisée de B._____, comprimés pellicules (no d'AMM: xxx), contenant de la tolperison est désormais limitée à "spasmes musculaires, lors d'affections douloureuses d'origine musculo-squelettique, notamment de la colonne vertébrale et des articulations proximales (i) en thérapie de seconde ligne en association avec des agents anti-inflammatoires pour les patients chez lesquels les agents analgésiques/anti-inflammatoires n'ont apporté aucun soulagement ou un soulagement insuffisant, (ii) en tant que traitement alternatif pour les patients chez lesquels les agents anti-inflammatoires sont contre-indiqués. Traitement de patients présentant une spasticité liée à des lésions cérébrospinales." Des Weiteren beantragt die Beschwerdeführerin, die

Dispositivziffern 2 und 3 (einschliesslich die dieser Verfügung beigelegten Texte der Fach- und Patienteninformation), 4, 6 und 7 seien insofern anzupassen, als diese durch den Antrag 1b und 1c erforderlich würden. Dies betreffe insbesondere die Einfügung der unter Antrag 1c genannten Teilindikation "spasmes musculaires, lors d'affections douloureuses d'origine musculo-squelettique, notamment de la colonne vertébrale et des articulations proximales (i) en thérapie de seconde ligne en association avec des agents anti-inflammatoires pour les patients chez lesquels les agents analgésiques/anti-inflammatoires n'ont apporté aucun soulagement ou un soulagement insuffisant, (ii) en tant que traitement alternatif pour les patients chez lesquels les agents anti-inflammatoires sont contre-indiqués" in die Arzneimittelinformationstexte sowie die Neufestsetzung der Daten für die Publikation der Arzneimittelinformationstexte. Eventualiter beantragt die Beschwerdeführerin, das angefochtene Urteil sei aufzuheben, soweit die Beschwerde abgewiesen und die im vorinstanzlichen Verfahren angefochtene Verfügung von Swissmedic vom 14. Juli 2015 bestätigt worden sei, und es sei das Verfahren diesbezüglich zur neuen Beurteilung an die Vorinstanz, eventuell an die Swissmedic, zurückzuweisen.

Die Vorinstanz hat auf eine Vernehmlassung verzichtet. In ihrer Vernehmlassung schliesst Swissmedic auf vollumfängliche und kostenfällige Abweisung der Beschwerde. Die Beschwerdeführerin repliziert. Swissmedic reicht eine Duplik ein. Die Beschwerdeführerin verzichtet auf eine weitere Eingabe.

Das Bundesgericht hat die Sache am 12. Juni 2020 öffentlich beraten.

Erwägungen:

1.

1.1. Gegen Entscheide des Bundesverwaltungsgerichts auf dem Gebiet des Gesundheitsrechts steht die Beschwerde an das Bundesgericht offen (Art. 84 Abs. 1 HMG; Art. 82 lit. a, Art. 86 Abs. 1 lit. a, Art. 90 BGG).

1.2. Zur Beschwerde in öffentlich-rechtlichen Angelegenheiten ist berechtigt, wer vor der Vorinstanz am Verfahren teilgenommen hat, durch den angefochtenen Entscheid besonders berührt ist und ein schutzwürdiges Interesse an dessen Aufhebung oder Änderung hat (Art. 89 Abs. 1 BGG). Die Beschwerdeführerin, die am vorinstanzlichen Verfahren teilgenommen hat und mit ihren Anträgen unterlegen ist, ist zur Beschwerdeführung legitimiert (Art. 89 Abs. 1 BGG). Auf die frist- und formgerecht (Art. 100 Abs. 1, Art. 42 Abs. 1 BGG) einge-

reichte Eingabe ist insofern einzutreten, als sie sich gegen das angefochtene Urteil der Vorinstanz vom 24. Juli 2018 richtet und dessen Aufhebung und Abänderung beantragt. Der Antrag auf Aufhebung der durch das angefochtene Urteil ersetzten (Devolutiveffekt, BGE 134 II 142 E. 1.4 S. 144) Verfügung von Swissmedic vom 14. Juli 2015 und die Neuformulierung deren Dispositivziffer 1 kann, nach Treu und Glauben und unter Berücksichtigung der Beschwerdebeurteilung (Urteil 4A 688/2011 vom 17. April 2012 E. 2, nicht publ. in BGE 138 III 425), dahingehend verstanden werden, das angefochtene vorinstanzliche Urteil sei aufzuheben und durch die beantragte Formulierung zu ersetzen.

1.3. Das Bundesgericht prüft frei die richtige Anwendung von Bundesrecht (Art. 95 lit. a, Art. 106 Abs. 1 BGG). Die Verletzung von Grundrechten untersucht es in jedem Fall nur insoweit, als eine solche Rüge in der Beschwerde präzise vorgebracht und begründet worden ist (Art. 106 Abs. 2 BGG; BGE 139 I 229 E. 2.2 S. 232; 134 II 244 E. 2.2 S. 246). Es legt seinem Urteil den Sachverhalt zugrunde, den die Vorinstanz festgestellt hat (Art. 105 Abs. 1 BGG). Die Sachverhaltsfeststellung der Vorinstanz kann von Amtes wegen oder auf Rüge hin berichtigt oder ergänzt werden, wenn sie offensichtlich unrichtig ist oder auf einer Rechtsverletzung im Sinne von Art. 95 BGG beruht und wenn die Behebung des Mangels für den Ausgang des Verfahrens entscheidend sein kann (Art. 97 Abs. 1, Art. 105 Abs. 2 BGG).

1.4. Offensichtlich unrichtig festgestellt ist ein Sachverhalt, wenn er willkürliche Feststellungen beinhaltet (BGE 137 I 58 E. 4.1.2 S. 62); dieses Vorbringen unterliegt der qualifizierten Rügepflicht (Art. 97 Abs. 1 in Verbindung mit Art. 106 Abs. 2 BGG). Obwohl nicht ausdrücklich im Gesetz erwähnt, beruht auch eine unvollständige Sachverhaltsfeststellung auf einer Rechtsverletzung. Was rechtserheblich ist, bestimmt das materielle Recht; eine in Verkennung der Rechtserheblichkeit unvollständige Erstellung der für die rechtliche Beurteilung massgeblichen Tatsachen stellt demzufolge eine Verletzung materiellen Rechts dar (BGE 136 II 65 E. 1.4 S. 68, 134 V 53 E. 4.3 S. 62; LORENZ MEYER, Wege zum Bundesgericht - Übersicht und Stolpersteine, ZBJV 146/2010 S. 857).

2.

2.1. Die Vorinstanz hat im angefochtenen Urteil erwogen, bei der angefochtenen Verfügung von Swissmedic vom 14. Juli 2015 handle es sich nach übereinstimmender Ansicht der Parteien nicht um einen (negativen) Zulassungsentscheid nach Ablauf der Zulassungsdauer, sondern um eine Überprüfung und Anpassung der Zulassung aufgrund veränderter Verhältnisse während der Zulassungsdauer.

Swissmedic habe den abschliessenden Evaluationsbericht der EMA vom 21. Januar 2013, dem zu entnehmen sei, dass die Wirksamkeit der tolperisonhaltigen Arzneimittel nach heutigem Wissensstand nicht mehr in allen zugelassenen Indikationen nachgewiesen sei, zum Anlass genommen, ein Überprüfungsverfahren einzuleiten. Aufgrund dessen, dass die Wirksamkeit anlässlich der letzten Überprüfungen nicht thematisiert worden sei, sei davon auszugehen, dass diese von der EMA zusammengefassten Erkenntnisse in Bezug auf die Wirksamkeit als neu zu bezeichnen seien. Swissmedic habe die Schlussfolgerungen der EMA zu Recht zum Anlass genommen, um die tolperisonhaltigen Präparate in Bezug auf die Wirksamkeit zu untersuchen. Hinsichtlich des von der Beschwerdeführerin zu erbringenden Nachweises der Wirksamkeit hielt die Vorinstanz fest, die Beschwerdeführerin habe im Verfahren vor Swissmedic mehrere Studien eingereicht, insbesondere die Studien Rao et al. (2012), Ketenci et al. (2005), Bhattacharijya et al. (2012), Chernysheva et al. (2005) und Prabhoo et al. (2012). Nach Ansicht von Swissmedic hätte die randomisierte und nach den Regeln der Good Clinical Practice erstellte Studie Rao et al. noch am ehesten als verwertbar angesehen werden können; dieser Studie habe jedoch weder die Auswahl der verwendeten Wirksamkeitseindpunkte entnommen werden können noch sei deren Validität diskutiert worden. Da die Studie als open-label-Studie konzipiert worden sei, und somit jeweils sowohl der behandelnde Arzt wie auch die Teilnehmer darüber informiert gewesen seien, welche Präparate verwendet worden seien, sei den Ergebnissen nach Ansicht von Swissmedic nur eine eingeschränkte Aussagekraft zuzumessen. Überdies seien in der Studie keine konfundierenden Faktoren untersucht worden, sodass sich Swissmedic nicht im Klaren darüber habe sein können, ob allenfalls andere Ursachen für das Studienergebnis verantwortlich seien.

Zusammenfassend sei Swissmedic in Bezug auf die Studie Rao et al. zum Ergebnis gelangt, dass diese durchaus die Hypothese zu generieren vermöge, der Wirkstoff Tolperison entfalte in der Behandlung von Muskelspas-

men bei schmerzhaften Erkrankungen der Skelettmuskulatur, vor allem der Wirbelsäule und der stammnahen Gelenke, eine gewisse Wirksamkeit, aber der Studie komme aufgrund ihrer methodischen Schwächen dennoch kein Beweiswert zu.

Den übrigen Studien gestand Swissmedic ebensowenig Beweiswert zu: In der Studie Ketenci et al. sei nicht die Wirksamkeit von Tolperison, sondern diejenige der Wirkstoffe Thiocolchicosid und Tizanidin im Vergleich zu Placebo untersucht worden. Die Studie Bhattacharjya et al. sei weder verblindet noch randomisiert gewesen, weshalb deren Ergebnis höchstens unterstützend zu anderen Studien berücksichtigt werden könne. In Bezug auf die Studie Chernysheva et al. habe die Beschwerdeführerin selbst ausgeführt, diese könne nur ergänzend berücksichtigt werden.

Zur Rüge der Beschwerdeführerin, Swissmedic habe die Wirksamkeit des Arzneimittels B. _____ nur äusserst summarisch, nicht ergebnisoffen, durch blosses Abstellen auf den Evaluationsbericht der EMA und ohne eigene wissenschaftliche Wirksamkeitsbeurteilung überprüft, hielt die Vorinstanz fest, Swissmedic habe ausführlich dargelegt, weshalb die eingereichten Studien den Nachweis der Wirksamkeit des betreffenden Arzneimittels nicht hätten erbringen können. Hin sichtlich der fehlenden eigenen wissenschaftlichen Wirksamkeitsbeurteilung verliere die Beschwerdeführerin aus den Augen, dass nicht Swissmedic, sondern sie für deren Wirksamkeit beweisbelastet sei, und sei aufgrund der Beweislastverteilung nicht zu beanstanden, dass Swissmedic keine weiteren Abklärungen getroffen habe. Gründe dafür, von der Würdigung der Studien durch die fachlich kompetente Swissmedic abzuweichen, erblickte die Vorinstanz nicht, und kam zum Ergebnis, das Arzneimittel sei somit nur noch für die Indikation "traitement de patients présentant une spasticité liée à des lésions cérébrospinales" als wirksam zu betrachten.

2.2. Vor Bundesgericht führt die Beschwerdeführerin aus, Gegenstand ihrer Beschwerde bilde die von Swissmedic mit Verfügung vom 14. Juli 2015 angeordnete und von der Vorinstanz geschützte Änderung der Indikation von B. _____. Swissmedic wolle die Indikation auf "traitement de patients présentant une spasticité liée à des lésions cérébrospinales" (Indikation B) beschränken, während die Indikation A, um die es vorliegend gehe, die Behandlung von "spasmes musculaires, lors d'affection douloureuses d'origine musculo-scelettique, notamment de la colonne vertébrale et des articulations proximales" sei.

Bei B. _____ handle es sich um ein nicht-sedatives Muskelrelaxans mit dem Wirkstoff Tolperison, welches in der klinischen Praxis seit Jahrzehnten erprobt sei, insbesondere auch in der Indikation A. Die Vorinstanz sei in Verletzung von Art. 16 HMG davon ausgegangen, alleine der Umstand, dass ein Verfahren der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) in Bezug auf tolperisonhaltige Arzneimittel eröffnet und durchgeführt worden sei, als Anlass für ein Überprüfungsverfahren in der Schweiz genügen würde. In diesem Überprüfungsverfahren habe Swissmedic keine eigene Überprüfung der Wirksamkeit von B. _____ durchgeführt, sondern alleine auf den Evaluationsbericht der EMA abgestellt, dem zu entnehmen sei, dass die Wirksamkeit von tolperisonhaltigen Arzneimitteln in Bezug auf die Indikation A durch die darin erwähnten Studien nicht habe belegt werden können. Swissmedic habe über diese Studien gar nicht verfügt und diese hätten sich auch nicht in den Verfahrensakten befunden.

Dadurch, dass Swissmedic keine eigene Überprüfung der Wirksamkeit des Arzneimittels B. _____ durchgeführt und einfach auf eine Untersuchung einer ausländischen Arzneimittelbehörde abgestellt habe, habe Swissmedic den Sachverhalt ungenügend erstellt. Des Weiteren habe Swissmedic 2006/2007 das Arzneimittel B. _____ überprüft und das Nutzen-Risiko-Verhältnis beurteilt, weshalb nicht nachvollziehbar sei, weshalb sie jetzt behaupte, in jenem Verfahren sei die Wirksamkeit in keiner Weise thematisiert worden.

Swissmedic habe zudem bei der Würdigung, ob mit den zitierten Studien der Nachweis der Wirksamkeit des Arzneimittels habe erbracht werden können, keinen nachvollziehbaren Prüfungsmassstab angewandt und die Aktenführungspflicht verletzt. In Bezug auf die Studie Rao et al. (2012), welche die Wirksamkeit von Tolperison in Indikation A belege und von der EMA in ihrem Überprüfungsverfahren mangels Publikation noch nicht habe berücksichtigt werden können, habe Swissmedic einzig darauf verwiesen, dass diese nicht über ein randomisiertes, doppel-verblindetes Studiendesign verfügt habe, und übersehen, dass die Studie randomisiert gewesen sei.

Im Übrigen weist die Beschwerdeführerin auf die ICH Guideline Structure and Content of Clinical Study Reports, S. 9, hin, welche besagt, dass auf ein doppel-blindes Studiendesign verzichtet werden könne, wenn es im Hinblick auf die Vermeidung von Verzerrungen als unnötig eingestuft werde, was vorliegend der Fall gewesen sei. Aufgrund des Open-label-Charakters der Studie zu behaupten, die Studie beweise die Wirksamkeit von

Tolperison nicht, sei unhaltbar.

Die Kritik von Swissmedic an der Studie Rao et al. sei objektiv nicht nachvollziehbar und widerspreche internationalen Guidelines sowie dem Wirksamkeitsbegriff von Art. 10 HMG.

Auch die Ausführungen von Swissmedic zur Fachinformation Sirdalud MR seien nicht schlüssig und würden die Indikation B, nicht jedoch die Indikation A betreffen, um welche es vorliegend gehe. Der Einwand, die Beobachtungsdauer von einer Woche sei zu kurz, sei nicht nachvollziehbar, würde doch diese Untersuchungsdauer der Mehrzahl der wenigen publizierten Studien in dieser Indikation mit Muskelrelaxantien, insbesondere Tizanidin, entsprechen.

Der Nachweis der Wirksamkeit von Tolperison könne, entgegen der Ansicht der Vorinstanz, über die Studie Ketenci, in welcher gezeigt worden sei, dass Thiocolchicosid mindestens gleich wirksam sei wie Tizanidin (und auch wirksamer als Placebo), in Verbindung mit der Studie Rao et al., welche zeige, dass Tolperison wirksamer sei als Thiocolchicosid, erbracht werden. Dass die Indikationen bei den Einschlusskriterien der Studie Ketenci et al. mit Low back pain umschrieben wurde und akute Schmerzen im unteren Rücken intrinsisch mit schmerzhaften Muskelspasmen korrelieren würden, habe die Beschwerdeführerin im vorinstanzlichen Verfahren ausgeführt und belegt. Vergleichsstudien mit einem bekannten Wirkstoff seien eine allgemein anerkannte Methode für den Wirksamkeitsnachweis. Inwiefern ein solcher Nachweis über Vergleichsstudien unzulässig sein sollte, sei nicht erkennbar.

3.

3.1. Strittig ist die Reduktion der Zulassung des tolperisonhaltigen Arzneimittels auf die Indikation B (vgl. oben, E. 2.2). Die Zulassung soll unter dem Gesichtswinkel der Ätiologie reduziert werden: Während Indikation B erhöhte Toni resp. Spasmen umschreibt, die zerebrospinal, also von Nervenzellen verursacht werden, umschreibt Indikation A, die gestrichen werden soll, Spasmen muskulärer Herkunft.

3.2. Die Rechtsmittelinstanz überprüft das erstinstanzliche Verfahren vor Swissmedic in intertemporaler Hinsicht anhand der Vorschriften, welche Swissmedic anzuwenden hatte (BGE 138 I 1 E. 2.1 S. 3; Urteil 5A 330/2013 vom 24. September 2013 E. 2.2 in fine).

3.3. Von hier nicht betroffenen Ausnahmen abgesehen dürfen verwendungsfertige Arzneimittel nur in Verkehr gebracht werden, wenn sie durch Swissmedic zugelassen sind (Art. 9 Abs. 1 HMG). Die Zulassung setzt insbesondere den Nachweis voraus, dass das Arzneimittel qualitativ hochstehend, sicher und wirksam ist (a Art. 10 Abs. 1 lit. a HMG [AS 2001 2790]). Wie wirksam ein Medikament sein muss und welche Risiken und unerwünschten Nebenwirkungen einer Zulassung entgegen stehen, ist gesetzlich nicht geregelt (vgl. auch PETER HETTICH, Kooperative Risikovorsorge, 2014, S. 180). Der historische Gesetzgeber stellte sich auf den Standpunkt, dass die Vermeidung von Schäden zur sicheren Anwendung von Arzneimitteln gehöre, weshalb insbesondere bei der Zulassung das Nutzen-Risiko-Verhältnis zu prüfen sei (Botschaft vom 1. März 1999 zu einem Bundesgesetz über Arzneimittel und Medizinprodukte, BB1 1999 III 3484).

Die Wirkung eines Präparats ist eine tatsächliche Feststellung (Urteil 2A 526/2006 vom 6. März 2007 E. 6.2). Demgegenüber sind methodisch an die Wirkung gestellte Anforderungen und die Übereinstimmung der eingereichten Belege doch Rechtsfragen, auch wenn die Gerichte nicht in das technische Ermessen der Fachbehörde eingreifen (siehe unten, E. 5.6.1). Sind die gesetzlichen Voraussetzungen erfüllt, verfügt Swissmedic die Zulassung (Art. 16 Abs. 1 Satz 1 HMG), wobei die Zulassung mit Bedingungen und Auflagen verknüpft werden kann (Art. 16 Abs. 1 Satz 2 HMG). Die Zulassung wird für fünf Jahre erteilt (a Art. 16 Abs. 2 Satz 1 HMG [AS 2001 2790]).

3.4. Während der Zulassungsdauer kann Swissmedic von sich aus oder auf Gesuch hin den Zulassungsentscheid veränderten Verhältnissen anpassen oder widerrufen (a Art. 16 Abs. 2 Satz 2 HMG [AS 2001 2790]; inhaltlich unverändert [Botschaft zur Änderung des Heilmittelgesetzes vom 7. November 2012, BB1 2013 71] Art. 16c HMG, in Kraft seit 1. Januar 2019 [AS 2017 2754]). Die Anforderungen an die Sorgfaltspflicht (Art. 3 HMG) und damit für die Beurteilung der Zulässigkeit eines Arzneimittels, insbesondere für das Nutzen-Risiko-Verhältnis, ergeben sich aus dem aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik (Urteil 2A.287/2006 vom 22. Dezember 2006 E. 3.3), weshalb insbesondere neue klinische Studien über einen in einem Arzneimittel ent-

haltenen Wirkstoff die Verhältnisse ändern und Anlass für ein Überprüfungsverfahren im Sinne von a Art. 16 Abs. 2 Satz 2 HMG bieten können (Urteil 2A.287/2006 vom 22. Dezember 2006 E. 3.3.2). An den Nachweis veränderter Verhältnisse als Voraussetzung für die Einleitung eines spontanen Überprüfungsverfahrens durch Swissmedic sind angesichts dessen, dass dieses durch den Schutz der Patientensicherheit als besonders hohem Rechtsgut motiviert ist, keine allzu hohen Anforderungen zu stellen; als dafür ausreichend gelten auch Anhaltspunkte wie ernsthafte Indizien, die ihrerseits rechtserhebliche Tatsachen darstellen. Objektiv beweisbelastet (Art. 8 ZGB; vgl. zu dessen analoger Anwendbarkeit im öffentlich-rechtlichen Verfahrensrecht BGE 140 V 290 E. 4.2 S. 297 ff.; Urteil 2C 416/2013 vom 5. November 2013 E. 10.2.2, nicht publ. in BGE 140 I 68) für das Vorliegen veränderter Verhältnisse ist die Behörde (Urteil 2A.287/2006 vom 22. Dezember 2006 E. 3.2). Gemäss den Regeln über die objektive Beweislast hat somit die Behörde für die Voraussetzungen veränderter Verhältnisse im Sinne von a Art. 16 Abs. 2 Satz 2 HMG die negativen Folgen unbewiesen gebliebener Tatsachen zu tragen; praxismässig bedeutet dies nicht, dass die Behörden einen eigentlichen Negativbeweis betreffend muskuläre Indikation zu führen hätte.

3.5. Der Evaluationsbericht der EMA vom 21. Januar 2013 kommt zu dem Ergebnis, dass die Wirksamkeit von Tolperison für die hier strittige Indikation mit den von ihr überprüften Studien nicht nachgewiesen werden konnte. Bedenken weckt freilich, dass die Studien, auf welche sich die EMA stützt (Struck 2002 und 2004 sowie Hodinka 2001), der Swissmedic nicht zugänglich waren (angefochtener Entscheid, E. 5.1) und sie sich demzufolge nicht auf eigenständige Erkenntnisse abstützen vermag. Die Wahrnehmung des Akteneinsichts- und Beweisführungsrechts durch den von einer Verfügung Betroffenen setzt eine Aktenführungspflicht der Verwaltung voraus. Die Behörden haben alles in den Akten festzuhalten, was zur Sache gehört und entscheidungswesentlich sein kann (BGE 130 II 473 E. 4.1 S. 477; 124 V 372 E. 3b S. 375 f.). Dieser ursprünglich für das Strafverfahren entwickelte Grundsatz muss als Gehalt von Art. 29 Abs. 2 BV für sämtliche Verfahrensarten gelten (BGE 130 II 473 E. 4.1 S. 477; Urteil 5A.20/2003 vom 22. Januar 2004 E. 2.4.1 nicht publ. in BGE 130 II 169; ausführlich ANDREAS JÖRGER, Aktenführungspflicht und Modalitäten der Akteneinsichtnahme im Verwaltungsverfahren, Anwaltsrevue 2019 S. 479) und gilt im Verfahren vor Swissmedic gestützt auf Art. 26 ff. des Bundesgesetzes vom 20. Dezember 1968 über das Verwaltungsverfahren [VwVG; SR 172.021]. Der Evaluationsbericht der EMA enthält allerdings immerhin zusammenfassende Darstellungen der einzelnen Studien, und die Folgerung der EMA sind nachvollziehbar. Die Beschwerdeführerin ihrerseits stellt dies nicht in Abrede und beschränkt sich darauf geltend zu machen, Swissmedic habe keine eigenständige Prüfung vorgenommen; sie bestreitet demgegenüber nicht, dass die fraglichen Studien die Wirksamkeit bezogen auf die strittige Indikation nicht zu belegen vermögen. Unter diesen Umständen lagen für Swissmedic mit dem Evaluationsbericht der EMA ernsthafte und objektive Anhaltspunkte für die Eröffnung eines Überprüfungsverfahrens (a Art. 16 Abs. 2 Satz 2 HMG) vor (oben, E. 3.4).

4.

4.1. Wurde der geforderte Nachweis dafür erbracht, dass veränderte Verhältnisse vorliegen, ist ein Überprüfungsverfahren durchzuführen, in welchem die Untersuchungsmaxime (Art. 12 des Bundesgesetzes vom 20. Dezember 1968 über das Verwaltungsverfahren [VwVG; SR 172.021]) Anwendung findet (Urteile 2C 1153/2016 vom 29. Mai 2017 E. 2.3.4; 2A.669/2005, 2A.677/2005 vom 10. Mai 2006 E. 3.5.2). Entsprechend hat Swissmedic für die richtige und vollständige Abklärung des rechtserheblichen Sachverhaltes zu sorgen, wobei der Untersuchungsgrundsatz allerdings durch die Mitwirkungspflicht der Parteien relativiert wird (vgl. Art. 13 VwVG; vgl. dazu PATRICK KRAUSKOPF/ KATRIN EMMENEGGER/FABIO BABEY, Praxiskommentar VwVG, 2. Aufl. 2018, N. 4 f. zu Art. 13 VwVG; CHRISTIAN MEYER, Die Mitwirkungsmaxime im Verwaltungsverfahren des Bundes, Diss. Luzern 2019, S. 30 ff.). Für die Zulassung von Heilmitteln ist freilich beachtlich, dass der Gesuchsteller zunächst klinische Studien beizubringen hat (nachfolgend E. 4.2). Die Untersuchungspflicht der Behörde bezieht sich entsprechend darauf, die Schlüssigkeit dieser Studien zu überprüfen.

4.2. Der auch in einem Überprüfungsverfahren (vgl. dazu oben, E. 4.1) geforderte Nachweis der Zulassungsvoraussetzung (a Art. 10 Abs. 1 lit. a HMG) der Wirksamkeit des Arzneimittels (Art. 9 Abs. 1 HMG) wird insbesondere durch klinische Prüfungen erbracht (THOMAS GÄCHTER/BERNHARD RÜTSCHKE, Gesundheitsrecht, 4. Aufl. 2018, S. 230). Die durchgeführten klinischen Prüfungen sind zu belegen (vgl. zur Doku-

mentation unten, E. 4.4). In der Lehre wird ein klinischer Versuch mit Heilmitteln als jegliche Forschung am Menschen zur systematischen Überprüfung der Sicherheit, der Wirksamkeit oder weiterer Eigenschaften eines Arzneimittels oder eines Medizinprodukts bezeichnet (JUANA VASELLA, Das heilmittelrechtliche Vorteilsverbot - Korruptionsbekämpfung im Gesundheitswesen, Diss. Zürich 2016, S. 45, mit zahlreichen Hinweisen). Untersucht werden soll, wie ein Arzneimittel im Organismus wirkt (GÄCHTER/RÜTSCHKE, a.a.O., S. 230). Die für die Zulassung eines Arzneimittels durchgeführten klinischen Versuche werden in drei Phasen unterteilt. In der Phase I wird ein Wirkstoff zum ersten Mal an einer Gruppe gesunder Personen getestet, wobei der Versuch in dieser Phase die Verträglichkeit und die Prozesse, denen der Wirkstoff im Körper unterliegt, eruieren soll (GÄCHTER/RÜTSCHKE, a.a.O., S. 231; VASELLA, a.a.O., S. 45 f.). In der Phase II wird der Wirkstoff an Patienten getestet, die an der entsprechenden Krankheit leiden, und der Dosierungsbereich untersucht (GÄCHTER/RÜTSCHKE, a.a.O., S. 231; VASELLA, a.a.O., S. 46). In der Phase III wird der Wirkstoff an einer grösseren Patientengruppe getestet. Der Wirkstoff wird meist an zufällig ausgewählte Personen der Gruppe verabreicht, und gleichzeitig wird einer Kontrollgruppe ein Placebo verteilt (randomisierte Studie), ohne dass die betreffenden Personen oder die Prüfpersonen über die betreffenden Informationen verfügen würden (Doppel-blind-Studie) (GÄCHTER/RÜTSCHKE, a.a.O., S. 231).

4.3. Die rechtlichen Anforderungen an die Organisation, Durchführung und Aufzeichnung der pharmakologischen und toxikologischen Prüfungen und das Kontrollverfahren werden vom Bundesrat festgesetzt, wobei international anerkannte Richtlinien und Normen zu berücksichtigen sind (a Art. 11 Abs. 5 lit. a HMG [AS 2001 2790]). Gemäss Art. 5 Abs. 1 der Verordnung vom 20. September 2013 über klinische Versuche in der Humanforschung (KlinV; SR 810.305; in der ursprünglichen, am 1. Januar 2002 in Kraft getretenen Fassung [AS 2001 3437]) müssen klinische Versuche betreffend Arzneimittel nach den Regeln der Guten Klinischen Praxis gemäss Anhang 1 Ziffer 2 durchgeführt werden.

Gemäss diesem Anhang 1 Ziffer 2 waren als Regeln der Guten Klinischen Praxis bei klinischen Versuchen mit Arzneimitteln und Transplantatprodukten die Leitlinie der Guten Klinischen Praxis der Internationalen Harmonisierungskonferenz (The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use) in der Fassung vom 10. Juni 1996 (ICH-Leitlinie) anwendbar. Heute verweist Ziff. 2 des Anhangs 1 zur KlinV auf die Fassung der ICH-Leitlinie vom 9. November 2016.

4.4. Die Anforderungen an die Dokumentation für die Zulassung eines Arzneimittels der Humanmedizin sind insbesondere in a Art. 11 HMG und in den a Art. 3 ff. AMZV enthalten. Die Dokumentation über die pharmakologischen (Abklärungen über die Wirkung eines Wirkstoffes im Organismus in der präklinischen Phase, so GÄCHTER/RÜTSCHKE, a.a.O., S. 230) und toxikologischen (Abklärungen über die Verträglichkeit des getesteten Wirkstoffes durch den Organismus sowie dessen Risiken und Nebenwirkungen in der präklinischen Phase, so GÄCHTER/RÜTSCHKE, a.a.O., S. 230) Prüfungen muss gemäss a Art. 4 AMZV belegen, dass die Untersuchung am Tier oder, wo sinnvoll, an validierten Alternativmodellen im Rahmen der anwendbaren Vorschriften und Empfehlungen (Abs. 1 lit. a) sowie nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft (Abs. 1 lit. b) geplant und durchgeführt worden sind sowie Angaben und Unterlagen zu Pharmakodynamik, Pharmakokinetik, Toxikologie und Ökotoxizität (Abs. 2) enthalten, wobei Swissmedic zusätzliche Unterlagen und Auskünfte verlangen kann (Abs. 3).

Gemäss Art. 5 AMZV muss die Dokumentation über die klinischen Prüfungen unverändert insbesondere belegen, dass die Untersuchungen am Menschen nach den anerkannten Regeln der Guten Praxis der klinischen Versuche (oben, E. 4.3) durchgeführt worden sind (Abs. 1 lit. a) sowie die prophylaktische oder die therapeutische Wirkung, die klinische Verträglichkeit, den Wirkungscharakter sowie die unerwünschten Arzneimittelwirkungen des Humanarzneimittels nachweisen (Abs. 1 lit. b). Des Weiteren muss die Dokumentation über die klinischen Prüfungen Angaben und Unterlagen über die klinische Pharmakologie (Abs. 2 lit. a) sowie die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Interaktionen (Abs. 2 lit. b) enthalten. Swissmedic kann zusätzliche Unterlagen und Auskünfte verlangen (Abs. 3).

5.

5.1. Die Beschwerdeführerin macht einerseits geltend, Swissmedic habe unkritisch einfach auf den Bericht der Europäischen Arzneimittelagentur abgestellt, ohne die von ihr eingereichten Studien einlässlich und ei-

genständig zu würdigen, und andererseits, das Bundesverwaltungsgericht habe nur pauschal unter Verweis auf Swissmedic festgehalten, dass die von Swissmedic angegebenen Gründe für den fehlenden Nachweis der Wirksamkeit nachvollziehbar seien. Eine Auseinandersetzung mit den konkret erhobenen Einwänden fehle vollständig.

5.2. Der aus Art. 29 Abs. 2 BV abgeleitete Anspruch auf rechtliches Gehör gibt dem Betroffenen als persönlichkeitsbezogenes Mitwirkungsrecht das Recht, sich vor Erlass eines in seine Rechtsstellung eingreifenden Entscheides zu äussern, erhebliche Beweise beizubringen, Einsicht in die Akten zu nehmen, mit erheblichen Beweisunterlagen gehört zu werden und an der Erhebung wesentlicher Beweise entweder mitzuwirken oder sich zumindest zum Beweisergebnis zu äussern, wenn dieses geeignet ist, den Entscheid zu beeinflussen. Dem Mitwirkungsrecht entspricht die Pflicht der Behörde, die Argumente und Verfahrensanträge der Partei entgegenzunehmen und zu prüfen sowie die rechtzeitig und formrichtig angebotenen Beweismittel abzunehmen, es sei denn, diese beträfen eine nicht erhebliche Tatsache oder seien offensichtlich untauglich, über die streitige Tatsache Beweis zu erbringen (BGE 139 II 7 E. 4.3 S. 13; 124 I 241 E. 2 S. 242).

5.3. Die Beschwerdeführerin hatte in der im vorinstanzlichen Verfahren erhobenen Beschwerde unter Bezug auf von ihr als Beweis für die Wirksamkeit des Arzneimittels eingereichten Studien geltend gemacht,

- der bei fast allen Studien erhobene Vorwurf einer "zu kurzen Beobachtungsdauer" sei aus wissenschaftlicher Sicht nicht haltbar. Zwar möge eine Beobachtungsdauer von einer Woche als relativ kurz erscheinen, dies entspreche aber einer Mehrzahl der wenigen publizierten klinischen Studien in dieser Indikation mit Muskelrelaxantien;

- bei der Studie Rao et al. (2012) handle es sich um eine qualitativ hochstehende, aktuelle, multizentrische randomisierte klinische Vergleichsstudie, welche nach Good Clinical Praxis durchgeführt worden sei. Die Studie belege, dass Tolperison eine mit dem hinsichtlich seiner Wirksamkeit nicht umstrittenen Arzneimittel Thiocolchicosid zumindest vergleichbare Wirksamkeit bezüglich der klinischen Endpunkte Schmerz, Finger-Boden-Abstand, Schober-Test und Lasèguesches Zeichen aufweise. Die Kritik an der kurzen Beobachtungsdauer sei ungerechtfertigt. Entgegen der nicht weiter begründeten Auffassung von Swissmedic seien die Resultate nicht teilweise statistisch nicht signifikant, sondern würden zeigen, dass Tolperison nicht schlechter wirke als Thiocolchicosid. Die Kritik von Swissmedic, die Ergebnisse seien hinsichtlich Wirksamkeit als Muskelrelaxans wenig schlüssig, treffe nicht zu. Die Studie würde die Wirksamkeit von Tolperison in der vorliegend strittigen Indikation beweisen;

- die Studie Ketenci et al. (2005) untersuche, unter der Annahme, dass Tolperison Thiocolchicosid hinsichtlich Wirksamkeit nicht unterlegen sei, die Wirksamkeit von Thiocolchicosid als aktivem Referenzpräparat. Swissmedic bemängle an dieser Studie die ungenügend umschriebene Patientenpopulation, Studienkonzeption und Behandlung und bezweifle die Validität der Resultate hinsichtlich Wirksamkeit. Dem sei entgegenzuhalten, dass es sich um eine dreiarmige, doppelblinde Studie handle, deren Hauptkriterium der Wirksamkeitsbestimmung (im Sinne eines klinischen Endpunktes) der Schmerz sei. Die Resultate würden eine statistisch sehr signifikante und klinisch bedeutsame Überlegenheit insbesondere des Wirkstoffes Thiocolchicosid im Vergleich zu Placebo zeigen. Die Studie würde belegen, dass Thiocolchicosid ein wirksames und wenig sedatives Muskelrelaxans sei, und werde vorliegend als aktives Referenzpräparat zu dem ebenfalls als wenig sedativ bekannten Wirkstoff Tolperison verwendet;

- die Studie Bhattachariya et al. (2012) sei zwar, wie Swissmedic kritisiere, tatsächlich weder verblindet noch randomisiert. Die Behauptung, die Resultate seien hinsichtlich Wirksamkeit deshalb subjektiv und hätten keinen Beweiswert würde jedoch fehlgehen. Es handle sich um eine zweiarmige Studie mit 242 Personen, die einen direkten Vergleich zwischen einem Wirkstoff alleine und einer Kombination dieses Wirkstoffes mit Tolperison erlaube. Die Behandlungsdauer habe vierzehn Tage betragen. Der primäre Endpunkt für die Untersuchung der Wirksamkeit sei die Schmerzintensität auf einer VAS, einem validen und gängigen Messinstrument. Die Studie belege eine signifikant bessere Schmerzreduktion in derjenigen Gruppe, welche zusätzlich Tolperison erhalten habe. Die Kritik von Swissmedic an dieser Studie sei derart kurz und unklar, dass schwierig zu verstehen sei, was aus ihrer Sicht mit der Studie nicht in Ordnung sei. Die Studie zeige, dass Tolperison in der beantragten Indikation wirksam und sicher sei und ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis aufweise;

- die Studie Chernysheva et al. (2005) habe lediglich unterstützenden Charakter. Klar fehl gehe die Kritik von Swissmedic, zehn Tage seien ein zu kurzer Beobachtungszeitraum. Die Studie zeige eine hohe Wirksamkeit

von Tolperison, insbesondere als Kombinationstherapie für Patienten mit chronischen Schmerzen im unteren Rückenbereich, eine tiefe Zahl unerwünschter Wirkungen und eine hohe Verträglichkeit. Zusammenfassend zeige die Studie, dass B._____ bei schmerzhafter Erkrankung der Skelettmuskulatur wirksam sei und unterstütze die Beibehaltung der strittigen Indikation mindestens als Second-Line-Therapie oder alternativ zu Entzündungshemmern;

- auch die Kritik an der Studie Prabho et al. (2011) gehe fehl. Die Studie sei 2011 erstellt worden und untersuche 920 Patienten. Die Studie habe zum Ziel gehabt, in der realen klinischen Praxis Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Tolperison bei schmerzhaften Muskelspasmen zu erheben. Entsprechend sei die Studie nicht verblindet und habe nur unterstützenden Charakter. Die pauschale Kritik von Swissmedic an der heterogenen Patientenpopulation sei unverständlich. Die Studie basiere auf dem Endpunkt Schmerz, was ein übliches Instrument sei. Die Studie zeige, dass Tolperison eine sichere, wirksame und nicht-sedative Alternative bei der Linderung akuter schmerzhafter Spasmen im Zusammenhang mit degenerativen Erkrankungen oder Entzündungen des musculoskeletalen Systems sei;

- Swissmedic habe die von der Beschwerdeführerin im vorinstanzlichen Verfahren eingereichte Studie Struck et al. (1998) schlicht übersehen oder unterschlagen. Es handle sich um eine Vergleichsstudie zwischen Tolperison und einem aktiven Vergleichspräparat, das in Deutschland und anderen europäischen Ländern als Muskelrelaxans zugelassener Wirkstoff sei. Das Studienprotokoll habe eine dreiwöchige Behandlungsdauer vorgesehen. Deshalb könne sie als eigentliche "Nicht-Unterlegenheitsstudie" gelten, auch wenn die heute für solche Studien verwendeten statistischen Methoden noch nicht ganz angewandt worden seien. Der primäre Endpunkt sei der vom Patienten empfundene Schmerz. Erfasst worden sei auch die aktuelle Intensität von Muskelverspannungen und Bewegungseinschränkungen sowie der Schober-Index. Das Ergebnis zeige, dass die beiden Wirkstoffe gleich wirksam seien. Entsprechend belege auch die Studie Struck et al. (1998), dass Tolperison ein wirksames Muskelrelaxans sei;

- Des Weiteren habe die Beschwerdeführerin diverse Guidelines und Reviews zum Einsatz von Muskelrelaxanten in der umstrittenen Indikationen in das vorinstanzliche Verfahren eingebracht (Beschwerde vom 14. September 2015 an die Vorinstanz, S. 35 f.).

5.4. Das Bundesverwaltungsgericht begnügt sich damit, in E. 5.1 des angefochtenen Urteils die Beurteilung der Studien durch Swissmedic in indirekter Rede wiederzugeben. Sie habe die eingereichten Studien, insbesondere Rao (2012), Ketenci (2005), Bhattachariya (2012), Chernysheva (2005) und Prabho (2012) geprüft. Die Studie Rao vermöge zwar durchaus die Hypothese einer gewissen Wirksamkeit zu begründen, weise aber methodische Mängel auf. Die Studie Ketenci untersuche nicht die Wirksamkeit von Tolperison, sondern die Wirksamkeit von Thiocolchicosid und Tizanidin im Vergleich zu Placebo. Die Studie Bhattachariya sei weder verblindet noch randomisiert gewesen. In Bezug auf die Studie Chernysheva anerkenne die Beschwerdeführerin selber ihren bloss unterstützenden Charakter und bei der Studie Prabho handle es sich um eine offene, nicht vergleichbare Phase-IV-Studie, die nicht verblindet gewesen sei.

Zu den Vorbringen der Beschwerdeführerin gegen diese Würdigung der Studien durch Swissmedic führt das Bundesverwaltungsgericht wörtlich folgendes aus:

"Die Vorinstanz hat ausführlich dargelegt, weshalb aus ihrer Sicht (Hervorhebung Bundesgericht) die vorliegenden Studien den Nachweis der Wirksamkeit nicht zu erbringen vermögen. Sie hat die Beschwerdeführerin bereits im Rahmen des Vorbescheids vom 29. Juli 2014 darauf hingewiesen, dass mit den von der Beschwerdeführerin vorgelegten Studien der Nachweis der Wirksamkeit nicht erbracht werden könne. Die Beschwerdeführerin kritisiert die Vorinstanz ferner dahingehend, dass diese keine eigene wissenschaftliche Wirksamkeitsbeurteilung vorgenommen habe. Die Beschwerdeführerin verliert bei ihrer Argumentation dabei aus den Augen, dass nicht die Vorinstanz, sondern sie als Zulassungsinhaberin für die Wirksamkeit beweispflichtig ist, nachdem die Rechtmässigkeit der Eröffnung eines Überprüfungsverfahrens zu bejahen war. Es obliegt somit der Beschwerdeführerin, der Vorinstanz die nötigen Unterlagen zu liefern, um sie von der Wirksamkeit zu überzeugen. Die Vorinstanz hat die von der Beschwerdeführerin eingereichten Unterlagen geprüft und diskutiert. Die Beschwerdeführerin hat mit den vorhandenen Studien - aus den von der Vorinstanz aufgeführten, nachvollziehbaren Gründen - den Nachweis der Wirksamkeit in der strittigen Indikation nicht erbringen können."

5.5. Die Begründung des Bundesverwaltungsgerichts reduziert sich darauf festzuhalten, Swissmedic habe die eingereichten Studien geprüft, aus Sicht von Swissmedic (sic) erbrächten die Studien den Nachweis der Wirksamkeit nicht. Als eigenen Begründungsbeitrag ergänzt das Bundesverwaltungsgericht zwischen zwei Gedankenstrichen, dass die Gründe nachvollziehbar seien, aus denen Swissmedic zum Schluss gelangt sei, dass der Nachweis der Wirksamkeit nicht erbracht sei.

Mit den Einwänden der Beschwerdeführerin zu den einzelnen Studien setzt sich das Bundesverwaltungsgericht jedoch nicht auseinander. Der Verweis auf die Sichtweise der Vorinstanz, ohne Erörterung dessen, was die Beschwerdeführerin dagegen vorträgt, und ohne Auseinandersetzung mit den Studien, ist keine hinreichende Urteilsbegründung. Damit verletzt das Bundesverwaltungsgericht seine Begründungspflicht.

5.6. Zugleich unterschreitet das Bundesverwaltungsgericht seine Kognition, wenn es ausschliesslich auf die Würdigung durch Swissmedic verweist.

5.6.1. In der Rechtsprechung ist wohl anerkannt, dass ein Gericht bei der Auslegung und Anwendung unbestimmter Rechtsbegriffe sich ungeachtet der grundsätzlich eingeschränkten Rechtskontrollbefugnis (Art. 49 lit. a VwVG) in ausgesprochenen Fachfragen eine gewisse Zurückhaltung üben und der Fachbehörde einen gewissen Beurteilungsspielraum belassen soll, falls die für den Entscheid wesentlichen Gesichtspunkte geprüft und die erforderlichen Abklärungen sorgfältig und umfassend durchgeführt worden sind (BGE 136 I 184 E. 2.2.1 S. 188 f.; 131 II 680 E. 2.3.2 S. 683 f.). Im Bereich des Heilmittelrechts sind die Voraussetzungen für die Erteilung einer Zulassung von Heilmitteln - hochstehende Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit - mit unbestimmten Gesetzesbegriffen umschrieben. Wie wirksam ein Arzneimittel tatsächlich sein muss und welche Risiken und unerwünschten Nebenwirkungen eine Zulassung ausschliessen, ist von Swissmedic durch eine wertende Konkretisierung dieser unbestimmten Gesetzesbegriffe näher zu präzisieren (Urteile 2C 769/2015 vom 25. Mai 2016 E. 2.2). Bei dieser wertenden Konkretisierung kommt Swissmedic als einem unabhängigen Fachgremium mit besonderer Fachkompetenz ein auch vom Bundesverwaltungsgericht zu respektierender Beurteilungsspielraum ("technisches Ermessen") zu.

5.6.2. Das kann aber nicht bedeuten, dass sich das Gericht mit den Einwänden des Beschwerdeführers überhaupt nicht auseinandersetzen müsste. Die Übereinstimmung der Belege für den Nachweis der therapeutischen Wirkung mit den methodisch an sie gestellten Anforderungen (oben, E. 4.3, 4.4) stellt jedenfalls eine frei zu überprüfende Rechtsfrage dar, welche das Bundesverwaltungsgericht nicht Swissmedic überlassen darf.

5.6.3. So hätte sich das Bundesverwaltungsgericht unter anderem bezüglich der Studie Rao, welche nach den Regeln der Good Clinical Practice, allerdings nicht doppelblind durchgeführt wurde, sich damit auseinandersetzen müssen, ob hierfür hinreichende Gründe bestanden. Denn die Beschwerdeführerin beruft sich bezüglich der Methodik auf die ICH-Leitlinie, welche festhält: "if blinding was considered unnecessary to reduce bias for some or all of the observations, this should be explained", und macht geltend, eine Doppelverblindung sei nicht nötig gewesen, weil diese Studie die Wirksamkeit von Tolperison und Thiocolchicosid vergleiche, weshalb ausgeschlossen werden könne, dass der für Tolperison gemessene Effekt vollständig auf Verzerrungen (Bias) und dem Placeboeffekt beruhe (Replik an das Bundesverwaltungsgericht, Rz. 58; vgl. auch Beschwerde an das Bundesgericht, Rz. 73).

5.7. Damit ergibt sich, dass das Bundesverwaltungsgericht sein Urteil in den entscheidenden Fragen, ob mit den Studien die Wirksamkeit nachgewiesen sei, nicht begründet und/oder seine ihm zukommende Kognition unterschritten hat, weshalb das angefochtene Urteil aufzuheben und die Sache an die Vorinstanz zurückzuweisen ist.

6.

Bei diesem Verfahrensausgang ist die Beschwerdeführerin als vollständig obsiegend anzusehen (BGE 141 V 281 E. 11.1 S. 312), weshalb keine Gerichtskosten zu erheben sind (Art. 66 Abs. 1 und Abs. 4 BGG). Swissmedic als eine öffentlich-rechtliche Anstalt mit eigener Rechtspersönlichkeit (Art. 68 Abs. 2 HMG) hat der Beschwerdeführerin eine Parteientschädigung auszurichten (Art. 68 Abs. 1 und Abs. 2 BGG). Die Vorinstanz wird die Kosten- und Entschädigungsfolgen des vorinstanzlichen Verfahrens neu verlegen (Art. 67, Art. 68 Abs.

5 BGG).

Demnach erkennt das Bundesgericht:

1.

Die Beschwerde in öffentlich-rechtlichen Angelegenheiten wird gutgeheissen, soweit darauf eingetreten wird. Das Urteil des Bundesverwaltungsgerichts vom 24. Juli 2018 wird aufgehoben. Die Sache wird zu neuem Entscheid im Sinne der Erwägungen an das Bundesverwaltungsgericht zurückgewiesen.

2.

Für das bundesgerichtliche Verfahren werden keine Gerichtskosten erhoben.

3.

Das Schweizerische Heilmittelinstitut Swissmedic hat der Beschwerdeführerin für das bundesgerichtliche Verfahren eine Parteientschädigung von Fr. 6'000.– auszurichten.

4.

Dieses Urteil wird den Parteien, dem Bundesverwaltungsgericht und dem Eidgenössischen Departement des Innern EDI schriftlich mitgeteilt.

Lausanne, 12. Juni 2020

Im Namen der II. öffentlich-rechtlichen Abteilung
des Schweizerischen Bundesgerichts

Der Präsident: Seiler

Die Gerichtsschreiberin: Mayhall-Mannhart