Bundesverwaltungsgericht
Tribunal administratif fédéral
Tribunale amministrativo federale
Tribunal administrativ federal

Abteilung III
C-4776/2010

Urteil vom 31. März 2014

Besetzung

Richter Beat Weber (Vorsitz),
Richterin Madeleine Hirsig-Vouilloz, Richter Vito Valenti,
Richter David Weiss, Richter Daniel Stufetti,
Gerichtsschreiberin Susanne Flückiger.

Parteien

A._____ AG,
vertreten durch Dr. Christoph Willi, Rechtsanwalt,
Beschwerdeführerin,

gegen

Swissmedic Schweizerisches Heilmittelinstitut,
Vorinstanz.

Gegenstand

Zulassung von E._____-_____ (Filmtabletten 200/400mg); Verfügung swissmedic vom 2. Juni 2010.

Sachverhalt:

A.

A.a Am 21. April 2009 stellte die A._____ AG (nachfolgend: Gesuchstellerin oder Beschwerdeführerin) beim Schweizerischen Heilmittelinstitut swissmedic (nachfolgend auch: Vorinstanz oder Institut) ein Gesuch um Zulassung des Generikums E._____-_____, Filmtabletten (200 und 400 mg; zu den Originalmedikamenten F._____, 200 mg, Kapseln, und G._____, 200 mg und 400 mg, Filmtabletten; act. swissmedic [SM] 89 – 383). Mit Schreiben vom 18. September 2009 stellte swissmedic der Gesuchstellerin eine „List of Questions“ zur weiteren Bearbeitung des Gesuchs zu (act. SM 438 – 443). Mit Eingaben vom 9. Oktober und 17. Dezember 2009 vervollständigte die Gesuchstellerin ihr Gesuch und stellte zusätzliche Eventualanträge (act. SM 447 ff., 471 ff.). Am 23. März 2010 übermittelte swissmedic der Gesuchstellerin ihren Vorbescheid und stellte die Abweisung des Gesuchs in Aussicht (act. SM 491 ff.). Mit Eingabe vom 20. April 2010 teilte die Gesuchstellerin mit, sie halte an ihrer Auffassung fest und verzichte auf eine weitere Stellungnahme (act. SM 499).

A.b Mit Verfügung vom 2. Juni 2010 wies die Vorinstanz das Gesuch um Zulassung des Generikums E._____-_____, Filmtabletten (200 mg und 400 mg; act. SM 501 – 509 = B-act. 1.2) ab, verwies zur Begründung auf die beiliegenden Zusammenfassungen der Aspekte Regulatory Review, Quality Review und Clinical Review und erhob eine Gebühr von Fr. 7‘000.-.

A.b.a Den Beilagen zur Verfügung (welche integrierende Bestandteile der Verfügung bilden) ist zu entnehmen, dass in qualitativer Hinsicht (Quality Review) die analytische Dokumentation gutgeheissen werde und die Zustimmung zu den nachgereichten Unterlagen zur Qualität erfolge, weshalb aus Sicht der Qualität das Präparat E._____-_____, Filmtabletten, in den Dosierungsstärken 200 mg und 400 mg zugelassen werden könnte.

A.b.b In klinischer Hinsicht (Clinical Review) wurde festgestellt, dass die eingereichte Studie die Bioäquivalenz zum Referenzpräparat F._____ 200 mg nachweise. Aus klinischer Sicht könne das Gesuch daher für E._____-_____ als Generikum zu F._____ 200 mg Kapseln in der Dosierungsstärke von 200 mg gutgeheissen werden.

A.b.c In den Aspekten der „Regulatory Review“ führte die Vorinstanz aus, die Gesuchsunterlagen verwiesen auf die Dokumentation zur Zulassung von F._____ und G._____, die ihrerseits auf Prüfungsergebnisse in einem anderen Zulassungsdossier verweisen würden, welche in der Kombinationsbehandlung mit pegylierten Interferon-Formen noch unter Erstanmelderschutz stünden (Laufdauer bis 12. September 2011 für Peginterferon y._____ bzw. 5. Juli 2011 für Peginterferon x._____; unter Vorbehalt des Erstanmelderschutzes von 3 bzw. 5 Jahren, der für innovative wesentliche Änderungen wie bspw. Indikationserweiterungen oder neue Dosierungsempfehlungen). Insofern stünden einem Zweitanmeldungsgesuch für ein E._____-Präparat in diesem Umfang die Erstanmelderschutzfristen der pegylierten Interferonpräparate entgegen.

Es sei indes nicht möglich, die Zulassung des Präparats E._____-_____ gestützt auf die Anforderungen an Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit beschränkt auf Kombinationspartner (nicht-pegylierte) Interferone y._____ und x._____ (welche nicht mehr unter Erstanmelderschutz stünden) zuzulassen, da klinisch erwiesen sei, dass pegylierte Interferone deutlich wirksamer seien als nicht-pegylierte und wegen der gegenüber pegylierten Interferonen verlängerten Halbwertszeit die Applikation weniger häufig erfolgen müsse. Beides stelle einen klaren therapeutischen Vorteil dar bzw. würde eine auf die nicht-pegylierten Kombinationspartner Interferon y._____ und x._____ beschränkte Anwendung von E._____-_____ einen klaren therapeutischen Nachteil für die Patienten zur Folge haben. Die Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses eines Präparates beruhe regelmässig auch auf einem Vergleich mit anderen für die gleiche Indikation zugelassenen Präparaten. Eine Neuzulassung eines Arzneimittels könne somit nur dann erfolgen, wenn der voraussichtliche Therapieerfolg gegenüber den bereits bestehenden Therapieoptionen besser oder (unter bestimmten Umständen) zumindest gleichwertig sei. Diese Voraussetzung sei für die eingeschränkte Zulassung von E._____-_____ mit nicht-pegylierten Interferonen nicht erfüllt, weshalb das Zulassungsgesuch des Generikums E._____-_____, Filmtabletten, abgewiesen werden müsse.

Weiter sei nicht vorgesehen, dass ein Generikum für mehrere (verschiedene) Originalprodukte gleichzeitig zugelassen werde, es sei denn, zwei Basispräparate wären identisch. Vorliegend erfolge eine Anlehnung sowohl an F._____ Kapseln als auch an G._____ Filmtabletten, die aufgrund der unterschiedlichen Dokumentation zur Wirksamkeit und Si-

cherheit über verschiedene Arzneimittelinformationen verfügten und deshalb nicht als identische Präparate bezeichnet werden könnten (bspw. unterschiedliche Dosierungsempfehlungen, welche für die Applikation von F._____ ausschliesslich in Kombination mit Interferon y._____ resp. für G._____ einzig auf Daten zur Kombination mit Interferon x._____ erarbeitet worden seien). E._____-_____ könnte deshalb – unter Vorbehalt des Ausschlusskriteriums des noch bestehenden Erstanmelderschutzes – ohnehin nur als Generikum zu F._____ Kapseln zugelassen werden.

B.

B.a Am 1. Juli 2010 erhob die Gesuchstellerin gegen diesen Bescheid Beschwerde (B-act. 1) und stellte folgende Anträge:

1. „Die Verfügung der Swissmedic vom 2. Juni 2010 betreffend E._____-_____, Filmtabletten (200 mg und 400 mg), sei aufzuheben.

2. Das Gesuch vom 21. April 2009 um Zulassung von E._____-_____, Filmtabletten (200 mg und 400 mg), als Generikum zu F._____, Kapseln 200 mg, (Zulassungs-Nr. […]) und G._____, Filmtabletten 200 mg und 400 mg, (Zulassungs-Nr. […]) sei gutzuheissen, jedenfalls aber einen positiven Vorbescheid zu erteilen, eventuell im Sinne der Eventualanträge gemäss Ziff. 3.1 oder 3.2.

3. Eventuell, falls vor dem 5. Juli bzw. dem 12. September 2011 kein Entscheid in der Sache ergehen sollte, sei festzustellen, dass die Swissmedic verpflichtet war, das Gesuch um Zulassung von E._____-_____, Filmtabletten (200 mg und 400 mg), als Generikum zu F._____, Kapseln 200 mg, (Zulassungs-Nr. […]) und G._____, Filmtabletten 200 mg und 400 mg, (Zulassungs-Nr. […]) gutzuheissen, jedenfalls aber einen positiven Vorbescheid zu erteilen.

3.1 Eventuell sei festzustellen, dass die Swissmedic verpflichtet war, E._____-_____, Filmtabletten (200 mg und 400 mg), als Generikum zu F._____ (Zulassungs-Nr. […]) zuzulassen, jedenfalls aber einen positiven Vorbescheid zu erteilen.

3.2. Eventuell sei festzustellen, dass die Swissmedic verpflichtet war, E._____-_____, Filmtabletten (200 mg und 400 mg), unter der Auflage zuzulassen, dass in den Arzneimittelinformationen kein Hinweis auf die Anwendung als Teil eines Kombinations-Dosierungsschemas mit dem pegylierten Interferon x._____ und y._____ erfolgt.

4. Unter Kosten- und Entschädigungsfolgen zu Lasten des Bundes."

In verfahrensrechtlicher Hinsicht beantragte die Beschwerdeführerin die beschleunigte Behandlung der Beschwerde, so dass ein Entscheid in der Sache noch vor Ablauf des Erstanmelderschutzes für W._____ (5. Juli 2011) bzw. T._____ (12. September 2011) ergehen könne. Für den Fall, dass vor Ablauf des Erstanmelderschutzes kein Entscheid in der Sache erfolgen sollte, seien der Beschwerdeführerin auch im Falle eines Unterliegens keine Verfahrenskosten aufzuerlegen. Weiter führte sie zur Frage, ob die Beschwerdeführerin ein aktuelles Interesse habe in dem Falle, dass der Erstanmelderschutz allenfalls im Laufe des Gerichtsverfahrens ablaufe, aus, dieses Problem könne sich jederzeit bei einer Vielzahl von anderen Arzneimitteln, die wie hier in einer Kombinationstherapie mit einem anderen Arzneimittel verwendet würden, wiederum stellen. Aufgrund der langen Dauer des Beschwerdeverfahrens könne diese Frage andernfalls nie geklärt werden.

Zum Materiellen führte sie aus, vorliegend bestünden gegen die Zulassung von E._____-_____ keine Einwände in qualitativer, analytischer oder klinischer Hinsicht. Die Vorinstanz nenne ausschliesslich formelle und juristische Einwände gegen die Zulassung (insbesondere Erstanmelderschutz). Es bestehe im Wesentlichen Gleichheit von E._____-_____ mit F._____ betreffend Wirkstoff, Darreichungsform, Applikationsweg und Dosierung bzw. allfällige Unterschiede seien klinisch nicht relevant; klinisch irrelevant seien insbesondere die unterschiedliche galenische Form und die unterschiedliche Dosierung. Die Bioäquivalenz zwischen F._____ und E._____-_____ sei nachgewiesen worden. E._____-_____ werde wie F._____ in Kombination mit Interferon y._____ zur Behandlung der chronischen Hepatitis C eingesetzt, die materiell-gesetzlichen Voraussetzungen seien erfüllt, weshalb sie sich auf die Zulassungsunterlagen für F._____ stützen dürfe; gleiches gelte für G._____. Für die beiden Originalpräparate F._____ und G._____ bestehe kein Erstanmelderschutz mehr, zudem sei der Erstanmelderschutz für E._____ als Wirkstoff per Ende des Jahres 2000 abgelaufen. Damit seien die Zulassungsunterlagen für E._____ „gemeinfrei“, weshalb auf die Gesuchsunterlagen für F._____ und G._____ *als solche* verwiesen werden könne. Nichts anderes gelte für die Kombinationstherapie mit (den nicht-pegylierten) Interferonen-y._____ und x._____; auch für diese Medikamente sei der Erstanmelderschutz abgelaufen, weshalb mit der Anmeldung auf deren Unterlagen verwiesen werden dürfe. Der Erstanmelderschutz gelte nur soweit, als er bei den mit E._____-_____ vergleichbaren Originalpräparaten F._____ und G._____ gegeben sei, nicht aber bei

den (mit E._____-_____) völlig verschiedenen pegylierten Interferonen W._____ und T._____ (B-act. 1 Rz. 22 ff.).

Die Beschwerdeführerin argumentierte weiter, ein allfälliger Erstanmelderschutz für W._____ und T._____ sei deshalb irrelevant, weil diese pegylierten Interferone nicht die einzigen therapeutischen Kombinationspartner für E._____ bei der Behandlung der chronischen Hepatitis C seien: Nach den Fachunterlagen zu F._____ und G._____ (Arzneimittel-Kompendium 2007) seien diese alternativ mit den nicht-pegylierten Interferonen V._____ und S._____ als *gleichwertige* Kombinationspartner erwähnt, was auch für E._____-_____ zu gelten habe. Es bestehe daher zwischen E._____ und T._____ bzw. W._____ kein zwingender therapeutischer Zusammenhang, wonach E._____ ausschliesslich mit den pegylierten Interferonen verwendet werden müsste. Entsprechend stehe der Erstanmelderschutz dieser pegylierten Interferone einer Zulassung von E._____-_____ [in Kombination mit V._____ und S._____] nicht entgegen. Die Verweigerung der Zulassung sei deshalb unverhältnismässig. Weiter sei der Fachinformation (Arzneimittelkompendium 2007) zu entnehmen, dass für bestimmte Indikationen nur nicht-pegylierte Interferone angewendet werden dürften bzw. für Rückfall-Patienten keine klinischen Daten über die Kombination von F._____ mit Peginterferon y._____ vorlägen. Die Argumentation des Instituts überzeuge weder bezüglich des angeblich negativen Nutzen/Risiko-Verhältnis bei der Anwendung mit nicht-pegylierten Interferonen, noch sei es Sache des Instituts (sondern diejenige des Arztes) zu entscheiden, ob die Verschreibung von E._____-_____ mit Interferonen den individuellen Bedürfnissen des Patienten gerecht werde. Swissmedic verhalte sich widersprüchlich, als dass die (angeblich weniger wirksame) Kombination von F._____ und G._____ mit nicht-pegylierten Interferonen nie widerrufen, jahrelang geduldet, die Zulassungserneuerung nicht verweigert, im Jahre 2008 neue Dosierungen von G._____ zugelassen und die Fachinformationen trotz Revision nie angepasst worden seien. Auch hätten die Zulassungsinhaberinnen weder V._____ oder S._____ zurückgezogen noch die Zulassung für G._____ oder F._____ auf die Kombinationstherapie mit W._____ oder T._____ eingeschränkt. Damit liege eine rechtsungleiche Behandlung der Beschwerdeführerin vor. Die von der Vorinstanz vorliegend vertretene Auffassung [wonach das angeblich negative Nutzen/Risikoverhältnis der Kombination von E._____ mit nicht-pegylierten Interferonen der Zulassung von E._____-_____ entgegenstehe] hätte zudem zur Folge, dass bei *Weiterentwicklungen* der Ori-

ginalpräparate, die im Gegensatz zum Originalpräparat einen beschränkten Erstanmelderschutz erhielten, Generika (die mit dem Originalpräparat austauschbar sind/bleiben) wegen des Erstanmelderschutzes auf dem weiterentwickelten Präparat gar nie zugelassen werden könnten. Zahlreiche Praxisbeispiele widerlegten diese Haltung. Es sei konstante Praxis der Vorinstanz, Generika ungeachtet der mit der Weiterentwicklung verbundenen (echten oder behaupteten) therapeutischen Vorteile zuzulassen, und sei auch sachlich begründet, zumal sonst der Zugang zu kostengünstigeren Arzneimitteln während Jahren verhindert würde (B-act. 1 Rz. 34 ff.).

Das vorliegend anwendbare vereinfachte Zulassungsverfahren setze verschiedene Anforderungen voraus, welche für die hier relevanten Erfordernisse erfüllt seien. Die Beschwerdeführerin habe den Nachweis erbracht, dass E._____-_____ mit F._____ austauschbar sei. Dasselbe gelte auch für die Anwendung von E._____-_____ als Kombinationspartner mit V._____ und S._____. Die Anwendung von E._____-_____ habe als Teil eines Kombinations-Dosierungsschemas mit V._____ bzw. S._____ keine Auswirkungen auf die Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit von E._____-_____. Weiter verlangten weder das Heilmittelgesetz, die Ausführungsverordnungen oder die publizierte Praxis von swissmedic, dass Generika eine uneingeschränkte Austauschbarkeit mit dem Originalpräparat aufweisen müssten, es genüge, dass das Generikum in Bezug auf das zugelassene Originalpräparat im Wesentlichen gleich sei und der Verzicht auf einzelne Anwendungen, Indikationen oder Dosisstärken etc. keinen Einfluss auf die übrigen Zulassungsvoraussetzungen (Qualität, Sicherheit, Wirksamkeit) habe. Dies werde durch die aktuelle Zulassungspraxis bestätigt. Im Weiteren sei es zulässig, im vereinfachten Zulassungsverfahren für bekannte Wirkstoffe Generika ohne neue Bioverfügbarkeitsuntersuchung zuzulassen, wenn das Profil der Wirkstoffe äquivalent sei. Gleiches habe für E._____-_____ zu gelten, das mit G._____ in Bezug auf Wirkstoff, Indikation, Resorption, Kinetik und Elimination identisch und damit *austauschbar* sei. G._____ verfüge zudem über dieselben pharmakokinetischen Parameter wie E._____-_____, was im Vergleich der Fachinformationen bestätigt werde. Es sei nicht ersichtlich, welche klinisch relevanten Unterschiede zu G._____ bestünden. Dass sich G._____, F._____ und E._____-_____ identisch verhielten, werde auch durch das eingeholte Experten-Gutachten von Prof. Dr. med. B._____ der medizinischen Fakultät der Universität (…), Institut für Klinische Pharmakologie und viszerale Forschung, vom 20. Mai

2010, bestätigt (vgl. B-act. 1 Beilage 6). Ursprünglich sei als Kombinationspartner zu den Interferonen das E._____-Originalpräparat O._____ verwendet worden und hätten die Zulassungsinhaberinnen von V._____ und S._____ unterschiedslos dasselbe E._____-Präparat eines Dritten verwendet, was durch wissenschaftliche Studien bestätigt werde. In den Fachinformationen zu V._____, S._____, W._____ und T._____ werde zudem ausschliesslich nur der Wirkstoff E._____ erwähnt. Damit sei belegt, dass die Zulassungsinhaberinnen selbst das gleiche E._____-Präparat für die klinischen Studien verwendet habe. Später hätten die Zulassungsinhaberinnen damit begonnen, ihr eigenes E._____ herzustellen, ursächlich dafür seien jedoch nicht heilmittelrechtliche, sondern kommerzielle Überlegungen. Die Behauptungen des Instituts, wonach F._____ und G._____ nicht identisch seien, erwiesen sich daher als nicht relevant (vgl. B-act. 1 Rz. 66 ff., 92 ff. mit Verweis auf Beilagen 3b und 6). Die von swissmedic genannten Gründe gegen die gleichzeitige Zulassung von E._____-_____ für beide sich auf dem Markt befindlichen E._____ (F._____ und G._____) vermöchten auch deshalb nicht zu überzeugen: Weder im Heilmittelgesetz, im Krankenversicherungsgesetz noch in den Ausführungsverordnungen bestehe eine explizite Regel, wonach sich Generika an *ein* beim Institut zugelassenes Originalpräparat anlehnen müssten. Auch eine Gesetzesauslegung führe nicht zu diesem Resultat (B-act. 1 Rz. 88 ff.).

Zum Eventualantrag 3.1 führte sie aus, dass die Zulassung von E._____-_____ als Generikum zu F._____ zu beschränken sei, falls das Gericht zum Schluss komme, das Generikum könne nicht ohne Bioverfügbarkeitsstudie zu G._____ zugelassen werden. Zum Eventualantrag 3.2 ersuchte sie – falls erforderlich – um Zulassung unter der Auflage, dass Hinweise auf die Kombination mit pegylierten Interferonen in der Fachinformation zu unterlassen seien; eine vollständige Zulassungsverweigerung stelle eine unverhältnismässige Massnahme dar (B-act. 1 Rz. 101 ff.).

B.b Den mit Zwischenverfügung vom 8. Juli 2010 erhobenen Kostenvorschuss von Fr. 4'000.- leistete die Beschwerdeführerin am 16. Juli 2010 (B-act. 4).

B.c In ihrer Vernehmlassung vom 13. September 2010 beantragte die Vorinstanz die Abweisung der Beschwerde, soweit darauf einzutreten sei. In ihrem Begleitschreiben ersuchte sie das Gericht darum, den öffentli-

chen und privaten Geheimhaltungsinteressen bei Akteneinsichtsgesuchen Rechnung zu tragen, insbesondere die Vorakte act. SM 417 enthalte Angaben zu zwei Präparaten von Konkurrentinnen der Beschwerdeführerin (B-act. 6.1).

In formeller Hinsicht führte swissmedic aus, es liege in der Verantwortung der Beschwerdeführerin, wenn die Streitsache wegen Ablaufs des Erstanmelderschutzes für W._____ und T._____ abgeschrieben würde. Ihr sei seit November 2007 bzw. in schriftlicher Form seit Januar 2008 der Standpunkt des Instituts bekannt, wonach einem Generikum für F._____ oder G._____ zur Zeit noch laufende Erstanmelderschutzfristen für die beiden pegylierten Interferonformen W._____ und T._____ entgegenstehen würden (vgl. act. SM 21-29; frühester Zeitpunkt der Einreichung eines Zulassungsgesuchs für E._____-_____ am 5. Juli 2011 [als Generikum für G._____] bzw. am 21. September 2011 [als Generikum für F._____]). Die Beschwerdeführerin hätte damit eine rechtzeitige gerichtliche Beurteilung der strittigen Rechtsfragen herbeiführen können. Swissmedic erachte ein Eintreten nach Ablauf der Erstanmelderschutzfrist nicht als sachgerecht, zumal die [sich auf dem Markt befindlichen] E._____-Präparate nur in Kombination mit pegylierten (oder nicht-pegylierten) Interferonen zugelassen worden seien und sich die primäre Streitfrage nicht bei einer Vielzahl von anderen Arzneimitteln erneut stellen werde (B-act. 6.1 Rz. 1 ff.).

In materieller Hinsicht führte die Vorinstanz unter "Vorbemerkungen" aus, die Weigerung der Beschwerdeführerin, das Gesuch auf die Zulassung als Generikum *eines* Originalpräparates zu beschränken, sei für die Abweisung nicht kausal gewesen. Im Vordergrund stehe hier, dass die zugelassenen Kombinationstherapien mit einem E._____-Präparat und einer pegylierten Interferon-Form noch unter Erstanmelderschutz stünden und die Kombination mit nicht-pegylierten Interferon-Formen den Anforderungen an ein Generikum nicht genügten. Für den Fall, dass das Bundesverwaltungsgericht letztere Gründe verwerfe, dränge sich der Hinweis auf die Unzulässigkeit der Zulassung von E._____-_____ als Generikum für *zwei* Originalpräparate auf. Die Beschwerdeführerin stütze sich zudem in ihrer Argumentation teilweise auf veraltete Arzneimittelinformationen. Dies sei insbesondere für die Beurteilung, ob neben der Kombinationsbehandlung mit Interferonen für E._____-Präparate ein eigenständiges therapeutisches Anwendungsgebiet bestehe, ausschlaggebend (B-act. 6.1 Rz. 16 f.).

Zur Relevanz der Erstanmelderschutzfristen für die Präparate W._____ und T._____ für die Zulassung von E._____-_____ als Generikum führte die Vorinstanz aus, eine Zweitanmelderin könne sich nur auf Unterlagen abstützen, die im Zulassungsverfahren für das Originalpräparat eingereicht worden und dort aktenkundig seien. Beim Gesuch um Zulassung von F._____ und G._____, die nur in Kombination mit pegylierten (oder nicht-pegylierten) Interferon-Präparaten zugelassen worden seien, habe sich die jeweilige Gesuchstellerin auf die Zulassungsdokumentation zu W._____ und T._____ abgestützt und keine eigenen Prüfungsergebnisse eingereicht. Dies sei trotz der noch laufenden Erstanmelderschutzfristen möglich gewesen, da die jeweilige Gesuchstellerin gleichzeitig Zulassungsinhaberin für die pegylierte Interferon-Form gewesen sei, weshalb von einer Ermächtigung zur Anmeldung habe ausgegangen werden können. Die für die Zulassung von E._____-_____ in einer Kombinationstherapie mit pegylierten Interferonen erforderlichen Prüfungsergebnisse befänden sich aber nicht in der Dokumentation zu F._____ und G._____, sondern in der Zulassungsdokumentation zu W._____ und T._____. Die Beschwerdeführerin müsste sich demnach direkt auf diese Prüfungsergebnisse abstützen können; dem stünden aber die Erstanmelderschutzfristen entgegen, eine Ermächtigung der Zulassungsinhaberinnen habe sie jedoch nicht vorgelegt. Es gehe nicht an, dass die Beschwerdeführerin auf diesem Weg sich mittelbar auf die Prüfungsergebnisse der pegylierten Interferon-Präparate abstütze und damit den Erstanmelderschutz umgehe. Das Hauptbegehren Nr. 2 sei deshalb abzuweisen (vgl. B-act. 6.1 Rz. 18 ff.).

Zu einer allfälligen von der Beschwerdeführerin vorgebrachten Beschränkung der Zulassung auf die Kombinationstherapie mit S._____ oder V._____ (nicht-pegylierte Interferon-Präparate; vgl. Eventualantrag 3b.) verwies das Institut auf die Praxis der Rekurskommission für Heilmittel, wonach als Zulassungsvoraussetzung aufgrund der beigebrachten Dokumentation schlüssig belegt sein müsse, dass das Arzneimittel von hoher Qualität und in der gewählten Dosierung für die beanspruchten Indikationen oder Anwendungsgebiete ausreichend wirksam und relativ unschädlich sei, mithin ein günstiges Nutzen/Risiko-Verhältnis aufweise. Ein wichtiges Kriterium zur Bestimmung des Nutzens eines Arzneimittels betreffe u.a. die Zulassungssituation für die fragliche Indikation. Das Institut habe einzig bestätigt, dass die Qualität von E._____-_____ ausreichend dokumentiert worden und anhand der Studie die Bioäquivalenz mit F._____ belegt sei. Daraus könne jedoch nicht der Schluss gezogen werden, ein günstiges Nutzen/Risiko-Verhältnis liege für E._____-

_____ vor. Swissmedic hielt weiter zum therapeutischen Wert und zur Kombinationstherapie mit nicht-pegylierten Interferonen fest: Durch die Kombination der Interferone mit E._____ hätten bei der Behandlung der Hepatitis C die Ansprechraten im Vergleich zur Interferonmonotherapie signifikant verbessert und die Rückfallraten verringert werden können. Durch die Einführung der pegylierten Interferon-Formen sei die Halbwertszeit des Standardinterferons massgeblich verlängert worden, weshalb nur noch eine wöchentliche Applikation resultiere. Neben der vorteilhafteren Patientencompliance könne aufgrund der aktuell vorliegenden Studiendaten davon ausgegangen werden, dass die Kombinationsbehandlung mit pegyliertem Interferon signifikant wirksamer sei als diejenige mit nicht-pegyliertem Interferon. Im Alltag habe sich deshalb die Behandlung der chronischen Hepatitis C mit E._____ (Wirkstoff) in Kombination mit pegyliertem Interferon als Standardtherapie etabliert. Ein E._____-Präparat, das in der Schweiz deshalb nur zur Kombinationstherapie mit einer nicht-pegylierten Interferon-Form zugelassen würde, weise deshalb ein deutlich ungünstigeres Nutzen/Risiko-Verhältnis auf als die bereits bestehenden Therapieangebote. Falsch sei der Hinweis der Beschwerdeführerin auf bestimmte Indikationen, die nur in Kombination mit nicht-pegylierten Interferonen behandelt werden könnten; sie stütze diese Aussage auf veraltete Fachinformationen ab (B-act. 6.1 23 ff.).

Bei der Zulassung von Generika sei zwar nicht Voraussetzung, dass das Generikum den aktuellsten wissenschaftlichen Stand der Medizin in seinem Anwendungsgebiet repräsentiere. Jedoch habe das Generikum mit Blick auf ein bestimmtes therapeutisches Ziel, d.h. in Relation zu einer bestimmten Indikation, ein ebenso günstiges Nutzen/Risiko-Verhältnis wie das Originalpräparat aufzuweisen. Dies treffe bei E._____-_____ in Kombination mit den vom Erstanmelderschutz nicht mehr erfassten nicht-pegylierten Interferonen nicht zu, da diese Kombination bei derselben Indikation Hepatitis C einen klaren therapeutischen Nachteil und damit ein ungünstigeres Nutzen/Risiko-Verhältnis aufweise. Damit unterscheide es sich in relevanter Weise von den übrigen Generika, die aufgrund eines Erstanmelderschutzes (nur) einen Teil der Indikationen des Originalpräparates abdecken könnten. Hinzu komme, dass ein Generikum bei der Zulassung im Vergleich zum Originalpräparat nicht nur „im Wesentlichen gleich“, sondern austauschbar sein müsse. Die Frage der Zweitanmeldung ziele hingegen auf die Abgrenzung zwischen dem vom Erstanmelderschutz erfassten Originalpräparat und einer (von diesem Schutz nicht erfassten) Anmeldung; für Generika liessen sich hieraus keine Schlüsse ziehen. Weiterhin und praxisgemäss sei es so, dass Generika auch zuge-

lassen werden könnten, wenn nur *ein Teil* der Indikationen des Originalpräparates abgedeckt werden könne und beispielsweise bestimmte Patientenuntergruppen mit dem Generikum nicht behandelt werden dürften. In der vorliegenden Konstellation sei dies jedoch nicht möglich, da bei der beantragten Beschränkung auf einen einzigen Kombinationspartner (S._____ oder V._____ [nicht-pegylierte Interferone]) nicht bloss eine Patientenuntergruppe unberücksichtigt bliebe; das Präparat E._____-_____ könnte für sämtliche Patienten in seinem primären Anwendungsgebiet – Kombinationstherapie der chronischen Hepatitis C mit einem pegylierten Interferon-Präparat – nicht eingesetzt werden. Unter diesen Umständen könne E._____-_____, das nur in Kombination mit nicht-pegylierten Interferonen angewendet werden dürfte und damit ein deutlich ungünstigeres Nutzen/Risiko-Verhältnis aufweise als die bereits zugelassenen therapeutischen Alternativen, als nicht mit dem beigezogenen Originalprodukt austauschbar angesehen werden. Das Eventualbegehren 3.2 sei deshalb abzuweisen (B-act. 6.1 Rz. 27 ff.).

Zur Beschränkung auf ein Originalpräparat ergänzte das Institut, F._____ und G._____ seien nicht identisch. Abweichungen zeigten sich in den mit dem Gesuch eingereichten Studien durch in sämtlichen Rubriken abweichende Arzneimittelinformationen, zudem würden die Präparate von verschiedenen Firmen hergestellt. In der Praxis sei damit eine Verwechslungsgefahr und potentielle Gefährdung der Arzneimittelsicherheit verbunden. Nichts anderes lasse sich aus der Fachinformation der vier (pegylierten bzw. nicht-pegylierten) zugelassenen Interferon-Präparate entnehmen, zumal darin nur die Wirkstoffbezeichnung (E._____) genannt sei, wie in der Fachinformation eines Arzneimittels immer die Wirkstoffbezeichnung eines allfälligen Zweitpräparats und nicht dessen Handelsname verwendet werde. Zuzustimmen sei der Beschwerdeführerin, dass der Nachweis für die Bioäquivalenz von E._____-_____, Filmtabletten für F._____, Kapseln, erbracht worden sei. Auch die Bioäquivalenz von F._____, Kapseln, und G._____, Filmtabletten, sei anhand der durch die jeweiligen Zulassungsinhaberinnen vorgelegten Studiendaten belegt worden. Daraus könne aber nicht der Schluss gezogen werden, dass E._____-_____ und G._____ zwingend bioäquivalent sein müssten, da die Bioäquivalenz nicht anhand exakter Werte ermittelt werde und daher die Annahme, dass wenn a = b und a = c sei, dann auch b = c sein müsse, nicht zulässig sei. Vorliegend gehe es ausserdem nicht um die Beurteilung verschiedener Dosisstärken desselben Präparats. Vorliegend seien zwei Arzneimittel mit grundlegend anderen Zusammensetzungen zu beurteilen – E._____-

_____ enthalte andere Hilfsstoffe als G._____ –, weshalb sie im Grunde wie bei einer Hilfsstoffänderung zu behandeln seien. Entsprechend seien nach den einschlägigen Richtlinien Bioäquivalenz-Studien einzureichen, da die Pharmakokinetik unterschiedlich ausfallen könne, was die Beschwerdeführerin ausser Acht liesse (B-act. 6.1 Rz. 32 ff.).

B.d Mit Replik vom 17. September 2010 (B-act. 10) hielt die Beschwerdeführerin an ihren Anträgen fest und stellte in prozessualer Hinsicht folgende Anträge:

1. "Die Beschwerde sei beschleunigt zu behandeln, so dass ein Entscheid in der Sache noch vor Ablauf des Erstanmelderschutzes am 5. Juli 2011 für W._____ bzw. am 12. September 2011 für T._____ ergehen kann.

2. Eventuell, falls ein Entscheid in der Sache vor Ablauf des Erstanmelderschutzes von T._____ am 12. September 2011 nicht möglich sein sollte, sei in einem Teilentscheid je separat zu entscheiden über:

2.1 Beschwerdeantrag Ziff. 3.1, und

2.2 die Zulassung von E._____-_____ als Generikum zu G._____ (Beschwerdeantrag Ziff. 3),

wobei der Entscheid über Ziff. 2.1 sofort und ohne weiteren Aufschub erfolgen soll.

3. Die Swissmedic sei aufzufordern, sich darüber zu erklären, ob sie an der angefochtenen Verfügung festhalten will, nachdem der Erstanmelderschutz für W._____ bzw. T._____ abgelaufen ist."

Einleitend äusserte sie sich zu ihrer Beschwerdelegitimation und insbesondere zu ihrem schutzwürdigen Interesse im vorliegenden Fall sowie zum Ablauf des durchgeführten Verwaltungsverfahrens. Nach dem 12. September 2011 bestünden zudem keine Gründe mehr gegen die Zulassung von E._____-_____ als Generikum zu F._____, weshalb über den Beschwerdeantrag 3.1 vorweg zu entscheiden sei.

Die Beschwerdeführerin nahm ausführlich zum Erstanmelderschutz der pegylierten Interferone Stellung. Sie führte aus, dass die Studien über die pegylierten Interferone sich zwar nicht im Zulassungsdossier für F._____ und G._____ befänden, jedoch in den Fachinformationen zu beiden Originalpräparaten darauf referenziert werde und diese materiell zu den Zulassungsunterlagen gehörten. Deshalb sei der Ort, wo die Studien administrativ abgelegt seien, irrelevant. Art. 12 Abs. 2 VAZV (siehe hienach E. 6.2.1) verlange ausdrücklich, dass das Originalpräparat

"auf der Grundlage vollständiger Zulassungsunterlagen" zugelassen worden sei. F._____ Kapseln 200 mg und G._____ Filmtabletten 200 mg seien auf der Grundlage einer vollständigen Dokumentation zugelassen worden. Soweit die Befürchtungen betreffend Umgehung des Erstanmelderschutzes überhaupt begründet wären, könnte dem – entsprechend dem Eventualantrag Ziff. 3.2 – Rechnung getragen werden dadurch, dass in der Fachinformation die pegylierten Interferone als therapeutische Kombinationspartner nicht genannt werden oder ein expliziter Negativhinweis aufgenommen werde; letzterer sei jedoch unüblich und unverhältnismässig. Dass die Zulassung generell verweigert worden sei, sei unverhältnismässig; der Erstanmelderschutz hätte durch mildere Massnahmen gewahrt werden können.

Weiter äusserte sich die Beschwerdeführerin zu den Ausführungen der Vorinstanz bezüglich dem besseren Nutzen/Risiko-Verhältnis mit pegylierten Interferonen und legte dar, weshalb aus ihrer Sicht und unter Bezugnahme auf die Fachinformationen von F._____ und G._____ diese Ausführungen nicht relevant seien: Einerseits sei mit dem vereinfachten Zulassungsverfahren unter bestimmten Voraussetzungen kein voller Nachweis der Sicherheit und Wirksamkeit erforderlich und andererseits seien die Kombinationstherapie mit nicht-pegylierten Interferonen für F._____ und W._____ ohne Einschränkungen zugelassen und S._____ und V._____ als gleichwertige therapeutische Kombinationspartner von F._____ und G._____ erwähnt. Demnach bestehe eine rechtsungleiche Bevorzugung von F._____ und G._____, welche sich auf keine sachlichen Gründe abstütze.

In Bezug auf die Frage nach der Zulassung von E._____-_____ als Generikum zu G._____ halte swissmedic in seiner Vernehmlassung selber fest, die Bioäquivalenz von F._____ Kapseln und G._____ Filmtabletten sei gegeben. Zudem habe im (ordentlichen) Zulassungsverfahren für F._____ und G._____ nicht nur die Bioäquivalenz nachgewiesen, sondern auch der volle Nachweis der pharmakokinetischen Eigenschaften erbracht werden müssen. Das Zulassungsverfahren habe deshalb gezeigt, dass F._____ und G._____ identische pharmakokinetische Eigenschaften aufwiesen, was swissmedic selber bekunde und was auch durch das Protokoll der amerikanischen Zulassungsbehörde (FDA) vom 20. November 2002 bestätigt werde. Gemäss dem beigelegten Gutachten von Dr. B._____ (B-act. 1 Beilage 6) seien spätere pivotale Studien (Schlüsselstudien) mit G._____ durchgeführt und als ausreichend für den Nachweis und die Sicherheit von F._____

erachtet worden. Auch die angeblich unterschiedliche Dosierempfehlung in der Fachinformation sei irrelevant. Allfällige Unterschiede in der Dosierung zeigten, dass die Dosierung patientenindividuell bestimmt werden müsse; dem würden auch die Fachinformationen von E._____-_____ Rechnung tragen. Irrelevant sei auch der Hinweis der Vorinstanz auf die unterschiedlichen Hilfsstoffe, da die pharmakokinetischen Eigenschaften dieselben seien und Bioäquivalenz bestehe. Im vereinfachten Verfahren seien unterschiedliche Hilfsstoffe ohnehin nicht relevant. Insgesamt habe die Beschwerdeführerin den Nachweis dafür erbracht, dass vorliegend keine zweite Studie erforderlich sei, um die Bioäquivalenz zwischen G._____ und E._____-_____ nachzuweisen (B-act. 10 Rz. 52 ff.).

B.e Mit Duplik vom 12. Januar 2011 (B-act. 12) hielt die Vorinstanz an ihren Rechtsbegehren und deren Begründung fest und nahm zu den Vorbringen der Beschwerdeführerin in der Replik ausführlich Stellung hinsichtlich des Rechtschutzinteresses, des Ablaufs des in Frage stehenden Verwaltungsverfahrens und dessen Voraussetzungen.

Zur Relevanz der Erstanmelderschutzfristen der pegylierten Interferone für die Zulassung von E._____-_____ präzisierte swissmedic Folgendes: Dadurch, dass Studien in einer Fachinformation erwähnt würden, seien sie nicht automatisch materieller Bestandteil der Zulassungsunterlagen, andernfalls könnte der gesetzlich vorgesehene Erstanmelderschutz in einer Vielzahl von Fällen damit umgangen werden, dass spätere Gesuchstellerinnen auf die Unterlagen in der (zugelassenen) Zweitanmeldung verweisen würden. Zudem sei das Originalpräparat O._____, nicht jedoch F._____ und G._____ im ordentlichen Verfahren zugelassen worden, letztere Arzneimittel seien Zweitanmeldungen zu O._____. Sollte das Bundesverwaltungsgericht die Zulassung von E._____-_____ in Kombination mit nicht-pegylierten Interferonen als den heilmittelrechtlichen Zulassungsanforderungen genügend erachten, müsste ein Disclaimer in der Fachinformation aufgenommen werden, der auf das stark eingeschränkte therapeutische Anwendungsgebiet des Präparates hinweise.

Die Vorinstanz präzisierte weiter, weshalb aus ihrer Sicht eine beschränkte Zulassung von E._____-_____ für die Kombinationstherapie mit nicht-pegylierten Interferonen gestützt auf die aktuell gültigen, anerkannten Richtlinien zur Therapie der chronischen Hepatitis C nicht mehr einem genügenden Nutzen/Risiko-Verhältnis entspreche. Ebenso verwies sie

nochmals auf die Definition von Generika gemäss Heilmittelgesetzgebung als eine Untergruppe von "Arzneimitteln mit bekannten Wirkstoffen". Generika müssten mit dem als Originalpräparat bezeichneten Arzneimittel austauschbar sein. Die freie Austauschbarkeit diene dazu, dass sie im klinischen Alltag in gleicher Weise verwendet werden könnten wie das Originalpräparat. Demgegenüber könne E._____-_____, welches im Gegensatz zum herangezogenen Originalpräparat ausschliesslich in Kombination mit einem von zwei möglichen Kombinationspartnern (pegyliertes bzw. nicht-pegyliertes Interferon) angewendet werden könne, nicht mit diesem als frei austauschbar qualifiziert werden; dies gelte umso mehr, als die verbleibende Kombination mit nicht-pegylierten Interferonen die klinisch unterlegene Variante darstelle.

Weiter äusserte sich die Vorinstanz ausführlich zu den Erörterungen der Beschwerdeführerin in der Replik, E._____-_____ sei ebenfalls als Generikum zu G._____ zuzulassen und legte dar, weshalb aus Sicht des Instituts die Beschwerdeführerin sich auf eines der beiden Originalpräparate als Grundlage (F._____ und G._____) zu beschränken und die Beschwerdeführerin zudem die Voraussetzungen für die Zulassung von E._____-_____ als Generikum zu G._____ nicht erfüllt habe.

B.f Mit Verfügung vom 17. Januar 2011 schloss das Bundesverwaltungsgericht den Schriftenwechsel ab (B-act. 13).

C.

C.a Mit Eingabe vom 26. Januar 2011 ersuchte die Beschwerdeführerin um Einsicht in die Verfahrensakten (B-act. 14). Das Bundesverwaltungsgericht forderte deshalb die Vorinstanz auf mitzuteilen, welche Verfahrensakten allfälligen öffentlichen und privaten Geheimhaltungsinteressen unterstünden (B-act. 15). Diese teilte am 18. Februar 2011 mit, in eine gekennzeichnete Textstelle in der Vorakte act. SM 417 aus dem Dokument „Vorlage Evaluationsbericht Regulatory“ (act. SM 409 – 425) sei die Einsichtnahme zu verweigern (B-act. 18). Am 23. Februar 2011 gewährte das Bundesverwaltungsgericht Einsicht in die Vorakten – mit Ausnahme der genannten Passage (B-act. 19).

C.b Mit Eingabe vom 3. März 2011 verwies die Beschwerdeführerin auf ihre bisherigen Eingaben und verzichtete auf die Einreichung einer weiteren Stellungnahme. Gleichzeitig retournierte sie die zur Verfügung gestellten Akten (B-act. 20 f.).

D.

D.a Mit Eingabe vom 24. November 2011 übermittelte die Vorinstanz dem Bundesverwaltungsgericht ihre Korrespondenz vom 23. November 2011 an die Beschwerdeführerin. Dieser ist zu entnehmen, dass die Beschwerdeführerin am 14. September 2011 bei swissmedic ein neues Zulassungsgesuch für E._____-_____, 200 mg, 400 mg, Filmtabletten, als Generikum des Original-Präparates F._____, 200 mg, Kapseln, eingereicht habe. Die Vorinstanz wies in ihrem Antwortschreiben auf das vor Bundesverwaltungsgericht hängige Verfahren C-4776/2010 hin, in welchem die Beschwerdeführerin u.a. beantragt habe, *"das Gesuch vom 21. April 2009 um Zulassung von E._____-_____, Filmtabletten (200 mg und 400 mg), als Generikum zu F._____, Kapseln 200 mg (Zulassungs-Nr. […]) […] gutzuheissen"* und teilte mit, bei der Behandlung der Sache, welche Gegenstand der mit der Beschwerde angefochtenen Verfügung bilde, sei der Streitgegenstand an das Bundesverwaltungsgericht übergegangen, weshalb es dem Institut verwehrt sei, über die Frage der Zulassung von E._____-_____ Filmtabletten als Generikum zu F._____ Kapseln verbindliche Anordnungen zu treffen. Sie sehe sich deshalb zum gegenwärtigen Zeitpunkt ausser Stande, das Gesuch vom 14. September 2011 weiter zu bearbeiten (B-act. 22.1).

In der weiteren Korrespondenz mit der Beschwerdeführerin und mit deren Rechtsvertreter hielt das Institut an seiner Auffassung fest und forderte die Beschwerdeführerin auf, sich mit seinem Begehren an das Bundesverwaltungsgericht zu wenden (B-act. 24.1).

Die Beschwerdeführerin liess sich gegenüber dem Bundesverwaltungsgericht nicht mehr vernehmen.

D.b Auf weitere Vorbringen der Parteien und die eingereichten Akten wird – soweit erforderlich – im Rahmen der nachfolgenden Erwägungen eingegangen.

Das Bundesverwaltungsgericht zieht in Erwägung:

1.

Die Zuständigkeit zur Beurteilung der vorliegenden Streitsache richtet sich nach Art. 31 ff. des Bundesgesetzes vom 17. Juni 2005 über das Bundesverwaltungsgericht (VGG, SR 173.32). Danach beurteilt das Gericht insbesondere Beschwerden gegen Verfügungen der Anstalten und

Betriebe des Bundes (Art. 33 Bst. e VGG). Da das Institut eine öffentlich-rechtliche Anstalt des Bundes bildet (Art. 68 Abs. 2 des Bundesgesetzes vom 15. Dezember 2000 über Arzneimittel und Medizinprodukte (HMG, SR 812.21), die angefochtene Anordnung ohne Zweifel als Verfügung im Sinne von Art. 5 Abs. 1 des Bundesgesetzes vom 20. Dezember 1968 über das Verwaltungsverfahren (VwVG, SR 172.021) zu qualifizieren ist und zudem keine Ausnahme gemäss Art. 32 VGG vorliegt, ist das Bundesverwaltungsgericht zur Beurteilung der vorliegenden Beschwerde zuständig.

2.
Angefochten ist die Verfügung des Instituts vom 2. Juni 2010, mit welcher dieses das Zulassungsgesuch für das Generikum E._____-_____, Filmtabletten (200 mg und 400 mg) abgewiesen und eine Gebühr von Fr. 7'000.- festgesetzt hat.

2.1. Anfechtungsobjekt im Verfahren vor dem Bundesverwaltungsgericht bildet der vorinstanzliche Entscheid. Das Anfechtungsobjekt bildet den Rahmen, welcher den möglichen Umfang des Streitgegenstandes begrenzt. Gegenstand des Beschwerdeverfahrens kann nur sein, was Gegenstand des erstinstanzlichen Verfahrens war oder nach richtiger Gesetzesauslegung hätte sein sollen. Streitgegenstand ist in der nachträglichen Verwaltungsrechtspflege das Rechtsverhältnis, das Gegenstand der angefochtenen Verfügung bildet, soweit es im Streit liegt. Anfechtungsobjekt und Streitgegenstand sind identisch, wenn die Verfügung insgesamt angefochten wird. Bezieht sich demgegenüber die Beschwerde nur auf einen Teil des durch die Verfügung bestimmten Rechtsverhältnisses, gehören die nicht beanstandeten Teilaspekte des verfügungsweise festgelegten Rechtsverhältnisses zwar wohl zum Anfechtungsobjekt, nicht aber zum Streitgegenstand. Letzterer darf im Laufe des Beschwerdeverfahrens weder erweitert noch qualitativ verändert werden; er kann sich höchstens verengen und um nicht mehr streitige Punkte reduzieren, nicht aber ausweiten. Fragen, über welche die erstinstanzliche Behörde nicht entschieden hat, darf auch die zweite Instanz nicht beurteilen, sonst würde in die funktionelle Zuständigkeit der ersten Instanz eingegriffen (ANDRÉ MOSER/MICHAEL BEUSCH/LORENZ KNEUBÜHLER, Prozessieren vor dem Bundesverwaltungsgericht, 2. Auflage, Basel 2013, Rz. 2.7 f., mit weiteren Hinweisen).

2.2. Das Institut hat in der "Zusammenfassung der Aspekte Regulary Review", welche integrierenden Bestandteil der Verfügung vom 2. Juni 2010

bildet, einerseits dargelegt, dass der Erstanmelderschutz zu den therapeutischen Kombinationspartnern Peginterferon x._____ und Peginterferon y._____ einer Zulassung entgegenstehe und andererseits der Kombination von E._____-_____ mit (nicht-pegylierten) Interferonen die Beurteilung des Nutzen-Risikoverhältnisses der Zulassung widerspreche. Im Weiteren führte die Vorinstanz aus, dass sich die Zulassung des Generikums E._____-_____ auf ein einziges Original-Präparat stützen müsse und das Generikum nicht, wie von der Beschwerdeführerin beantragt, für zwei Originalpräparate gleichzeitig zugelassen werden könne (vgl. act. SM 504 – 506).

Daraus ergibt sich, dass swissmedic im angefochtenen Verwaltungsakt über drei Teilaspekte (Erstanmelderschutz bezüglich Kombinationspartner pegylierte Interferone, Nutzen-Risiko-Verhältnis bezüglich Kombinationspartner nicht-pegylierte Interferone sowie Zulassung von einem Generikum zu zwei Originalprodukten) verfügt und der Beschwerdeführerin für das Zulassungsverfahren Kosten auferlegt hat. Die Beschwerdeführerin hat die Verfügung insgesamt angefochten und gleichzeitig verschiedene Unter- bzw. Eventualanträge gestellt. Nachfolgend ist demnach in E. 3 zu prüfen, ob und allenfalls zu welchen Teilaspekten der Verfügung die Beschwerdeführerin zur Beschwerde legitimiert ist.

2.3. Soweit die Beschwerdeführerin Anträge stellt, die offensichtlich nicht den Streitgegenstand betreffen, wie zum Beispiel den Antrag, das Bundesverwaltungsgericht habe die Zulassung von V._____ und S._____ zu widerrufen (vgl. B-act. 10 Rz. 31), ist darauf nicht einzutreten.

3.

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 schützenswertes Interesse an deren Aufhebung oder Änderung hat. Die Voraussetzungen der Beschwerdebefugnis müssen grundsätzlich im Urteilszeitpunkt vorliegen (ISABELLE HÄNER, in: Christoph Auer/Markus Müller/Benjamin Schindler [Hrsg.], Kommentar zum Bundesgesetz über das Verwaltungsverfahren [VwVG], Zürich 2008 [nachfolgend: VwVG-Kommentar], Rz. 1 ff. zu Art. 48 Abs. 1).

3.1. Als Gesuchstellerin hat die Beschwerdeführerin am vorinstanzlichen Verfahren teilgenommen. Sie ist als Adressatin durch die angefochtene

Verfügung ohne Zweifel besonders berührt. Der auferlegte Verfahrenskostenvorschuss ist rechtzeitig geleistet worden. Die Beschwerde wurde im Übrigen frist- und formgerecht eingereicht (vgl. Art. 50 Abs. 1, 52 Abs. 1 und 63 Abs. 4 VwVG), weshalb die Eintretensvoraussetzungen insoweit erfüllt sind.

3.2. Näher zu prüfen bleibt demnach, ob ein ausreichendes, schutzwürdiges Interesse der Beschwerdeführerin an der Aufhebung oder Änderung der angefochtenen Verfügung bzw. an allen Teilaspekten der Verfügung besteht.

3.2.1. Das schutzwürdige Interesse kann sowohl rechtlicher als auch bloss tatsächlicher Natur sein, jedoch muss ein persönliches Interesse bestehen. Darüber hinaus muss ein aktuelles und praktisches Interesse an der Überprüfung der angefochtenen Verfügung nachgewiesen werden. Aktuell ist das Interesse, wenn der durch die Verfügung erlittene Nachteil im Zeitpunkt des Beschwerdeentscheides noch besteht, praktisch ist es, wenn dieser Nachteil bei Gutheissung der Beschwerde beseitigt würde. Das Interesse ist somit dann schutzwürdig, wenn durch den Ausgang des Verfahrens die tatsächliche oder rechtliche Situation des Beschwerdeführenden noch beeinflusst werden kann. Demgegenüber fehlt es an einem aktuellen praktischen Interesse, wenn der Nachteil auch bei Gutheissung der Beschwerde nicht mehr behoben werden kann (vgl. BGE 131 II 670 E. 1.2, 128 II 34 E. 1b, 121 II 176 E. 2; HÄNER, a.a.O., Rz. 21 zu Art. 48 Abs. 1).

3.2.2. Vorliegend bestand im Zeitpunkt der Gesuchstellung durch die Beschwerdeführerin am 21. April 2009 für die Zulassung von E._____-_____ (act. SM 383) für die beiden in Frage stehenden E._____-Originalpräparate F._____ und G._____, für welche E._____-_____ als Generikum zugelassen werden soll, unbestritten kein Erstanmelderschutz mehr. Die beiden Originalpräparate sind indessen für die in Frage stehende (einzige) Indikation Hepatitis C ausschliesslich in Kombinationstherapie mit Interferonen zugelassen, welche ihrerseits – jedenfalls in pegylierter Form – im Antrags- und im Verfügungszeitpunkt (siehe hienach E. 5.5 ff.) noch unter Erstanmelderschutz standen (F._____ in Kombination mit T._____ [pegyliertes Interferon y._____] und G._____ in Kombination mit W._____ [pegyliertes Interferon x._____]). Diese Erstanmeldefristen sind am 12. September 2011 bzw. am 5. Juli 2011 abgelaufen.

3.2.3. Es stellt sich daher die Frage, ob noch ein aktuelles Rechtschutzinteresse besteht, oder ob die Beschwerdeführerin bei der Vorinstanz mit Ablauf der Erstanmelderschutzfristen hätte ein neues Gesuch stellen können.

Aus den Akten geht hervor, dass die Beschwerdeführerin am 14. September 2011 bei swissmedic ein neues Gesuch um Zulassung von E._____-_____, 200 mg, 400 mg, als Generikum zu F._____, 200 mg, Kapseln, eingereicht hat (vgl. B-act. 22.1). Die Vorinstanz hat sich indessen mit Verweis auf den Devolutiveffekt (siehe hienach E. 4.4.3) als ausser Stande erklärt, das neue Gesuch zu prüfen, hat auf das laufende Verfahren C-4776/2010 verwiesen und die Beschwerdeführerin eingeladen, sich mit neuen Rechtsbegehren an das Bundesverwaltungsgericht zu wenden (vgl. B-act. 22.1, 24.1). Diesbezügliche Anträge sind beim Bundesverwaltungsgericht jedoch nicht eingegangen.

3.2.4. Das Vorliegen eines aktuellen und praktischen Interessens – bezüglich Vorliegens eines Erstanmelderschutzes gegenüber F._____ (200 mg, Kapseln; in Kombination mit T._____) und G._____ (200 mg, 400 mg, Filmtabletten; in Kombination mit W._____) – muss unter den Umständen der abgelaufenen Erstanmeldeschutzfristen für T._____ und W._____ insofern verneint werden, da auch bei einer diesbezüglichen Gutheissung der Beschwerde weder die tatsächliche noch die rechtliche Situation der Beschwerdeführerin im konkreten Einzelfall verbessert würde. Ebensowenig kann der erlittene Nachteil durch den Entscheid des Bundesverwaltungsgerichts noch behoben werden.

3.2.5. Vom Erfordernis der Aktualität des Interesses kann allerdings in Ausnahmefällen abgesehen werden. Gemäss ständiger bundesgerichtlicher Rechtsprechung ist dies dann der Fall, wenn sich die aufgeworfenen Fragen jederzeit unter gleichen oder ähnlichen Umständen wieder stellen könnten, ohne dass im Einzelfall rechtzeitig eine höchstrichterliche Prüfung möglich wäre. Darüber hinaus müssen sich Fragen von grundsätzlicher Bedeutung stellen, an deren Beantwortung ein hinreichendes öffentliches Interesse besteht. Die Überprüfung beschränkt sich dabei auf die sich in Zukunft mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit erneut stellenden Streitfragen, währenddessen die zufälligen Modalitäten des obsolet gewordenen Einzelfalles ausser Acht zu lassen sind (BGE 136 II 101 E. 1.1, 135 I 79 E. 1, 131 II 670 E. 1b und 2, 128 II 34 E. 1b; HÄNER, a.a.O., Rz. 22 zu Art. 48 Abs. 1).

3.2.6. Unter diesem Aspekt ist Folgendes festzustellen: Bei der vorliegenden Frage, ob der Erstanmelderschutz bei der Zweitanmeldung eines Arzneimittels auch anwendbar ist, wenn zwar dem Generikum zum zuzulassenden Originalpräparat der Erstanmelderschutz nicht mehr entgegensteht, aber das zuzulassende Generikum nur mit einem zweiten – noch unter Erstanmelderschutz stehenden – Arzneimittel kombiniert angewendet werden darf, handelt es sich um eine Grundsatzfrage, welche das Bundesverwaltungsgericht bisher noch nie beantwortet hat und an deren Beantwortung ein hinreichendes öffentliches Interesse besteht. Demnach ist diese offene Frage trotz abgelaufenem Erstanmelderschutz zu prüfen (E. 5.4 ff.).

3.2.7. Die Grundsatzfrage, ob der Zulassung von E._____-_____ ein Erstanmelderschutz entgegenstand, stellt indessen – wie bereits dargelegt – im vorliegenden Streitfall nur einen Teilaspekt dar. Betreffend die Fragestellungen, ob swissmedic das Arzneimittel E._____-_____ als Generikum in Kombination mit nicht-pegylierten Interferonen hätte zulassen müssen – zu F._____ und allenfalls gleichzeitig zu G._____ – liegt ein schutzwürdiges Interesse der Beschwerdeführerin an der Prüfung durch das Bundesverwaltungsgericht vor. Auf die Beschwerde vom 1. Juli 2010 ist deshalb im dargelegten Rahmen einzutreten.

4.
Das Verfahren vor dem Bundesverwaltungsgericht richtet sich im Wesentlichen nach den Vorschriften des VwVG und des VGG.

4.1. Mit der Beschwerde an das Bundesverwaltungsgericht 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 in Verbindung mit Art. 49 VwVG).

4.2. Das Bundesverwaltungsgericht ist nach 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. BGE 128 II 145 E. 1.2.2 sowie

FRITZ GYGI, Bundesverwaltungsrechtspflege, 2. Auflage, Bern 1983, S. 212).

4.3. Das Bundesverwaltungsgericht überprüft nur den Entscheid der unteren Instanz und setzt sich nicht an deren Stelle. Insbesondere dann, wenn die Ermessensausübung, die Anwendung unbestimmter Rechtsbegriffe oder die Sachverhaltswürdigung hoch stehende, spezialisierte technische oder wissenschaftliche Kenntnisse erfordert, ist eine Zurückhaltung des Gerichts bei der Überprüfung vorinstanzlicher Bewertungen angezeigt (vgl. BGE 130 II 449 E. 4.1, BGE 126 II 43 E. 4c, BGE 121 II 384 E. 1, BGE 108 V 130 E. 4c/dd; vgl. auch VPB 67.31 E. 2, VPB 68.133 E. 2.4; MOSER/BEUSCH/KNEUBÜHLER, a.a.O., Rz. 2.154 ff.; YVO HANGARTNER, Behördenrechtliche Kognitionsbeschränkungen in der Verwaltungsrechtspflege, in: Benoît Bovay/Minh Son Nguyen [Hrsg.], Mélanges en l'honneur de Pierre Moor, Bern 2005, S. 326 f., BEATRICE WAGNER PFEIFFER, Zum Verhältnis von fachtechnischer Beurteilung und rechtlicher Würdigung im Verwaltungsverfahren, in: ZSR, NF 116, I. Halbbd., S. 442 f.).

4.4.

4.4.1. Nach den allgemeinen intertemporalen Regeln sind in verfahrensrechtlicher Hinsicht diejenigen Rechtssätze massgebend, welche im Zeitpunkt der Beschwerdebeurteilung Geltung haben (BGE 130 V 1 E. 3.2), unter Vorbehalt spezialgesetzlicher Übergangsbestimmungen.

4.4.2. In materiell-rechtlicher Hinsicht sind grundsätzlich diejenigen Rechtssätze massgebend, die bei der Erfüllung des zu Rechtsfolgen führenden Tatbestandes Geltung haben, wobei nach ständiger Praxis auf den im Zeitpunkt des Erlasses des angefochtenen Verwaltungsaktes eingetretenen Sachverhalt abgestellt wird (BGE 130 V 329, BGE 129 V 1 E. 1.2 mit Hinweisen). Demnach ist vorliegend auf den Sachverhalt abzustellen, wie er zum Zeitpunkt der angefochtenen Verfügung vom 2. Juni 2010 Bestand hatte, was auch für die entsprechenden Ausgaben des Arzneimittel-Kompendiums gilt.

4.4.3. Mit der Einreichung einer Beschwerde geht die Behandlung der Streitsache auf die Beschwerdeinstanz über (Devolutiveffekt [Art. 54 VwVG]; vgl. BGE 130 V 138 E. 4.2, BGE 100 Ib 351 E. 3 mit Hinweis). Diese hat ihren Entscheid grundsätzlich gestützt auf den rechtserheblichen Sachverhalt im Urteilszeitpunkt zu treffen. Das Bundesverwaltungsgericht hat daher Veränderungen des Sachverhalts, die sich nach Eröff-

nung der angefochtenen Verfügung ergeben, zu berücksichtigen, sofern und soweit sie den Streitgegenstand nicht in unzulässiger Weise ausdehnen. Folglich dürfen die Parteien ihren Rechtsstandpunkt im Laufe des Verfahrens ändern und – im Rahmen des Streitgegenstandes – grundsätzlich bisher noch nicht gewürdigte, bekannte wie auch bis anhin unbekannte neue Sachverhaltselemente, die sich zeitlich vor oder erst im Laufe des Rechtsmittelverfahrens zugetragen haben, vorbringen. Gleiches gilt für neue Beweismittel und neue Begründungen. Laut herrschender Lehre müssen derartige neue Vorbringen, sofern sie als ausschlaggebend erscheinen, auch dann berücksichtigt werden, wenn sie nach Ablauf der Rechtsmittelfrist eingereicht werden (vgl. Art. 32 Abs. 2 VwVG sowie PATRICK SUTTER, in: Auer/Müller/Schindler [Hrsg.], VwVG-Kommentar, a.a.O. Rz. 8 ff. zu Art. 32).

5.
Im vorliegenden Verfahren ist u.a. streitig und vom Bundesverwaltungsgericht vorab zu prüfen, ob die Vorinstanz der Beschwerdeführerin die Zulassung von E._____-_____ zu Recht mit der Begründung, die pegylierten Interferone y._____ und x._____ und somit auch die damit zu kombinierenden E._____ F._____ und G._____ stünden noch unter Erstanmelderschutz, verweigert hat.

Im Folgenden ist zunächst der rechtliche Rahmen, in welchem sich die vorliegende Streitfrage stellt, darzulegen.

5.1. 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. etwa Art. 9 Abs. 2 HMG). Die Zulassungsvoraussetzungen werden in Art. 10 HMG geregelt. Das Zulassungsgesuch muss die für die Beurteilung erforderlichen Angaben und Unterlagen enthalten (Art. 11 Abs. 1 HMG); dazu gehören unter anderem die Ergebnisse der physikalischen, chemischen, galenischen und biologischen oder mikrobiologischen sowie der pharmakologischen und toxikologischen Prüfungen (Bst. g) und die Ergebnisse der klinischen Prüfungen (Bst. h).

5.2. Die Zulassung eines Arzneimittels 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 grundsätzlich sämtliche für die Beurteilung der Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit erforderlichen Angaben und Unterlagen ent-

halten, die in Art. 11 Abs. 1 HMG genannt sind. Vorzulegen sind in der Regel die in Art. 3 ff. der Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts vom 9. November 2001 über die Anforderungen an die Zulassung von Arzneimitteln (AMZV, SR 812.212.22) detailliert bezeichneten Unterlagen. Das Arzneimittel und die Dokumentation müssen dem aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik entsprechen (Art. 3 HMG).

5.3. 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, den sie in rechtmässiger, insbesondere verhältnismässiger, rechtsgleicher und willkürfreier Weise zu nutzen hat (vgl. etwa ULRICH HÄFELN/GEORG MÜLLER/FELIX UHLMANN, Allgemeines Verwaltungsrecht, 6. Aufl., Zürich/St.Gallen 2010, Rz. 2534).

Als Bewilligungsbehörde hat das Institut zu beurteilen, ob die Zulassungsvoraussetzungen, die gerade auch im Heilmittelgesetz und den gestützt darauf erlassenen Verordnungen nur relativ unbestimmt umschrieben sind, ausreichend nachgewiesen werden. Dabei hat es den ihm zustehenden Beurteilungsspielraum in rechtmässiger, insbesondere verhältnismässiger und rechtsgleicher Weise zu nutzen. 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. 2 VAM; vgl. auch Botschaft des Bundesrates vom 1. März 1999 zu einem Bundesgesetz über Arzneimittel und Medizinprodukte [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 (REKO HM 05.147 vom 20. September 2006 E. 3.1).

5.4. Art. 12 HMG trägt den Titel "Zweitanmeldung" und bestimmt:

> Wird ein Gesuch um Zulassung eines Arzneimittels gestellt, das im Wesentlichen gleich ist wie ein bereits zugelassenes Arzneimittel

(Originalpräparat) und für die gleiche Anwendung vorgesehen ist, so kann sich das Gesuch auf die Ergebnisse von dessen pharmakologischen, toxikologischen und klinischen Prüfungen abstützen, sofern
(a.) die Gesuchstellerin oder der Gesuchsteller für das Originalpräparat schriftlich zustimmt; oder
(b.) die Schutzdauer für das Originalpräparat abgelaufen ist (Abs. 1).

Die Schutzdauer beträgt zehn Jahre. Der Bundesrat kann die Prüfungsergebnisse des Originalpräparates nach Absatz 1 für neue Indikationen, neue Verabreichungswege, neue Darreichungsformen oder neue Dosierungen ebenfalls einer angemessenen Schutzdauer unterstellen (Abs. 2).

5.5.

5.5.1. Zweck des Erstanmelderschutzes ist in erster Linie, die aufwändigen Forschungs- und Entwicklungsarbeiten, welche im Hinblick auf eine erstmalige Zulassung eines Arzneimittels erforderlich sind, während einer bestimmten Zeit vor dem Zugriff der Konkurrenz zu schützen. Dadurch sollen, entsprechend der Zweckbestimmung des HMG, für die Forschung und Entwicklung im Heilmittelbereich günstige Rahmenbedingungen gewährleistet werden (Art. 1 Abs. 3 Bst. b HMG). Der Erstanmelderschutz betrifft die Zulassungsunterlagen – bzw. das darin enthaltene Know-how – und dient somit dem Schutz von Geschäftsgeheimnissen. Er steht jedoch in einem Spannungsverhältnis zu anderen öffentlichen Interessen, weshalb dieser Schutz regelmässig zeitlich limitiert wird. Aufgrund der Kostenexplosion im Gesundheitswesen besteht mit Blick auf die soziale Krankenversicherung ein erhebliches Interesse daran, dass möglichst frühzeitig preisgünstigere Generika zugelassen werden. Weiter sollen Versuche an Tieren und Menschen nur dort durchgeführt werden, wo dies für den Nachweis der Sicherheit und Wirksamkeit erforderlich ist (vgl. INGO MEITINGER, Der Schutz von Geschäftsgeheimnissen im globalen und regionalen Wirtschaftsrecht, Diss. Bern 2001, S. 245; vgl. BVGE 2007/42 E. 5.5).

5.5.2. Beim Erstanmelderschutz gemäss Art. 12 HMG handelt es sich um ein Schutzrecht sui generis. Ziel ist nicht die Erteilung eines eigentumsähnlichen Abwehr- bzw. Ausschliesslichkeitsrechts, sondern die Verhinderung unlauteren Wettbewerbs durch Konkurrentinnen zulasten der Erstanmelderin eines Arzneimittels mit einem neuen Wirkstoff. Der Erstanmelderschutz dient der Sicherstellung des fairen Wettbewerbs und untersteht den Regeln der Wirtschaftsfreiheit (Art. 27 der Bundesverfassung

vom 18. April 1999 der Schweizerischen Eidgenossenschaft [BV, SR 101]). Geschützt werden soll (während einer gewissen zeitlichen Dauer) der wirtschaftliche Aufwand, der getätigt wurde, um ein neues Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff zu entwickeln und zu testen. Dadurch sollen Innovationen und Forschung gefördert und der Zulassungsinhaberin während 10 Jahren die exklusive Nutzung der von ihr erstellten Dokumentation gesichert werden. Die eingereichten Unterlagen, bzw. deren Inhalt soll während dieser Zeit nicht durch Dritte gewerblich genutzt werden können (vgl. Urteil C-7020/2007 des Bundesverwaltungsgerichts vom 6. Mai 2009 E. 3.3.4 mit weiteren Hinweisen).

5.6. Die Vorinstanz argumentierte im Wesentlichen, E._____ sei nur in der Kombinationstherapie mit pegylierten (oder nicht-pegylierten) Interferonen x._____ und y._____ anwendbar und die Zulassungsunterlagen für F._____ und G._____, auf welche sich die Beschwerdeführerin stütze, seien Bestandteil der Zulassungsdokumentation der noch unter Erstanmelderschutz stehenden pegylierten Interferone x._____ (W._____) und y._____ (T._____). Eine Ermächtigung der Zulassungsinhaberinnen von W._____ und T._____ habe die Beschwerdeführerin nicht vorgelegt. Deshalb könne im Gesuch nicht auf die Dokumentation von F._____ und G._____ verwiesen werden. Im Übrigen gehe es nicht an, dass die Beschwerdeführerin auf diesem Weg sich mittelbar auf die Prüfungsergebnisse der pegylierten Interferon-Präparate abstütze und damit den Erstanmelderschutz umgehe. Während den noch laufenden Erstanmelderschutzfristen könne E._____-_____ deshalb nicht zugelassen werden.

5.7.

5.7.1. Vorliegend ist von den Parteien unbestritten, dass der Wirkstoff E._____ in der Schweiz nur in Kombination mit (pegylierten oder nicht-pegylierten) Interferonen und nicht für eine Monotherapie zugelassen ist. Dies würde auch für das in Frage stehende zuzulassende E._____-_____ gelten. Was die beiden sich auf dem Markt befindlichen E._____ (Wirkstoff) F._____ und G._____ betrifft, wurden sie – selbst als Zweitanmeldungen zum Originalmedikament O._____ – je als eine Kombinationskomponente der Hersteller der Interferone zusammen mit den (pegylierten oder nicht-pegylierten) Interferonpräparaten zugelassen. Wie dem Gutachten von Dr. B._____ zu entnehmen ist, verwendeten die Hersteller der Interferone y._____ und x._____ in ihren späteren klinischen Studien eigene E._____-Präparate (entwickelt wohl im Hinblick auf das Marktpotential; vgl. B-act.

1 Beilage 6 S. 4). Daraus ist zu schliessen, dass die entsprechenden, von den Herstellern der pegylierten Interferone eingereichten Studien zu F._____ und G._____ in die Zulassungsunterlagen der Kombinationstherapie von F._____ und G._____ zusammen mit den Interferonen y._____ bzw. x._____ gehören und demnach bis zum 12. September 2011 bzw. 5. Juli 2011 noch unter dem Erstanmelderschutz standen. Im Übrigen spricht gestützt darauf, dass die Herstellerfirmen ihre eigenen auf Interferon y._____ bzw. auf Interferon x._____ abgestimmten, selbst entwickelten E._____ zulassen liessen, dafür, dass – wie noch darzulegen ist – F._____ und G._____ nicht austauschbar sind (siehe hinten E. 7).

Unter diesen Umständen erweist es sich demnach als entscheidend, dass die vorliegend notwendigen Zulassungsakten für F._____ bzw. G._____, auf welche die Beschwerdeführerin in ihrem Zulassungsantrag verwiesen hat (vgl. act. SM 383 Ziff. 3), sich in den Zulassungsdossiers von T._____/F._____ bzw. W._____/G._____ befinden und Voraussetzung für die Zulassung von T._____ mit F._____ bzw. W._____ mit G._____ zur Behandlung von Hepatitis C zugelassen wurden. Es finden sich im Übrigen in den Akten auch keine Hinweise dafür, dass die Originalinhaber der Beschwerdeführerin die Zustimmung zur Verwendung dieser Unterlagen erteilt hätten, was die Beschwerdeführerin auch nicht behauptet.

5.7.2. Demnach ergibt sich Folgendes: Da der Erstanmelderschutz auf den Schutz vor verfrühtem Zugriff auf aufwändige Forschungs- und Entwicklungsarbeiten des Erstanmelders und damit auf eine erhöhte Valorisierung der Aufwendungen, die ein Unternehmen in Forschung und Entwicklung eines Arzneimittels investiert, zielt, verlöre dieser Erstanmelderschutz seine Wirkung, wenn in Konstellationen wie der vorliegenden einem Zweitanmelder dieser Schutz nicht entgegengehalten werden könnte. Daran ändert nichts, dass vorliegend nicht das Originalpräparat zum zuzulassenden Generikum selbst unter Erstanmelderschutz steht, sondern der Erstanmelderschutz das Kombinationsmittel schützt, welches zwingend mit dem zuzulassenden Generikum in der beantragten Indikation zu kombinieren ist. In Übereinstimmung mit der Vorinstanz ist deshalb festzuhalten, dass swissmedic der Zweitanmeldung von E._____-_____, in welcher auf die Forschungsergebnisse für W._____ und T._____ verwiesen wurde, zu Recht den Erstanmelderschutz entgegen hielt, der für T._____ bis zum 12. September 2011 und für W._____ bis zum 5. Juli 2011 galt. Demnach wurde der Beschwerdeführerin die

Zulassung von E._____-_____ sowohl gegenüber F._____ als auch gegenüber G._____ im Verfügungszeitpunkt zu Recht verweigert.

5.7.3. Soweit die Beschwerdeführerin ausserdem ausführt, die Erstanmelderschutzfristen würden schon aus diesem Grund nicht der Zulassung entgegenstehen, da E._____-_____ auch mit nicht-pegylierten Interferonen gleichwertig kombiniert werden könnte, ist ihr entgegenzuhalten, dass die nicht-pegylierten Interferone und die pegylierten Interferone schon deshalb nicht als gleichwertige Kombinationspartner für die Behandlung von Hepatitis C erachtet werden können: Den pegylierten Interferonen x._____ und y._____ [in Kombination mit E._____] wurde der Erstanmelderschutz von zehn Jahren gemäss Art. 12 Abs. 2 HMG für die Indikation Hepatitis C gewährt. Hätte es sich dabei nicht um eine Kombinationstherapie für Hepatitis C, welche sich von der bereits auf dem Markt befindlichen Kombinationstherapie mit nicht-pegylierten Interferonen unterscheidet, gehandelt, wäre den pegylierten Interferonen x._____ und y._____ [in Kombination mit E._____] auch der Erstanmelderschutz von zehn Jahren nicht gewährt worden (siehe hiezu E. 6.4 ff.).

5.7.4. Die Beschwerdeführerin konstruiert weiter aus anderen Zweitzulassungsdossiers Zusammenhänge und legt dar, gewisse Zweitanmeldungen seien zuerst für eine Indikation, später nach Ablauf der Erstanmelderschutzfrist auch für die zweite Indikation zugelassen worden. Diesbezüglich ist sie auf den vorliegenden Streitgegenstand zu verweisen (oben E. 2.1). Es können zudem kaum Rückschlüsse aus anderen Konstellationen gezogen werden, da – wie bereits dargelegt wurde – hier eine Spezialkonstellation vorliegt (Zulassung eines nicht mehr unter Erstanmelderschutz stehenden Zweitanmeldungspräparats nur für eine Kombinationstherapie, wobei die zwingend zu kombinierenden Kombinationspartner im Verfügungszeitpunkt noch unter Erstanmelderschutz standen).

5.7.5. Soweit die Beschwerdeführerin der Vorinstanz im Übrigen replikweise ein widersprüchliches Verhalten vorwirft, indem diese trotz Erstanmelderschutz für T._____ bzw. W._____ entgegen ihrer Praxis auf das Gesuch eingetreten sei, ist sie im Übrigen darauf zu verweisen, dass sie – obwohl sie ohne Zweifel um die Auffassung des Instituts wusste, dass vorliegend der Erstanmelderschutz einer Zulassung entgegenstehe – auf einer Behandlung des Gesuchs bestanden hat (vgl. act. SM 499). Dieses enthielt auch Teile, welche nicht mehr vom Erstanmelderschutz

betroffen waren (Zulassung von E._____-_____ [200 mg und 400 mg] als Generikum zu F._____ in Kombination mit S._____ sowie als Generikum zu G._____ in Kombination mit V._____ [siehe hienach E. 6 ff.]). Jedenfalls über letztere Fragen musste das Institut demnach entscheiden, weshalb der Vorwurf des widersprüchlichen Verhaltens nicht gehört werden kann.

6.

Nachfolgend ist zu prüfen, ob swissmedic zu Recht auch die Zulassung von E._____-_____ als Arzneimittel mit bekanntem Wirkstoff zu F._____ bzw. zu G._____ in Kombination mit nicht-pegylierten Interferonen y._____ bzw. x._____, welche im Verfügungszeitpunkt nicht mehr unter dem Erstanmelderschutz standen, verweigert hat.

6.1. 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: HMG-Kommentar], N. 1 zu Art. 14 HMG).

6.2.

6.2.1. Ein Arzneimittel kann insbesondere dann unter reduzierten Anforderungen zugelassen werden, wenn es einen Wirkstoff enthält, der bereits in einem anderen Arzneimittel enthalten ist, das vom Institut zugelassen ist oder war (Arzneimittel mit bekanntem Wirkstoff, Art. 12 Abs. 1 VAZV). Im Einzelnen richten sich das vereinfachte Verfahren und die dabei zu erfüllenden Anforderungen nach den Bestimmungen 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).

6.2.2. Generika sind als Untergruppe von "Arzneimitteln mit bekanntem Wirkstoff" definiert, als Arzneimittel, welche sich als Nachahmer an ein bereits zugelassenes Originalpräparat anlehnen. Sie zeichnen sich als durch den gleichen Wirkstoff, die gleiche Darreichungsform, den gleichen Applikationsweg, die gleiche Dosierung und gleiche Indikationen aus; sie sind mit dem Originalpräparat austauschbar (vgl. Art. 14 Abs. 1 Bst. a HMG i.V.m. Art. 12-14 VAZV und „Anleitung zum Einreichen von Zulas-

sungsgesuchen für Arzneimittel der Humanmedizin mit bekannten Wirkstoffen vom 31. Dezember 2002“ [sog. Generika-Anleitung], HMG-Kommentar zu Art. 14 Rz. 4 sowie B-act. 6 Rz. 28 und B-act. 12 Rz. 15).

6.3.

6.3.1. 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 [siehe hievor E. 5]) 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 Eidgenössischen Rekurskommission für Heilmittel [im Folgenden: REKO HM] HM 05.147 vom 20. September 2006 E. 3.2.1). Art. 12 Abs. 2 VAZV sieht vor, dass die Zulassung eines Arzneimittels mit bekanntem Wirkstoff sich auf die Zulassungsunterlagen eines anderen, aktuell vom Institut zugelassenen Arzneimittels stützen kann (Referenzpräparat). 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.

6.3.2. Die Zulassung von Präparaten mit bekanntem Wirkstoff unter reduzierten Anforderungen setzt in erster Linie voraus, dass der (allenfalls teilweise) Verzicht auf den umfassenden Nachweis der Sicherheit und Wirksamkeit (insbesondere 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 Entscheide der REKO HM 05.147 vom 20. September 2006 E. 3.2.1 und HM 06.165 vom 19. Oktober 2006 E. 3.2).

6.4. Die Beschwerdeführerin legt ausführlich dar, weshalb aus ihrer Sicht die Kombination von E._____ mit nicht-pegylierten Interferonen x_____ und y._____ gleichwertig zur Kombination mit pegylierten Interferonen x_____ und y._____ sei. Für bestimmte Indikationen dürften zudem nur nicht-pegylierte Interferone angewendet werden (bspw. für Rückfall-Patienten). Die Anwendung von E._____-_____ habe als Teil eines Kombinations-Dosierungsschemas mit V._____ bzw. S._____ keine Auswirkungen auf die Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit von E._____-_____. Zudem spreche gegen die Behauptung der Vorinstanz, die Kombinationstherapie mit nicht-pegylierten Interferonen x_____ und y._____ widerspreche dem Nutzen-Risikoverhältnis gegenüber der Kombinationstherapie mit pegyliertem Interferon, dass die Zulassungen der Kombinationstherapie von E._____ mit S._____ und V._____ nie widerrufen und Jahr 2008 neue Dosierungen von G._____ zugelassen worden seien.

Replikweise ergänzt sie, die Ausführungen der Vorinstanz zum angeblich besseren Nutzen/Risikoverhältnis der Kombinationstherapie von E._____ mit den pegylierten Interferonen seien irrelevant, da beim vereinfachten Zulassungsverfahren eben unter bestimmten Voraussetzungen kein voller Nachweis der Sicherheit und Wirksamkeit erbracht werden müsse. Dies gelte insbesondere bei Arzneimitteln mit bekannten Wirkstoffen, wo das Institut bereits aufgrund des Originalpräparats über die entsprechenden Daten verfüge. Entscheidend sei, dass swissmedic im Rahmen der Zulassung von F._____/S._____ bzw. G._____/V._____ im Jahr 2002 den Nachweis als erbracht erachtet habe, dass diese Kombinationstherapien über ein positives Nutzen/Risiko-Verhältnis verfügt hätten und diese Kombinationstherapien zugelassen habe. Keine Rolle spiele demnach, ob und in welchem Umfang die Fachinformationen für die pegylierten Interferone nachträglich geändert worden seien, jedenfalls solange, als dass die Kombinationstherapie von F._____/S._____ bzw. G._____/V._____ nicht widerrufen worden sei. Zudem seien gemäss den vom Institut genehmigten Fachinformationen S._____ und V._____ gleichwertige therapeutische Kombinationspartner von F._____ und G._____, was auch für die aktuellen Fachinformationen für G._____ und F._____ (genehmigt im Dezember 2009 bzw. März 2010) zutreffe. Im Übrigen erweise sich die Kombinationstherapie von E._____ zusammen mit nicht pegylierten

Interferonen als wesentlich wirksamer als Interferon-Monotherapien (B-act. 10 Rz. 36 ff.).

6.5.

6.5.1. Das Institut wies das Gesuch betreffend die Zulassung des Generikums E._____-_____ mit der Begründung ab, dass E._____ in Kombination mit den nicht-pegylierten Interferonen y._____ und x._____ eine tiefere Wirksamkeit aufweise als mit pegylierten Interferonen und wegen tieferer Halbwertszeit eine häufigere Behandlung notwendig mache. Die Zulassung von Generika setze jedoch voraus, dass mit dem Generikum ein gleichwertiger oder höherer Therapieerfolg bestehe, was vorliegend zu verneinen sei.

In seiner Vernehmlassung verwies das Institut zum therapeutischen Wert der Kombinationstherapie von E._____ mit (nicht-pegylierten) Interferonen darauf hin, dass durch die Kombination der Interferone mit E._____ bei der Behandlung der Hepatitis C die Ansprechraten im Vergleich zur Interferonmonotherapie zwar hätten signifikant verbessert und die Rückfallraten verringert werden können. Durch die Einführung der pegylierten Interferon-Formen sei jedoch die Halbwertszeit des Standardinterferons massgeblich verlängert worden, woraus nur noch eine wöchentliche Applikation resultiere. Neben der vorteilhafteren Patientencompliance sei gestützt auf die aktuell vorliegenden Studiendaten davon auszugehen, dass die Kombinationsbehandlung mit pegyliertem Interferon auch signifikant wirksamer sei als diejenige mit nicht-pegyliertem Interferon. Im Alltag habe sich deshalb die Behandlung der chronischen Hepatitis C mit E._____ in Kombination mit pegyliertem Interferon als Standardtherapie etabliert. Ein E._____-Präparat, das in der Schweiz nur zur Kombinationstherapie mit einer nicht-pegylierten Interferon-Form zugelassen würde, weise deshalb ein deutlich ungünstigeres Nutzen/Risiko-Verhältnis auf als die bereits bestehenden Therapieangebote. Falsch sei im Übrigen der Hinweis der Beschwerdeführerin auf bestimmte Indikationen, die nur in Kombination mit nicht-pegylierten Interferonen behandelt werden könnten; sie stütze diese Aussage auf veraltete und vorliegend nicht zu berücksichtigende Fachinformationen ab.

Für die Zulassung eines Generikums sei zwar nicht Voraussetzung, dass es den aktuellsten wissenschaftlichen Stand der Medizin in seinem Anwendungsgebiet repräsentiere. Jedoch habe das Generikum mit Blick auf ein bestimmtes therapeutisches Ziel, d.h. in Relation zu einer bestimmten Indikation, ein ebenso günstiges Nutzen/Risiko-Verhältnis wie das Origi-

nalpräparat aufzuweisen. Dies sei jedoch bei E._____-_____ in Kombination mit den nicht-pegylierten Interferonen (vom Erstanmelderschutz nicht mehr erfasste Kombination) nicht der Fall, da diese Kombination bei derselben (und einzigen) Indikation Hepatitis C (wie in Kombination mit den noch unter Erstanmelderschutz stehenden pegylierten Interferonen) ein klarer therapeutischer Nachteil und damit ein ungünstigeres Nutzen/Risiko-Verhältnis aufweise. Damit unterscheide es sich in relevanter Weise von den übrigen Generika, die aufgrund eines Erstanmelderschutzes (nur) einen Teil der Indikationen des Originalpräparates abdecken könnten (B-act. 6.1 Rz. 27). Zudem müsse ein Generikum bei der Zulassung im Vergleich zum Originalpräparat nicht nur „im Wesentlichen gleich, sondern austauschbar sein (siehe oben E. 6.2.2). Weiterhin und praxisgemäss sei es so, dass Generika auch zugelassen werden könnten, auch wenn nur *ein Teil* der Indikationen des Originalpräparates abgedeckt werden könne und beispielsweise bestimmte Patientenuntergruppen mit dem Generikum nicht behandelt werden dürften. In der vorliegenden Konstellation sei dies jedoch nicht möglich, da die beantragte Beschränkung auf einen einzigen Kombinationspartner (nicht-pegylierte Interferone) nicht bloss eine Patientenuntergruppe unberücksichtigt bliebe; vielmehr könne das Präparat E._____-_____ für sämtliche Patienten in seinem primären Anwendungsgebiet – Kombinationstherapie der chronischen Hepatitis C mit einem pegylierten Interferon-Präparat – [wegen des im Zeitpunkt des angefochtenen Entscheides noch bestehenden Erstanmelderschutzes] nicht eingesetzt werden. Demnach könne E._____-_____, welches nicht als Monotherapeutikum angewendet werden dürfe und nur in Kombination mit den nachgewiesenermassen klinisch unterlegenen zwei möglichen Kombinationspartnern angewendet werden sollte, und damit ein deutlich ungünstigeres Nutzen/Risiko-Verhältnis aufweise als die bereits zugelassenen therapeutischen Alternativen der pegylierten Interferone, nicht als Kombinationspartner mit nicht-pegylierten Interferonen zugelassen werden.

In der Duplik wiederholte das Institut, gemäss den aktuell gültigen, anerkannten und genannten Richtlinien zur Therapie der chronischen Hepatitis C-Infektion sei E._____ in Kombination mit pegylierten Interferonen generell zu bevorzugen; im therapeutischen Alltag habe sich diese Therapie als Standardtherapie seit geraumer Zeit etabliert. Die Kombinationstherapie mit E._____ und nicht-pegylierten Interferonen verbleibe als subsidiäre Therapieoption, beispielsweise für Patienten, die gegenüber den pegylierten Interferonen eine Unverträglichkeit zeigten.

6.6.

6.6.1. Soweit damit zu prüfen bleibt, ob im Verfügungszeitpunkt (2. Juni 2010, siehe oben E. 4.4.1) die Voraussetzungen für eine Zulassung von E._____-_____ in Kombination mit nicht-pegylierten Interferonen gegeben waren, steht grundsätzlich einer solchen Zulassung kein Erstanmelderschutz entgegen. Allerdings wurde – wie oben bereits dargelegt – im Zulassungsgesuch auf Zulassungsakten verwiesen, auf welche die Beschwerdeführerin noch keinen Zugriff hatte, da diese sich in den Kombinationsdossiers für T._____ mit F._____ bzw. W._____ mit G._____ befanden und welche noch unter Erstanmelderschutz standen (vgl. act. SM 383 und oben E. 5.7.1).

6.6.2. Darüber hinaus ist festzustellen – wie die Vorinstanz einlässlich dargelegt hat – dass E._____ im Rahmen einer beschränkten Zulassung d.h. in Kombination mit nicht-pegylierten Interferonen – im Vergleich mit pegylierten Interferonen – weniger wirksam ist und dessen Zulassung die in der Generika-Anleitung geforderte gleichwertige bis höhere Wirksamkeit des Generikums entgegen zu halten ist (vgl. B-act. 10 Beilage 2 S. 10 ff. [Studiendaten zu F._____ in Kombination mit pegyliertem und nicht-pegyliertem Interferon-y._____, Fachinformation des Arzneimittel-Kompendiums zu F._____, Stand: März 2010]). Wie bereits festgehalten wurde, gilt es bei einer Zulassung den aktuellen Stand von Wissenschaft und Praxis mit zu berücksichtigen (oben E. 5.2 f. und 6.3.1). Damit weist eine Kombinationstherapie von E._____-_____ mit nicht-pegylierten Interferonen nicht mehr den notwendigen Therapieerfolg für eine Zulassung als Generikum zu F._____ und/oder G._____ auf, zumal seit 2001 bzw. 2002 die pegylierten Interferone zugelassen sind, welche schon im Jahr 2005 in der Kombination mit E._____ als Standardtherapie bei Hepatitis C mit verbesserter Wirksamkeit und besserer Patientencompliance galten (vgl. DARIUS MORADPOUR, JEAN-JACQUES GONVERS, HUBERT E. BLUM, Therapie der chronischen Hepatitis C, in: Schweiz Med Forum 2005, S. 679 ff., act. SM 73 und FELIX STICKEL: Aktuelle Therapie bei Hepatitis C, in: Ars Medici Dossier 2007, S. 23 ff., act. SM 79, C. SARRAZIN et. al., Update der S3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion, AWMF-Register Nr. 021/12 für den gesamten deutschen Sprachraum gültige Leitlinie [online abrufbar unter: http://www.deutsche-leberstiftung.de/hilfe/-informationen-fuer-aerzte/leitlinien, online publiziert am 29. Januar 2010, Z Gastroenterol 2010, 48: 289 – 351, Georg Thieme Verlag KG Stuttgart/New York, S. 308 Tab. 9 und S. 310; Verweis: B-act. 12 S. 7] sowie aktuell: http://www.hirslanden.ch/global/de/startseite/gesundheit_-

medizin/themen_beitraege/krankheiten_behandlungsmethoden/-krankheitsbilder/hepatitis_c.html, Deutsches Hepatitis C-Forum e.V. [Online-Selbsthilfegruppe seit 1997]: http://www.hepatitis-c.de/behandlung/-medikamente und Partner der Deutschen Leberstiftung http://www.-hepatitis.de/oeffentlicher-bereich/hepatitis-c/therapie.html, je besucht am 11. Dezember 2013). Nicht zu überzeugen vermag der Hinweis der Beschwerdeführerin auf allfällige verbleibende Behandlungsoptionen und der Verweis darauf, dass die Kombination von E._____ mit nicht-pegyliertem Interferon signifikant wirksamer sei als eine Interferon-Monotherapie, was sich angesichts der Tatsache, dass bei der Standardtherapie von Hepatitis C mit E._____ und – pegyliertem – Interferon, die sich als signifikant wirksamer erwiesen hat, nicht mehr als relevant erweist.

Soweit die Beschwerdeführerin darlegt, dass die Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit von E._____-_____ selbst nicht beeinflusst sei, indem es mit pegyliertem oder nicht-pegyliertem Interferon kombiniert werde, ist sie darauf zu verweisen, dass E._____ unbestritten nicht in Monotherapie angewendet werden darf, weshalb vorliegend für die in Frage stehende Kombinationstherapie der (einzigen) Indikation Hepatitis C bezüglich Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit der Kombinationstherapie entscheidend ist, ob die seit Jahren etablierte Standardtherapie mit pegylierten Interferonen angewendet oder nur die alte Kombination mit nicht-pegylierten Interferonen zugelassen würde, für die in der Praxis kaum mehr eine Anwendungsmöglichkeit mehr besteht.

6.7. Soweit die Beschwerdeführerin sich zur Austauschbarkeit von Generika bzw. Arzneimitteln mit bekannten Wirkstoffen mit Referenzpräparaten äussert und darlegt, es sei ständige Praxis der Vorinstanz, diese für einen Teil der Indikationen zuzulassen (solange für die vollständige Anwendbarkeit des Arzneimittels der Erstanmelderschutz gelte; vgl. B-act. 1 Rz. 64), ist sie auf den vorliegenden Sachverhalt zu verweisen, in welchem das Medikament (nur) für die Indikation Hepatitis C und nur in Kombinationstherapie – nicht als Monotherapie – zugelassen werden soll und die in Frage stehende Kombination im Verfügungszeitpunkt entweder noch unter Erstanmelderschutz stand oder die vom Erstanmelderschutz nicht mehr betroffene Kombination der neueren, noch geschützten Kombination nach dem Nutzen/Risikoverhältnis unterlegen ist.

6.8. Im Übrigen bleibt festzuhalten, dass der Erstanmelderschutz unbestritten seit dem 12. September 2011 – jedenfalls einer Zulassung von

E._____-_____ 200 mg, Filmtabletten als Generikum zu F._____, 200 mg, Kapseln (in der Kombinationstherapie mit dem pegylierten Interferon y._____ T._____) nicht mehr entgegensteht (vgl. oben Bst. A.b.c). Unter diesen Umständen erübrigt sich die weitere Prüfung der Zulassung von E._____-_____ mit den nicht-pegylierten Interferonen.

Insgesamt hat die Vorinstanz deshalb die (eingeschränkte) Zulassung von E._____-_____ in Kombination mit nicht-pegylierten Interferonen zu Recht abgelehnt.

6.9. Soweit die Beschwerdeführerin im Rahmen ihrer Replik Anträge stellt, es seien Sachverständigengutachten einzuholen (bezüglich der [besseren] Wirksamkeit der Kombinationstherapie E._____ mit nicht-pegylierten Interferonen zur Interferon-Monotherapie und zur Verschreibungshäufigkeit; vgl. B-act. 10 Rz. 44 und 48) sind diese abzuweisen, da sich diese Fragen mit Verweis auf die vorherigen Erwägungen als irrelevant erweisen.

7.
Abschliessend ist auf die Frage nach der gleichzeitigen Zulassung von E._____-_____ als Generikum zu F._____ 200 mg, Kapseln und als Generikum zu G._____ 200 mg und 400 mg, Filmtabletten, einzugehen.

7.1. Wie oben bereits dargelegt wurde, sind Generika als Untergruppe von "Arzneimitteln mit bekanntem Wirkstoff" definiert, sie haben sich als Nachahmer an ein bereits zugelassenes Originalpräparat anzulehnen und sind mit dem Originalpräparat austauschbar (oben E. 6.2.2).

7.2. Die Beschwerdeführerin legte insbesondere in ihrer Replik ausführlich dar, weshalb aus ihrer Sicht im Rahmen des vereinfachten Verfahrens das Generikum E._____-_____ nicht nur als Generikum zu F._____ Kapseln, 200 mg, sondern auch zu G._____, Filmtabletten 200 mg und 400 mg zuzulassen sei (vgl. B-act. 10 Rz. 52 ff.).

7.3.

7.3.1. Die Vorinstanz begründete die diesbezügliche Nichtzulassung in ihrer Zusammenfassung der Aspekte "Regulary Review insoweit, als dass vorliegend eine Anlehnung sowohl an F._____ Kapseln als auch an G._____ Filmtabletten erfolge, die aufgrund der Arzneimittel-

Informationen nicht als identische Präparate bezeichnet werden könnten. E._____ könne deshalb nur als Generikum zu F._____ zugelassen werden (siehe oben Bst. A.c.).

7.3.2. In der Vernehmlassung führte sie aus, aufgrund der von den Zulassungsinhaberinnen für den Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit ihres Präparates eingereichten Studien wiesen die beiden Präparate in sämtlichen Rubriken voneinander abweichende Arzneimittelinformationen auf (Daten für die Kombination F._____ mit Peginterferon y._____ [bzw. Interferon y._____] und für die Kombination G._____ mit Peginterferon x._____ [bzw. Interferon x._____]; daraus würden beispielsweise unterschiedliche Angaben zur Behandlungsdauer bestimmter Genotypen resultieren. Um die Therapie korrekt ausführen zu können, müsste der behandelnde Arzt jeweils immer darüber im Klaren sein, ob er E._____-_____ im konkreten Fall als Generikum zu F._____ oder zu G._____ einsetze, was für die praktische Anwendung des Präparates und aufgrund der damit verbundenen Verwechslungsgefahr und der daraus resultierenden potentiellen Gefährdung der Arzneimittelsicherheit nicht zumutbar sei. Im Übrigen würden die Präparate F._____ und G._____ von verschiedenen Herstellern gefertigt und könnten daher sicher nicht identisch sein. Die Beschwerdeführerin habe zwar den Nachweis für die Bioäquivalenz von E._____-_____, Filmtabletten zu F._____, Kapseln erbracht. Auch sei die Bioäquivalenz von F._____ Kapseln und G._____, Filmtabletten, anhand der durch die jeweiligen Zulassungsinhaberinnen vorgelegten Studiendaten belegt worden. Daraus können jedoch nicht der Schluss gezogen werden, dass E._____-_____ Filmtabletten mit G._____ Filmtabletten bioäquivalent sein müssten. Im Übrigen lasse die Beschwerdeführerin den Effekt der Hilfsstoffe vollkommen ausser Acht, was vorliegend umso relevanter sei, als dass G._____ und E._____-_____ eine völlig unterschiedliche Zusammensetzung aufwiesen (B-act. 6.1 Rz. 32 ff.).

7.3.3. Duplikweise ergänzte die Vorinstanz, F._____ und G._____ seien zwar bioäquivalent. Eine Gleichheit von Pharmakokinetik im statistischen Sinn jedoch sei von der Beschwerdeführerin weder belegt noch schlüssig argumentativ untermauert worden. Die vermeintliche Identität der pharmakokinetischen Eigenschaften von F._____ und G._____ liesse sich nicht aus der Zulassungsdokumentation herleiten. Weiter wies sie auf die voneinander abweichenden Dosierungsempfehlungen von F._____ und G._____ hin. F._____ und

G._____ unterschieden sich in ihrer Arzneiform, im Aspekt, in ihrer Zusammensetzung und im Herstellungsprozess, verfügten über eine unterschiedliche Zulassungsdokumentation bezüglich ihrer Wirksamkeit und Sicherheit und hätten seit ihrer Zulassung eine unterschiedliche Entwicklung durchlaufen. Die Konsequenz aus den Unterschieden sei eine in sämtlichen Rubriken voneinander abweichende, individuell formulierte Fach- und Patienteninformation. Die Fachinformation sei in adäquater und verständlicher Form zur Verfügung zu stellen; diesem Anliegen sei mit der von der Beschwerdeführerin beantragten Formulierung der Fachinformation nicht Rechnung getragen, erhöhe deren Volumen und damit auch die Verwechslungsgefahr für den behandelnden Arzt sowie das Risiko für Fehlinterpretationen und die Gefahr von Anwendungsfehlern. Auch die Unterschiede in der Hilfsstoffzusammensetzung von F._____ und G._____ seien durchaus relevant, da die beiden Arzneimittel trotz Bioäquivalenz angesichts der pharmakokinetischen Unterschiede nicht nachgewiesenermassen identisch seien, weswegen die Beschwerdeführerin den Nachweis der Bioäquivalenz von E._____-_____ mit G._____ erbringen müsste. Die Voraussetzungen für einen ausnahmsweisen Verzicht auf eine entsprechende Studie – wie die Bedingungen der Generika-Anleitung 2002 vorsehen würden – seien vorliegend bisher nicht erfüllt (B-act. 12 Rz. 16 ff.).

7.4.

7.4.1. Vorliegend erweist es sich ungeachtet der ausschweifenden entgegenstehenden Darstellungen der Beschwerdeführerin – trotz der von der Vorinstanz nicht bestrittenen Bioäquivalenz der beiden Arzneimittel – nicht als nachvollziehbar, dass die E._____ (Wirkstoff) F._____ und G._____ gleich bzw. austauschbar wären in dem Sinne, als dass gestützt auf die vorliegenden Unterlagen E._____-_____ wie als Generikum zu F._____ auch als Generikum zu G._____ zugelassen werden könnte; dies aufgrund der verschiedenen Zusammensetzungen (Hilfsstoffe), der verschiedenen Anwendungsvorschriften in den Fachinformationen für F._____ und G._____, aufgrund der Tatsache, dass verschiedene Hersteller die Produkte gestützt auf verschiedene Zulassungsdokumentationen zulassen liessen, und dass diese Arzneimittel zudem zusammen mit verschiedenen Kombinationspartnern ([Peg]interferon y._____ bzw. [Peg]interferon x._____) zugelassen sind. Die Beschwerdeführerin hat einzig den Nachweis erbracht, dass E._____-_____ 200 mg, Filmtabletten, als Generikum zu F._____ 200 mg, Kapseln gilt. Entsprechend gelingt ihr der Nachweis, E._____-_____ sei deshalb auch mit dem – mit F._____ nicht

identischen – Arzneimittel G._____ austauschbar, nicht. Eine entsprechende Dokumentation hat sie auch nicht eingereicht (B-act. 12 Rz. 23 f.).

7.4.2. Ebenso wenig zu überzeugen vermag hiezu die Rüge der Beschwerdeführerin, es sei Sache des Arztes zu prüfen, ob im konkreten Fall E._____-_____ in Kombination mit Interferonen als Alternative zu G._____ und/oder F._____ einzusetzen sei. Die Arzneimittelinformationen müssen dergestalt verfasst sein, dass die Behandlungsmöglichkeiten und -therapien klar aufgezeigt werden und keine Verwechslungen ermöglichen. Wie die Vorinstanz zutreffend darauf hinweist, besteht mit einer Zulassung von E._____ mit verschiedenen Kombinationspartnern ([Peg]interferon y._____ oder [Peg]interferon x._____) die Möglichkeit einer Verwechslung. Wie die Beschwerdeführerin zwar zutreffend ausführt, hat der Arzt mit Hilfe der Arzneimittelinformationen zu prüfen, ob das zu verschreibende Arzneimittel auch wirklich für die angeordnete Therapie zugelassen ist, jedoch geht das Gericht mit der Vorinstanz einig, dass die Zulassung und die dazugehörige Arzneimittelinformation klare Hinweise auf Therapieformen zu enthalten haben, sodass – ohne langwierige Prüfung der Unterlagen – Verwechslungen seitens des Arztes ausgeschlossen werden können. In Anbetracht der Fülle an auf dem Markt zugelassener Originalpräparate und Generika ist es nicht Sache des Arztes, in langwieriger Überprüfung mögliche Problemfelder in der Anwendung auszuschliessen; dies trüge auch der notorischen zeitlich grossen Belastung der behandelnden Ärzte nicht Rechnung.

7.5. Ob F._____ und G._____ demnach "gleich" bzw. E._____-_____ auch mit G._____ austauschbar ist (vgl. Definition Generikum, oben E. 6.2.2), muss somit nicht abschliessend beantwortet werden, weil die Beschwerdeführerin die entsprechenden Nachweise dafür, dass E._____-_____ mit G._____ austauschbar ist, nicht erbracht hat. Bei diesem Ergebnis ist auf die weiteren Behauptungen und Ausführungen der Beschwerdeführerin sowie die weiteren in diesem Rahmen gestellten Beweisanträge (Einholung von Sachverständigengutachten) nicht weiter einzugehen.

8.

Zusammenfassend bleibt damit festzuhalten, dass swissmedic der Zulassung von E._____-_____ (Filmtabletten 200 mg und 400 mg) als Generikum zu F._____ 200 mg Kapseln und zu G._____ 200 mg und 400 mg Filmtabletten in Kombination mit pegylierten Interferonen zu

Recht den Erstanmelderschutz entgegen gehalten und die Zulassung von E._____-_____ in Kombination mit nicht-pegylierten Interferonen aufgrund des ungünstigeren Nutzen/Risiko-Verhältnisses zur Standardtherapie mit pegylierten Interferonen verweigert hat. Zudem sind die Voraussetzungen für die Zulassung von E._____-_____ als Generikum zu G._____ 200 mg und 400 mg, Filmtabletten, nicht erfüllt. Die Beschwerde ist damit abzuweisen, soweit darauf einzutreten ist, und die angefochtene Verfügung im Ergebnis zu bestätigen.

Die Vorinstanz ist damit anzuweisen, die Behandlung des Wiedererwägungsgesuches der Beschwerdeführerin um Zulassung des Generikums E._____-_____, 200 mg, 400 mg, Filmtabletten zum Originalpräparat F._____, 200 mg, Kapseln, vom 14. September 2011 wieder aufzunehmen.

9.
Abschliessend ist festzuhalten, dass die Vorinstanz der Beschwerdeführerin für das Zulassungsverfahren von E._____-_____ 200 mg und 400 mg, Filmtabletten, eine Gebühr von Fr. 7'000.- auferlegt hat (B-act. 1 Beilage 2 Dispositivziffer 2).

Da die Beschwerdeführern im Rahmen ihrer Beschwerde diese Gebühr weder explizit angefochten noch eine entsprechende Rechtsverletzung geltend macht, ist die Höhe der Gebühr nicht weiter zu prüfen.

10.
Zu befinden bleibt über die Verfahrenskosten sowie über eine allfällige Parteientschädigung.

10.1.

10.1.1. Gemäss Art. 63 Abs. 1 VwVG ist das Beschwerdeverfahren vor dem Bundesverwaltungsgericht kostenpflichtig. Die Verfahrenskosten werden in der Regel der unterliegenden Partei auferlegt. Die Gerichtsgebühr bemisst sich nach Umfang und Schwierigkeit der Streitsache, Art der Prozessführung und finanzieller Lage der Parteien (Art. 63 Abs. 4^{bis} VwVG, Art. 2 Abs. 1 des Reglements vom 21. Februar 2008 über die Kosten und Entschädigungen vor dem Bundesverwaltungsgericht [VGKE, SR 173.320.2]).

10.1.2. Die Beschwerdeführerin beantragte, sofern vor Ablauf des Erstanmelderschutzes kein Entscheid in der Sache erfolge, seien ihr auch im

Falle eines Unterliegens keine Verfahrenskosten aufzuerlegen (B-act. 1 S. 3).

10.1.3. Es ist unbestritten, dass der Erstanmelderschutz bei Urteilsfällung abgelaufen ist. Indessen wäre es der Beschwerdeführerin offen gestanden, nach dem 12. September 2011 ihre Beschwerde zurückzuziehen oder allenfalls konkrete Verfahrensanträge an das Bundesverwaltungsgericht zu stellen, dies im Nachgang zu ihrem Gesuch um Zulassung von E._____-_____ als Generikum zu F._____, 200 mg, Kapseln vom 14. September 2011 bei der Vorinstanz (siehe oben Bst. D.a und E. 3.2.3, 4.4.3). Sie hat sich indessen gegenüber dem Bundesverwaltungsgericht nicht mehr vernehmen lassen.

Gestützt darauf und in Anbetracht des vollumfänglichen Unterliegens der Beschwerdeführerin wird der Antrag auf Verzicht der Auferlegung der Verfahrenskosten abgewiesen. Die Verfahrenskosten werden in Berücksichtigung der in E. 10.1.1 erwähnten Kriterien, des Verfahrensausgangs und des erforderlichen Aufwands auf Fr. 4'000.- festgelegt und mit dem bereits einbezahlten Kostenvorschuss verrechnet.

10.2. Der unterliegenden Beschwerdeführerin ist keine Parteientschädigung zuzusprechen (Art. 64 Abs. 1 VwVG i. V. m. Art. 7 Abs. 1 VGKE e contrario).

Die obsiegende Vorinstanz hat keinen Anspruch auf Parteientschädigung (Art. 7 Abs. 3 VGKE).

Demnach erkennt das Bundesverwaltungsgericht:

1.
Die Beschwerde wird abgewiesen, soweit darauf eingetreten wird.

2.
Die Verfahrenskosten werden auf Fr. 4'000.- festgelegt, der Beschwerdeführerin auferlegt und mit dem einbezahlten Kostenvorschuss verrechnet.

3.
Es wird keine Parteientschädigung zugesprochen.

4.
Dieses Urteil geht an:

– die Beschwerdeführerin (Gerichtsurkunde)
– die Vorinstanz (Gesuchs-ID: […]; Gerichtsurkunde)
– das Eidgenössische Departement des Innern (Einschreiben)

Der vorsitzende Richter:	Die Gerichtsschreiberin:
Beat Weber	Susanne Flückiger

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: