



Abteilung III
C-2790/2010

Urteil vom 23. Februar 2012

Besetzung

Richterin Franziska Schneider (Vorsitz),
Richter Daniel Stufetti, Richterin Elena Avenati-Carpani,
Gerichtsschreiberin Susanne Genner.

Parteien

X. _____ AG,
Beschwerdeführerin,

gegen

Swissmedic Schweizerisches Heilmittelinstitut,
Vorinstanz.

Gegenstand

Sistierung der provisorischen Zulassung für Z. _____,
Tabletten.

Sachverhalt:**A.**

Die Pharmaunternehmung X._____ AG war seit 1989 Inhaberin der Zulassung für das Arzneimittel Z._____, Tabletten (Zulassungsnummer [...]). Wegen des bevorstehenden Ablaufs der Zulassung am 30. März 2009 beantragte die X._____ AG mit Gesuch vom 2. September 2008 (act. 25-41) eine Verlängerung der Zulassung beim Schweizerischen Heilmittelinstitut Swissmedic (nachfolgend: Swissmedic).

B.

Mit Schreiben vom 11. Februar 2009 (act. 43) teilte Swissmedic der X._____ AG mit, die im Formular "Volldeklaration" vom 2. September 2008 deklarierte Zusammensetzung des Präparats entspreche nicht der im Formular "Anmeldung zur Registrierung" vom 23. Januar 1989 angegebenen Zusammensetzung. Die X._____ AG werde gebeten, diese Diskrepanz zu klären. Sollte die X._____ AG beabsichtigen, die Zusammensetzung des Präparats zu ändern, müsste sie vor dem Inverkehrbringen der neuen Zusammensetzung ein formal korrektes Gesuch um Änderung der Zusammensetzung stellen. Erst nach erfolgter Genehmigung der Änderung könne die neue Zusammensetzung implementiert werden. Die Antwort der X._____ AG samt den vollständigen Unterlagen werde bis zum 25. Februar 2009 erwartet.

C.

Die X._____ AG nahm mit Schreiben vom 27. Februar 2009 (act. 51-53) folgendermassen Stellung:

Die aktuelle Volldeklaration gebe die korrekte Zusammensetzung des zur Zeit produzierten Präparats wieder. Anstelle von Calciumarachinat werde Magnesiumstearat eingesetzt. Die Substitution von Calciumarachinat sei aufgrund von Beschaffungsschwierigkeiten nach 1993 erfolgt. Der Einsatz der gleichen Menge Magnesiumstearat habe weiterhin zu einem spezifikationskonformen Produkt geführt. In den Unterlagen der X._____ AG fehle die Evidenz, dass Swissmedic diese Änderung mitgeteilt worden sei.

Die Menge mikrokristalliner Cellulose sei im Formular vom 23. Januar 1989 nicht korrekt angegeben. Dabei müsse es sich um einen Berechnungsfehler handeln.

Damit das Dossier wieder im Einklang mit den tatsächlichen Verhältnissen stehe, sende die X._____ AG die angepassten Dokumente "Part II A Zusammensetzung Fertigprodukt" und "Part II B Herstellungsvorschrift". Nachdem inzwischen mehr als 10 Jahre vergangen seien, scheine der X._____ AG ein formelles Gesuch nicht mehr der richtige Weg zu sein, um die erwähnte Änderung anzuzeigen. Swissmedic möge daher die Beurteilung aufgrund der vorliegenden Korrespondenz vornehmen, damit die Prüfung des Gesuchs um Verlängerung der Zulassung fortgesetzt werden könne.

D.

Mit Zwischenverfügung vom 13. März 2009 (act. 55-57) verlängerte Swissmedic die Zulassung des Präparats Z._____, Tabletten provisorisch bis zum Abschluss des Verfahrens um Verlängerung der Zulassung.

E.

Mit Vorbescheid vom 1. Mai 2009 (act. 59-69) teilte Swissmedic der X._____ AG mit, es werde ein Überprüfungsverfahren nach Art. 16 Abs. 2 des Heilmittelgesetzes vom 15. Dezember 2000 (HMG, SR 812.21) und Art. 58 HMG eröffnet. Die X._____ AG erhielt Gelegenheit, innert Frist zu den vorgesehenen Massnahmen zur Wahrung der Arzneimittelsicherheit schriftlich Stellung zu nehmen.

Auf den Vorbescheid vom 1. Mai 2009 reagierte die X._____ AG nicht.

F.

Mit Zwischenverfügung vom 17. Juni 2009 (act. 71-81) verpflichtete Swissmedic die X._____ AG, bis zum 31. Dezember ein Gesuch für die Hilfsstoffänderung und ein Gesuch um Änderung des Herstellungsverfahrens mit Gegenüberstellung der seit 1993 hergestellten und der 1989 gemeldeten Zusammensetzung, eine Begründung für den Verzicht einer Bioäquivalenzstudie sowie spezifische Unterlagen einzureichen. Swissmedic erwog, weder die Hilfsstoffänderung noch das Herstellungsverfahren seien von der damals zuständigen Interkantonalen Kontrollstelle für Heilmittel genehmigt worden. Im Unterschied zum neu beschriebenen Herstellungsverfahren, welches auf einer Granulierung mit Ethanol beruhe, sei das Präparat gemäss der bislang genehmigten Herstellungsvorschrift mit Methylenchlorid granuliert. Das Präparat in der derzeitigen (nicht genehmigten) Zusammensetzung sei weder hinsichtlich der Qualität noch hinsichtlich der Bioverfügbarkeit ausreichend belegt.

Die X._____ AG habe von der Gelegenheit, zu den beabsichtigten Massnahmen Stellung zu nehmen, keinen Gebrauch gemacht.

G.

Mit Vorbescheid vom 29. Januar 2010 (act. 83-91) setzte Swissmedic eine Nachfrist zur Einreichung der mit Verfügung vom 17. Juni 2009 eingeforderten Unterlagen bis zum 19. Februar 2010. Nach unbenutztem Ablauf dieser Frist werde Swissmedic die endgültige Sistierung der provisorischen Zulassung von Z._____, Tabletten verfügen und für die Durchführung des besonderen Verwaltungsverfahrens eine Gebühr von Fr. 2'400.- auferlegen.

H.

Die X._____ AG reichte mit Eingabe vom 16. Februar 2010 (act. 93-131) u.a. ein Formular "Gesuch Zulassung/Änderung" vom 28. Januar 2010 (act. 119-125), eine Volldeklaration vom 28. Januar 2010 (act. 115-117) und ein Formular "Genehmigungspflichtige Änderung Qualität" vom 28. Januar 2010, S. 1 und 10 von 22 (act. 99-101) ein.

I.

Mit Verfügung vom 5. März 2010 (act. 135-145) ordnete Swissmedic Folgendes an:

- Die provisorische Zulassung vom 13. März 2009 für das Präparat Z._____, Tabletten werde sistiert (Dispositiv Ziff. 1).
- Der X._____ AG sei es ab Eintritt der Rechtskraft der vorliegenden Verfügung untersagt, das Präparat Z._____, Tabletten weiter in Verkehr zu bringen (Dispositiv Ziff. 2).
- Die Sistierung der provisorischen Zulassung werde im Swissmedic-Journal publiziert (Dispositiv Ziff. 3).
- Damit eine Aufhebung der Sistierung geprüft werden könne, seien die fehlenden Unterlagen bis zum 30. August 2010 einzureichen (Dispositiv Ziff. 4).
- Zuwiderhandlungen gegen Ziff. 2 der vorliegenden Verfügung könnten gemäss Art. 87 Abs. 1 Bst. g HMG mit Haft oder Busse bis zu Fr. 50'000.- bestraft werden (Dispositiv Ziff. 5).

- Eine Gebühr von Fr. 3'600.- für das vorliegende Verfahren werde der X._____ AG auferlegt; zusätzlich entstehender Aufwand werde nach Abschluss des weiterführenden Verfahrens verrechnet (Dispositiv Ziff. 6).

J.

Nach einer Korrespondenz betreffend die Sistierungsverfügung vom 5. März 2010 (act. 147-153) reichte die X._____ AG zwei formlose Wiedererwägungsgesuche ein (vgl. Eingaben vom 16. März 2010 [act. 155-157] und vom 9. April 2010 [act. 165-173]). Swissmedic trat auf das erste Gesuch mit Schreiben vom 26. März 2010 [act. 159-161]) sinngemäss nicht ein. Auf die im Schreiben der X._____ AG vom 9. April 2010 geäusserte Bitte, "die Sistierung der Zulassung wenn möglich bis zum 22. April 2010 aufzuheben", reagierte Swissmedic nicht mehr.

K.

Am 22. April 2010 erhob die X._____ AG gegen die Verfügung vom 5. März 2010 Beschwerde beim Bundesverwaltungsgericht mit den Anträgen, die Sistierung sei aufzuheben, die Begutachtung sei nach wissenschaftlichen Grundsätzen vorzunehmen anstatt aufgrund von Vermutungen und das Änderungsge such sei unabhängig von der angefochtenen Verfügung zu bearbeiten. Neben der Korrespondenz mit Swissmedic (Beschwerdebeilagen 1, 3-11) reichte die X._____ AG ein Schreiben der U._____ AG vom 21. April 2010 (Beschwerdebeilage 2) ein. Zusätzlich wurde ein Beilagenverzeichnis zur Beschwerde mit den Beilagen 1-5 vorgelegt.

L.

Mit Vernehmlassung vom 31. Mai 2010 beantragte Swissmedic, die Beschwerde sei vollumfänglich abzuweisen, soweit darauf einzutreten sei.

M.

Mit Replik vom 5. Juli 2010 hielt die X._____ AG an ihrer Beschwerde fest. Zudem teilte sie mit, sie habe das Änderungsge such vom 28. Januar 2010 mit Schreiben an die Vorinstanz vom 5. Juli 2010 (Replikbeilage 1) zurückgezogen.

N.

Der mit Zwischenverfügung vom 9. Juli 2010 einverlangte Kostenvorschuss von Fr. 3'500.- wurde am 26. Juli 2010 bezahlt.

O.

Mit Duplik vom 6. September 2010 hielt Swissmedic am Antrag fest, die Beschwerde sei vollumfänglich abzuweisen, soweit darauf einzutreten sei.

P.

Der Schriftenwechsel wurde mit Verfügung vom 9. September 2010 abgeschlossen.

Q.

Am 21. September 2010 reichte die X. _____ AG unaufgefordert eine Triplik mit Beilagen ein, insbesondere einen Untersuchungsbericht vom 13. April 2010 zur Schmelzpunktbestimmung von A. _____ nach Behandlung mit zwei verschiedenen Lösungsmitteln.

R.

Mit Quadruplik vom 28. Oktober 2010 hielt Swissmedic am Antrag auf Abweisung der Beschwerde, soweit darauf einzutreten sei, fest.

S.

Der Schriftenwechsel wurde mit Verfügung vom 8. November 2010 erneut abgeschlossen.

Das Bundesverwaltungsgericht zieht in Erwägung:

1.

Das Bundesverwaltungsgericht prüft von Amtes wegen, ob die Prozessvoraussetzungen erfüllt sind und auf eine Beschwerde einzutreten ist (BVGE 2007/6 E. 1 mit Hinweisen).

1.1. Gemäss Art. 31 des Verwaltungsgerichtsgesetzes vom 17. Juni 2005 (VGG, SR 173.32) in Verbindung mit Art. 33 Bst. e VGG und Art. 84 Abs. 1 HMG ist das Bundesverwaltungsgericht für die Behandlung der vorliegenden Beschwerde zuständig.

1.2. Anfechtungsgegenstand ist die Verfügung der Vorinstanz vom 5. März 2010. Die für 5 Jahre erteilte, am 30. März 2009 ablaufende Zulassung war mit Zwischenverfügung vom 13. März 2009 bis zum Abschluss des Verfahrens um Erneuerung der Zulassung provisorisch verlängert worden. Mit Zwischenverfügung vom 17. Juni 2009 hatte die Vorinstanz die Beschwerdeführerin aufgefordert, bis zum 31. Dezember 2009 je ein Gesuch für die Hilfsstoffänderung und für die Änderung des

Herstellungsverfahrens samt Unterlagen einzureichen. Das ursprüngliche Verfahren um Erneuerung der Zulassung wurde somit in ein Verfahren um Änderung der Zusammensetzung und der Herstellung umgeleitet. Weil die Beschwerdeführerin die Frist zur Einreichung der Änderungsgesuche ungenutzt verstreichen liess und auch nach Ansetzung einer Nachfrist nicht alle verlangten Unterlagen einreichte, sistierte die Vorinstanz die provisorisch erteilte Zulassung für das Präparat Z._____, Tabletten mit Verfügung vom 5. März 2010 (vgl. Dispositiv Ziff. 1). Dieser Entscheid ist als Zwischenverfügung zu qualifizieren, weil das Verfahren betreffend Änderung der Zusammensetzung und Änderung des Herstellungsverfahrens noch nicht abgeschlossen ist.

Gemäss Art. 46 Abs. 1 Bst. a VwVG sind selbständig eröffnete Zwischenverfügungen anfechtbar, wenn sie einen nicht wiedergutzumachenden Nachteil bewirken können. Diese Voraussetzung ist in Bezug auf die Sistierung der provisorischen Zulassung zweifellos erfüllt, wird doch der Beschwerdeführerin ein bislang gewährtes Recht entzogen. Die in Dispositiv Ziff. 4 der Verfügung vorgenommene Ansetzung einer Frist zur Einreichung fehlender Unterlagen muss als Instruktionsverfügung betreffend eine allfällige Aufhebung der Sistierung gelten; sie ist nicht Teil des Anfechtungsgegenstands. Als zusammen mit Dispositiv Ziff. 1 angefochten zu betrachten sind hingegen die in Dispositiv Ziff. 2 (Verbot des Inverkehrbringens), Ziff. 3 (Publikation der Sistierung) und Ziff. 6 (Auferlegung der Gebühren) getroffenen Anordnungen.

1.3. Die Beschwerdeführerin hat am Verfahren vor der Vorinstanz teilgenommen. Sie ist durch die angefochtene Verfügung besonders berührt und hat an deren Aufhebung oder Änderung ein schutzwürdiges Interesse. Sie ist daher gemäss Art. 48 Abs. 1 des Bundesgesetzes vom 20. Dezember 1968 über das Verwaltungsverfahren (VwVG, SR 172.021) zur Beschwerdeführung legitimiert.

1.4. Die angefochtene Verfügung trägt das Datum vom 5. März 2010 (Freitag). Die Zustellung erfolgte somit frühestens am 8. März 2010. Die Frist hat demnach frühestens am 9. März 2010 zu laufen begonnen und in Berücksichtigung des Fristenstillstands vom 28. März 2010 bis zum 11. April 2010 gemäss Art. 22a Abs. 1 Bst. a VwVG am 22. April 2010 geendet. Die am 22. April 2010 der Post übergebene Beschwerde wurde somit rechtzeitig eingereicht. Der Kostenvorschuss wurde innert der

gesetzten Frist bezahlt, und auch die Formerfordernisse gemäss Art. 52 Abs. 1 VwVG sind erfüllt.

Auf die Beschwerde ist demnach grundsätzlich einzutreten.

2.

2.1. Mit der Beschwerde an das Bundesverwaltungsgericht kann gerügt werden, die angefochtene Verfügung verletze Bundesrecht (einschliesslich Überschreitung oder Missbrauch des Ermessens), beruhe auf einer unrichtigen oder unvollständigen Feststellung des rechtserheblichen Sachverhalts oder sei unangemessen (Art. 49 VwVG).

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). Es 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. Aufl., Bern 1983, S. 212).

3.

Die Beschwerdeführerin beantragt, die Sistierung sei aufzuheben, die Begutachtung sei nach wissenschaftlichen Grundsätzen vorzunehmen anstatt aufgrund von Vermutungen, und das Änderungsgesuch sei unabhängig von der angefochtenen Verfügung zu bearbeiten.

3.1. Auf den Antrag, die Begutachtung der Unterlagen sei nach wissenschaftlichen Grundsätzen vorzunehmen, kann nicht eingetreten werden. Es handelt sich hierbei um eine Beanstandung der Beschwerdeführerin im Sinn, dass die Vorinstanz bei der Prüfung der Zulassungsunterlagen nicht die "richtige" Methode angewendet habe. Diese Rüge stellt lediglich eine Begründung dar für die Meinung der Beschwerdeführerin, wonach die Sistierung der Zulassung zu Unrecht angeordnet worden sei. Sie ist daher im Rahmen der Beschwerdebegründung zu würdigen.

3.2. In Bezug auf den Antrag, das Änderungsgesuch sei unabhängig von der angefochtenen Verfügung zu bearbeiten, ist festzuhalten, dass die Beschwerdeführerin das mit Eingabe vom 16. Februar 2010 eingereichte Gesuch um Änderung der Zusammensetzung vom 28. Januar 2010 (act. 93-125) mit Schreiben an die Vorinstanz vom 5. Juli 2010 (Replikbeilage

1) zurückgezogen hat. Der Antrag ist somit in Bezug auf die Änderung der Zusammensetzung gegenstandslos geworden. In Bezug auf die Änderung des Herstellungsverfahrens ist das Verfahren vor der Vorinstanz noch hängig. Es liegt demnach keine Entscheidung der Vorinstanz vor, so dass auf den entsprechenden Antrag nicht einzutreten ist.

3.3. Zu prüfen ist daher lediglich, ob die Vorinstanz mit Verfügung vom 5. März 2010 die provisorische Zulassung des Präparats Z._____, Tabletten zu Recht sistiert hat.

4.

Verwendungsfertige Arzneimittel dürfen gemäss Art. 9 Abs. 1 HMG nur in Verkehr gebracht werden, wenn sie zugelassen sind. Art. 10 Abs. 1 HMG umschreibt die Zulassungsvoraussetzungen; nach Art. 10 Abs. 1 Bst. a HMG hat die gesuchstellende Person zu belegen, dass das Arzneimittel oder das Verfahren qualitativ hochstehend, sicher und wirksam ist.

4.1. Gemäss Art. 11 Abs. 1 Bst. c HMG muss das Zulassungsgesuch die für die Beurteilung erforderlichen Angaben und Unterlagen enthalten, insbesondere die Herstellungsmethode, die Zusammensetzung, die Qualität und die Haltbarkeit. Art. 2 der Arzneimittel-Zulassungsverordnung vom 9. November 2001 (AMZV, SR 812.212.22) präzisiert dazu, dass das Zulassungsgesuch eine vollständige Dokumentation enthalten muss, die dem aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik entspricht und Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit des Arzneimittels belegt. Art. 3 AMZV umschreibt die Anforderungen an die Dokumentation über die analytischen, chemischen und pharmazeutischen Prüfungen.

4.2. Gestützt auf Art. 16 Abs. 1 HMG verfügt das Institut die Zulassung, wenn die Voraussetzungen erfüllt sind; es kann die Zulassung mit Auflagen und Bedingungen verknüpfen. Gemäss Art. 16 Abs. 2 HMG gilt die Zulassung für fünf Jahre; das Institut kann den Zulassungsentscheid während der Zulassungsdauer von sich aus oder auf Gesuch hin veränderten Verhältnissen anpassen oder widerrufen. Nach Art. 16 Abs. 4 HMG wird die Zulassung auf Gesuch hin erneuert, wenn die Voraussetzungen weiterhin erfüllt sind.

Diese Grundsätze werden in der Verordnung vom 17. Oktober 2001 über die Arzneimittel (VAM, SR 812.212.21) wiederholt und teilweise präzisiert (vgl. Art. 2 VAM, Art. 7 VAM, Art. 9 VAM und Art. 9a VAM). Gemäss dem

vorliegend anwendbaren Art. 9 Abs. 3 VAM in der Fassung vom 17. Oktober 2001 (AS 2001 3420, in Kraft bis 30. September 2010) widerruft oder sistiert das Institut die Zulassung, wenn die Voraussetzungen des HMG nicht mehr erfüllt sind. Diese Bestimmung wurde anlässlich der Teilrevision der VAM vom 8. September 2010 (AS 2010 4039) als Art. 9a Abs. 1 VAM unverändert übernommen.

4.3. Das Verhältnis von Art. 16 Abs. 2 HMG zu Art. 9 Abs. 3 VAM (in der bis zum 30. September 2010 gültig gewesenen Fassung) bzw. Art. 9a Abs. 1 VAM ist nicht eindeutig. Dem Wortsinn nach stellt die Sistierung einer Zulassung eine mildere Form des Widerrufs dar, indem im Fall der Sistierung die Zulassung in einem späteren Zeitpunkt wieder aufleben kann, sofern die Sistierung aufgehoben wird. In den gesetzlichen Grundlagen finden sich jedoch keine Hinweise darauf, in welchem Fall eine Zulassung zu widerrufen bzw. zu sistieren ist. Art. 66 Abs. 2 Bst. b HMG ordnet den Widerruf und die Sistierung als Verwaltungsmassnahmen ein; nach der bundesgerichtlichen Rechtsprechung handelt es sich bei Art. 66 Abs. 2 Bst. b HMG um eine Kompetenznorm, welche dem Institut das Recht zuerkennt, Verfügungen zu widerrufen (vgl. Urteil des Bundesgerichts [BGer] 2C_659/2010 vom 16. Februar 2011 E. 2.1). Rechtsprechungsgemäss findet der Widerruf einer Zulassung in Art. 16 Abs. 2 HMG in Verbindung mit Art. 66 Abs. 2 Bst. b HMG und Art. 9 Abs. 3 VAM (in der bis zum 30. September 2010 gültig gewesenen Fassung) eine ausdrückliche gesetzliche Grundlage (vgl. Urteil des BGer 2A.16/2005 vom 4. August 2005 E. 2.4; Urteil des BGer 2A.243/2006 vom 22. Dezember 2006 E. 2.4; a.M. GERHARD SCHMID/FELIX UHLMANN, in: Eichenberger/Jaisli/Richli [Hrsg.], Heilmittelgesetz, Basel 2006, Art. 16, Rz. 18).

5.

Die Vorinstanz begründet die Sistierung der Zulassung damit, das Präparat Z._____, Tabletten sei in der derzeitigen (nicht genehmigten) Zusammensetzung weder hinsichtlich der Qualität noch der Bioverfügbarkeit ausreichend belegt. Die mit Zwischenverfügung vom 17. Juni 2009 verlangten Unterlagen seien entweder gar nicht oder in mangelhafter Qualität eingereicht worden.

Die Implementierung der Hilfsstoffänderung (Substitution von Calciumarachinat durch Magnesiumstearat als Gleitmittel) hätte nicht ohne Genehmigung der damals zuständigen Interkantonalen Kontrollstelle für Heilmittel erfolgen dürfen.

Auch das Herstellungsverfahren sei ohne behördliche Genehmigung geändert worden: Gemäss der am 28. Februar 1995 der Interkantonalen Kontrollstelle für Heilmittel vorgelegten Herstellungsvorschrift sei das Präparat mit Methylenchlorid granuliert worden; das neu beschriebene Herstellungsverfahren beruhe dagegen auf einer Granulierung mit Ethanol.

Jede dieser beiden Änderungen könnte einen negativen Einfluss auf die Qualität oder auf die Geschwindigkeit der Freisetzung des Wirkstoffs aus der Arzneiform haben. Insbesondere seien der Austausch des Schmiermittels mit einem Anteil von 1 % in der Formulierung und der Wechsel des zur Granulierung verwendeten Lösungsmittels von Methylenchlorid zu Ethanol als kritisch zu beurteilen. Gemäss den einschlägigen internationalen Richtlinien sei bei substantiellen Änderungen der Zusammensetzung oder des Herstellungsprozesses eine Bioäquivalenzstudie gefordert, wenn der in-vitro-Nachweis der Vergleichbarkeit des Präparats vor und nach der Änderung nicht erbracht werden könne.

Die Beschwerdeführerin sei jedoch nicht in der Lage, den entsprechenden Nachweis mittels eines in-vitro-Dissolutionsvergleichs von Z._____ vor und nach den Änderungen beizubringen. Ebenso fehle die direkte Vergleichsmöglichkeit mit einer anderen in der Schweiz zugelassenen wirkstoffgleichen Tablette derselben Dosierungsstärke, da keine solche auf dem Markt sei. Um den Einfluss der vorgenommenen Änderungen auf die Qualität und Wirksamkeit des Präparats beurteilen zu können, sei eine Bioäquivalenzstudie erforderlich, d. h. ein externer Vergleich in vivo mit einem zugelassenen wirkstoffgleichen Oralpräparat. Dies ergebe sich aus der Notwendigkeit einer Neubeurteilung der Zulassungsunterlagen, da die Voraussetzungen gemäss Heilmittelrecht nicht mehr erfüllt seien. Swissmedic habe im Vorfeld der Sistierung alle Möglichkeiten für einen Verzicht auf eine Bioäquivalenzstudie geprüft, einschliesslich der Anwendbarkeit eines Biowavers für Präparate der BCS-Klasse I gemäss BCS-Klassifizierung. Aufgrund der von der Beschwerdeführerin vorgelegten Ergebnisse und Referenzen zur Löslichkeit und Permeabilität sei der Wirkstoff A._____ jedoch der BCS-Klasse II zuzuordnen. Der Nachweis der Unbedenklichkeit der Änderungen könne daher nur durch eine Bioäquivalenzstudie erbracht werden.

Die Beschwerdeführerin habe nach Eröffnung des Überprüfungsverfahrens am 1. Mai 2009 9 Monate Zeit gehabt, um den gesetzmässigen Zustand wieder herzustellen, habe diese Frist jedoch nicht genutzt. Die Sistierung der provisorisch erteilten Zulassung sei eine verhältnismässige Massnahme zur Wiederherstellung des gesetzmässigen Zustands.

6.

Demgegenüber macht die Beschwerdeführerin geltend, die beiden Hilfsstoffe Calciumarachinat und Magnesiumstearat würden sehr ähnliche chemische und physikalische Eigenschaften aufweisen, so dass nicht mit einem Einfluss auf die Bioverfügbarkeit zu rechnen sei. Da aber der Hilfsstoff Calciumarachinat wieder erhältlich sei, werde die Beschwerdeführerin zur alten Zusammensetzung zurückkehren.

Der Austausch der Granulierflüssigkeit (Ethanol statt Methylenchlorid) stelle eine geringfügige Änderung dar. Es sei deshalb unverhältnismässig, wissenschaftlich nicht begründet und für die Beurteilung des Sachverhalts nicht von Nutzen, dass der Einfluss der Änderung auf die Bioverfügbarkeit mittels einer Bioäquivalenzstudie widerlegt werden solle. Dies zeige auch das Schreiben der U. _____ AG vom 21. April 2010 (Beschwerdebeilage 2). Allein durch die Verwendung einer Granulierflüssigkeit könne die Zulassung des Präparats nicht in Frage gestellt werden.

7.

Die Beschwerdeführerin hat die Änderungen der Zusammensetzung und des Herstellungsverfahrens unbestrittenermassen weder der vormals zuständigen Interkantonalen Kontrollstelle für Heilmittel oder der Vorinstanz gemeldet, noch hat sie dafür eine Genehmigung erhalten. Trotzdem hat die Vorinstanz die Zulassung provisorisch erneuert und der Beschwerdeführerin Gelegenheit gegeben, ein rechtskonformes Änderungsgesuch zu unterbreiten. Die Beschwerdeführerin ist dieser Aufforderung nicht nachgekommen, macht nun aber geltend, die Sistierung der provisorisch erteilten Zulassung sei unverhältnismässig.

7.1. Wie in E. 4 dargelegt ist gemäss Art. 10 Abs. 1 Bst. a HMG der Qualitätsnachweis von der gesuchstellenden Partei zu erbringen; gelingt er nicht, so erfüllt das betreffende Arzneimittel die Zulassungsvoraussetzungen nicht mehr mit der Folge, dass die Zulassung gestützt auf Art. 9 Abs. 3 VAM (in der bis zum 30. September

2010 gültig gewesenen Fassung) widerrufen oder sistiert werden muss (vgl. auch Urteil des BGer 2A.16/2005 vom 4. August 2005 E. 2.4).

7.2. Das Bundesverwaltungsgericht auferlegt sich bei der Ermessensausübung, der Anwendung unbestimmter Rechtsbegriffe und der Sachverhaltswürdigung Zurückhaltung, wenn die Durchdringung der Materie spezialisierte wissenschaftliche Kenntnisse erfordert (BENJAMIN SCHINDLER, in: Auer/Müller/Schindler [Hrsg.], Kommentar zum Bundesgesetz über das Verwaltungsverfahren [VwVG], Zürich/St. Gallen 2008, Art. 49, Rz. 9; BEATRICE WAGNER PFEIFFER, Zum Verhältnis von fachtechnischer Beurteilung und rechtlicher Würdigung im Verwaltungsverfahren unter besonderer Berücksichtigung der Bestimmungen im revidierten USG über umweltgefährdende Organismen, in: ZSR n. F. 116 (1997), S. 433 ff., hier S. 441 f.). In Bezug auf die vorliegend zu prüfende Frage, ob die Vorinstanz den Qualitätsnachweis für das Präparat Z._____, Tabletten zu Recht als nicht erbracht erachtet hat, ist eine derartige Zurückhaltung angezeigt. Dies gilt umso mehr, als die Vorinstanz eine durch den Bund unter Mitwirkung der Kantone betriebene öffentlich-rechtliche Anstalt mit eigener Rechtspersönlichkeit ist, welche im Medizinalbereich über ein besonderes Fachwissen verfügt (vgl. BGE 136 I 184 E. 2.2.2).

7.3. Im Überprüfungsverfahren verlangte die Vorinstanz zum Nachweis der Qualität des Präparats Z._____, Tabletten, insbesondere der Bioverfügbarkeit, eine Bioäquivalenzstudie. Sinn und Zweck einer solchen Studie im vorliegenden Fall wurden von der Vorinstanz ausführlich erläutert (vgl. E. 5). Die Notwendigkeit einer Bioäquivalenzstudie wird von der Beschwerdeführerin vehement bestritten mit dem Argument, die Änderung des Herstellungsverfahrens stelle eine geringfügige Änderung dar, so dass mit einem Einfluss auf die Bioverfügbarkeit nicht zu rechnen sei. Das zum Beweis dieser Behauptung ins Recht gelegte Schreiben der U._____, AG vom 21. April 2010 (Beschwerdebeilage 2) stellt ein Privatgutachten dar. Darin wird erläutert, der Wirkstoff A._____ weise eine hohe Löslichkeit in Wasser und eine Absorption von über 85 % auf. Es gebe keine Anzeichen, dass eine so hohe Bioverfügbarkeit durch eine kleinere Änderung (d. h. durch den Austausch der Granulierflüssigkeit) beeinflusst werde. Das von der Vorinstanz vorgeschlagene Präparat F._____ 200 Granulat sei als Referenzprodukt für die Bioäquivalenzstudie nicht geeignet. Ein Granulat von 200 mg könne nicht mit einer Tablette von 500 mg verglichen werden, weil deren pharmazeutische Eigenschaften

unterschiedlich seien. Da ein Referenzprodukt in der Schweiz nicht verfügbar sei, könne aus technischen Gründen keine Bioäquivalenzstudie durchgeführt werden.

7.3.1. In ihrer Vernehmlassung vom 31. Mai 2010 räumt die Vorinstanz (wie bereits in der Verfügung vom 5. März 2010) ein, dass auf dem Schweizer Markt keine wirkstoffgleiche Tablette in der vorliegenden Dosierungsstärke (500 mg A._____) erhältlich sei. Die Applikation des oral zu verabreichenden Präparats F._____ Granulé erlaube es jedoch, die Dosis an die vorliegende Wirkstoffmenge in der Tablette anzupassen. Damit werde zwar die Bioäquivalenz nicht direkt im Vergleich mit einem Referenzpräparat der gleichen galenischen Form überprüft, hingegen im Vergleich zu einer oralen Lösung, bei der kein Hilfsstoffeinfluss auf die orale Bioverfügbarkeit erwartet werde.

7.3.2. In ihrer Duplik vom 6. September 2010 legt die Vorinstanz schliesslich dar, dass die Ankündigung der Beschwerdeführerin, in Bezug auf die Hilfsstoffe zur ursprünglichen Zusammensetzung (d. h. zur Verwendung von Calciumarachinat) zurückzukehren, eine Bioäquivalenzstudie nicht entbehrlich mache. Entgegen der Behauptung der Beschwerdeführerin handle es sich beim Austausch der Granulierflüssigkeit um eine Änderung des Herstellungsprozesses, da die beiden Lösungsmittel unterschiedliche Eigenschaften aufweisen würden. Das ehemals verwendete Methylenchlorid sei fettlöslich bzw. wasserabweisend und nicht wassermischbar. Demgegenüber könne das nunmehr verwendete Ethanolum ketonatum den wasserlöslichen Wirkstoff insbesondere während der Granulattrocknung anlösen. Zusammen mit dem in der Granulierflüssigkeit gelösten Bindemittel bilde sich nach dem Trocknen eine veränderte Kristalloberfläche, wodurch unter anderem die Wirkstofflöslichkeit bzw. Lösungsgeschwindigkeit negativ beeinflusst werden könne. Aus diesen Gründen – und weil ein Dissolutionsvergleich in vitro durch die Versäumnisse der Beschwerdeführerin nicht mehr möglich sei – könne auf eine Bioäquivalenzstudie nicht verzichtet werden.

7.3.3. Auf den mit Triplik vom 21. September 2010 eingereichten Untersuchungsbericht der Beschwerdeführerin vom 13. April 2010 zum Schmelzpunkt von A._____ nach Behandlung mit zwei verschiedenen Lösungsmitteln entgegnet die Vorinstanz Folgendes: Die Feststellung, wonach unterschiedliche Granulierflüssigkeiten keinen Einfluss auf den Schmelzpunkt hätten, sei zwar ein mögliches Indiz für eine unveränderte

Kristallstruktur, sage jedoch nichts aus über die Grösse der Wirkstoffkristalle. Es bleibe unbekannt, ob und wie diese durch den Wechsel der Granulierflüssigkeit beeinflusst werde.

8.

8.1. Die Vorinstanz hat einlässlich dargelegt, warum sie auf einer Bioäquivalenzstudie besteht. Im Überprüfungsverfahren nach Art. 58 Abs. 2 HMG war sie gestützt auf Art. 11 Abs. 1 Bst. c HMG in Verbindung mit Art. 3 AMZV befugt, eine wissenschaftlich adäquate Dokumentation zum fraglichen Präparat zu verlangen (vgl. E. 4.1; Urteil des BGer 2A.16/2005 vom 4. August 2005 E. 2). Die im Lauf des Beschwerdeverfahrens vorgebrachten Argumente und Beweismittel der Beschwerdeführerin vermögen den Standpunkt der Vorinstanz, wonach die pharmakologische Dokumentation für das Präparat Z._____, Tabletten in der derzeit produzierten Form ungenügend ist, nicht zu entkräften (vgl. zum Widerruf einer Zulassung aufgrund ungenügender Dokumentation auch das Urteil des BGer 2A.243/2006 vom 22. Dezember 2006 E. 2). Es liegen keine Anhaltspunkte vor, dass die Vorinstanz bei der Durchführung des Überprüfungsverfahrens ihr Ermessen überschritten hätte. Für das Bundesverwaltungsgericht besteht somit keine Veranlassung, die Schlussfolgerungen der Vorinstanz in Zweifel zu ziehen.

8.2. Der vorinstanzliche Entscheid erweist sich zudem als verhältnismässig. Die Sistierung der Zulassung ist eine geeignete Massnahme, um die Arzneimittelsicherheit zu erhalten. Die Massnahme ist erforderlich, weil sie das mildeste Mittel zur Erreichung dieses Zwecks darstellt: Wie in E. 4 dargelegt ist die Sistierung einer Zulassung eine im Vergleich zum Widerruf mildere Massnahme. Zudem wurde der Beschwerdeführerin zwei Mal eine Nachfrist gesetzt, um die mit Vorbescheid vom 1. Mai 2009 verlangten Unterlagen einzureichen (vgl. Sachverhalt Bst. F und G). Mit Blick auf das öffentliche Interesse, welches der Arzneimittelsicherheit zukommt, ist die Sistierung der Zulassung der Beschwerdeführerin auch zumutbar; deren privates Interesse an der Produktion des Arzneimittels vermag das Interesse der öffentlichen Gesundheit nicht aufzuwiegen.

9.

Die vorstehenden Erwägungen haben gezeigt, dass die Sistierung der Zulassung den gesetzlichen Bestimmungen entspricht und

verhältnismässig ist. Die Beschwerde erweist sich somit als unbegründet und ist daher abzuweisen, soweit darauf einzutreten ist.

10.

10.1. Bei diesem Ausgang des Verfahrens sind der unterliegenden Beschwerdeführerin die Verfahrenskosten zu auferlegen (Art. 63 Abs. 1 VwVG). Sie sind mit dem einbezahlten Kostenvorschuss von Fr. 3'500.- zu verrechnen.

10.2. Die unterliegende Beschwerdeführerin hat keinen Anspruch auf Parteientschädigung (Art. 7 Abs. 1 des Reglements vom 21. Februar 2008 über die Kosten und Entschädigungen vor dem Bundesverwaltungsgericht [VGKE, SR 173.320.2] e contrario).

Demnach erkennt das Bundesverwaltungsgericht:

1.

Die Beschwerde wird abgewiesen, soweit darauf eingetreten wird.

2.

Die Verfahrenskosten von Fr. 3'500.- werden der Beschwerdeführerin auferlegt. Sie werden mit dem einbezahlten Kostenvorschuss von Fr. 3'500.- verrechnet.

3.

Es wird keine Parteientschädigung zugesprochen.

4.

Dieses Urteil geht an:

- die Beschwerdeführerin (Gerichtsurkunde)
- die Vorinstanz (Ref-Nr. [...]; Gerichtsurkunde)
- das Eidgenössische Departement des Innern EDI (Einschreiben)

Die vorsitzende Richterin:

Die Gerichtsschreiberin:

Franziska Schneider

Susanne Genner

Rechtsmittelbelehrung:

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

Versand: