Bundesverwaltungsgericht

Tribunal administratif fédéral

Tribunale amministrativo federale

Tribunal administrativ federal

Abteilung III
C-8345/2007/mas
{T 0/2}

Urteil vom 6. März 2009

Besetzung

Richter Stefan Mesmer (Vorsitz),
Richterin Elena Avenati-Carpani,
Richter Alberto Meuli,
Gerichtsschreiberin Susanne Marbet Coullery.

Parteien

X._____ AG,
Beschwerdeführerin,

gegen

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

Gegenstand

Y._____, Filmtabletten (Zulassungsnummer ____),
Verfügung vom 8. November 2007.

Sachverhalt:

A.
Das Arzneimittel Y._____, Filmtabletten, wurde mit Verfügung vom 1. September 2006 vom Schweizerischen Heilmittelinstitut, Swissmedic (*im Folgenden:* Institut), zugelassen. Es enthält die Wirkstoffe *A.*_____ *ut B.*_____ (C._____) und ist in den Sequenzen 5 mg, 10 mg und 20 mg für folgende Indikationen zugelassen: Primäre Hypercholesterinämie (Typ IIa einschliesslich heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie) oder gemischte Dyslipidämie (Typ IIb), als Zusatz zur Diät, wenn diese und andere nicht pharmakologische Massnahmen (z.B. Bewegung, Gewichtsreduktion) nicht ausreichend sind; zudem bei homozygoter familiärer Hypercholesterinämie als Unterstützung zur Diät und anderen lipidsenkenden Massnahmen (z.B. LDL-Apherese) oder wenn solche Massnahmen nicht geeignet sind.

B.
Am 19. Januar 2007 stellte die X._____ (*im Folgenden:* Beschwerdeführerin), beim Institut unter Hinweis auf drei neuere Studien (METEOR-, ASTEROID- und ORION-Studie) ein Gesuch um Zulassung des Arzneimittels Y._____ in der neuen Indikation Atherosklerose (Vorakten pag. 311).

Mit Vorbescheid vom 6. Juli 2007 kündigte das Institut an, es beabsichtige, das Gesuch um Zulassung der Indikationserweiterung abzuweisen (Vorakten pag. 517). Zur Begründung führte es aus, alle drei Studien (METEOR-, ASTEROID- und ORION-Studie) seien mit einer täglichen Dosis von 40 mg Y._____ durchgeführt worden. Diese Dosierung sei in der Schweiz jedoch nur bei Problempatienten zugelassen. Die eingereichten Studiendaten zeigten zwar bei hoher Dosierung mit C._____ 40 mg bei Patienten mit niedrigem bzw. mässigem kardiovaskulärem Risikoprofil eine geringe, statistisch signifikante Reduktion des Plaque-Volumens der Koronararterien über 24 Monate (ASTEROID-Studie) bzw. eine statistisch signifikante Reduktion des Intima/Media-Verhältnis der Arteria carotis (CIMT *[carotid intima media thickness]*; also mittels Ultraschall messbare Veränderungen in der Gefässwand der Halsschlagader) über 2 Jahre (METEOR-Studie). Ausserdem habe in der ORION-Studie gezeigt werden können, dass mittels Magnetresonanz die atherosklerotischen Veränderungen der Aorta carotis genau erfasst werden können und jene

Patienten mit einer stärkeren Reduktion des LDL-Cholesterins eine Regression der Atherosklerose aufweisen. Allerdings seien die beobachteten Veränderungen gering gewesen, weshalb keine Aussagen über die klinische Wirksamkeit einer Regression bzw. Progression der Atherosklerose gemacht werden könnten. Schliesslich seien keine klinischen Endprodukte sondern nur Surrogat-Parameter untersucht worden, weshalb keine Aussagen bezüglich klinischem Outcome gemacht werden könnten. Es seien grössere und auch länger dauernde klinische Studien nötig, um die klinische Relevanz beurteilen zu können.

Zur Gewährung des rechtlichen Gehörs gab das Institut der Beschwerdeführerin Gelegenheit zur Stellungnahme. Mit Schreiben vom 3. August 2007 akzeptierte die Beschwerdeführerin die angekündigte Abweisung der Indikation Atherosklerose. Zugleich stellte sie das Gesuch, die Resultate der METEOR-Studie in der Fachinformation (Kapitel "Eigenschaften/Wirkungen, Klinische Wirksamkeit") aufführen zu dürfen, damit diese Informationen den verschreibenden Ärzten zugänglich seien (Vorakten pag. 715).

C.
Mit Verfügung vom 8. November 2007 wies das Institut die Zulassung der neuen Indikation (Atherosklerose) ab und setzte die Gebühr auf Fr. 7'000.- fest (Vorakten pag. 729). Die Abweisung der neuen Indikation erfolgte mit der bereits im Vorbescheid angeführten Begründung.

Die am 3. August 2007 beantragte Aufnahme der Daten der METEOR-Studie in die Arzneimittelinformation wurde (allerdings nur in der Begründung der angefochtenen Verfügung) ebenfalls abgewiesen. Das Institut hielt fest, im Kapitel "Eigenschaften/Wirkungen, Klinische Wirksamkeit" könnten nur Daten von klinischen Studien aufgenommen werden, die zum Beleg der Wirksamkeit in den zugelassenen Indikationen durchgeführt worden seien. Im vorliegenden Fall bezögen sich die Daten der Studie auf eine Patientengruppe und eine Dosierung, die nicht mit den zugelassenen Dosierungsempfehlungen übereinstimmten. Die vorgeschlagenen Daten seien für den praktizierenden Arzt nicht von Nutzen – sie könnten im Gegenteil missinterpretiert werden und Anlass dazu geben, das Präparat bei Atherosklerose, also einer nicht zugelassenen Indikation, anzuwenden.

D.

Am 10. Januar 2007 erhob die Beschwerdeführerin beim Bundesverwaltungsgericht Beschwerde und stellte – unter Kostenfolge – folgende Rechtsbegehren:

"1. Die angefochtene Verfügung von Swissmedic vom 8. November 2007 sei aufzuheben, soweit damit das Gesuch der Beschwerdeführerin um Änderung der Arzneimittel-Fachinformation (Aufnahme der Daten der Studie METEOR unter der Rubrik "Pharmakodynamische Eigenschaften/Klinische Wirksamkeit") abgewiesen wurde.

2. In der Arzneimittel-Fachinformation des Arzneimittels Y._____, Filmtabletten (____) sei unter der Rubrik "Pharmakodynamische Eigenschaften/ Klinische Wirksamkeit" folgende Ergänzung zu genehmigen:

   "In einer multizentrischen, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studie (METEOR) wurden 984 Patienten im Alter von 45 bis 70 Jahren mit geringem Risiko einer koronaren Herzkrankheit (definiert als Framingham-Risiko < 10% über einen Zeitraum von 10 Jahren) mit einem mittleren LDL-C von 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl), jedoch mit subklinischer Atherosklerose (nachgewiesen durch Carotis-Intima-Media-Dicke), nach dem Zufallsprinzip 40 mg C._____ einmal täglich oder Placebo über einen Zeitraum von 2 Jahren zugeordnet. C._____ verlangsamte die Progressionsrate der maximalen CIMT für die 12 Stellen der Arteria carotis im Vergleich zu Placebo um -0,0145 mm/Jahr [95% Vertrauensintervall -0,0196, -0,0093; p<0,0001]. Die Änderung gegenüber der Ausgangsbasis betrug -0,0014 mm/Jahr (-0,12%/Jahr (nicht signifikant)) für C._____ im Vergleich zu einer Progression von +0,0131 mm/Jahr (1,12%/Jahr (p<0,0001)) für Placebo. Es wurde noch keine direkte Korrelation zwischen der Abnahme der CIMT und der Reduzierung des Risikos kardiovaskulärer Ereignisse nachgewiesen. Die in der METEOR-Studie untersuchte Population weist ein geringes Risiko koronarer Herzkrankheit auf und stellt nicht die Zielpopulation von Y._____ 40 mg dar. Die Dosis von 40 mg sollte nur Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie verordnet werden, bei denen ein hohes kardiovaskuläres Risiko besteht (siehe "Besondere Warnhinweise und besondere Vorsichtsmassnahmen bei der Anwendung")."

3. Eventualiter sei die Änderung der Arzneimittel-Fachinformation unter Auflagen zu genehmigen."

Vorab hielt die Beschwerdeführerin fest, sie akzeptiere zwar die Abweisung der neuen Indikation Atherosklerose, beharre aber auf der Aufnahme von Daten aus der METEOR-Studie in die Fachinformation. In ihrer Eingabe vom 3. August 2007 habe sie den Verfahrensgegenstand in zulässiger Weise modifiziert. Diesem Umstand habe das Institut in der angefochtenen Verfügung nicht ausreichend Rechnung getragen, indem es über den Antrag um Aufnahme von Daten der METEOR-Studie in die Fachinformation ohne hinreichende Begründung nur in den Erwägungen und nicht im Dispositiv befunden habe. Die vorliegende Beschwerde richte sich nur gegen die implizite Abweisung dieses ersatzweise gestellten Antrags. Diesbezüglich bestehe ein ausreichendes Rechtsschutzinteresse.

In erster Linie rügte die Beschwerdeführerin, die angefochtene Verfügung beruhe auf einem unrichtig festgestellten Sachverhalt. Das Institut sei fälschlicherweise davon ausgegangen, die Daten der METEOR-Studie bezögen sich auf eine Population bzw. auf eine Dosierung, die nicht mit den zugelassenen Dosierungsempfehlungen von Y._____ übereinstimmten. Die METEOR-Studie sei jedoch mit einer täglichen Dosierung von 40 mg Y._____ durchgeführt worden – einer Dosierung, die vom Institut mit Verfügung vom 1. September 2006 als Dosierungsempfehlung ausdrücklich zugelassen worden sei.

Im Weiteren habe das Institut ihren Anspruch auf rechtliches Gehör verletzt, indem es sich mit der Eingabe vom 3. August 2007 weder in formeller noch in materieller Hinsicht hinreichend auseinandergesetzt habe. Das Institut habe verkannt, dass sich die in der Eingabe vom 3. August 2007 vorgebrachten Argumente nicht auf die Zulassung der neuen Indikation Atherosklerose bezogen, sondern der Stützung des modifizierten Antrages um Aufnahme der Daten aus der METEOR-Studie in die Fachinformation gedient hätten.

In der Folge legte die Beschwerdeführerin erneut dar, aus welchen Gründen die fraglichen Daten in die Fachinformation aufzunehmen seien, und rügte, die Abweisung ihres Gesuches sei unverhältnismässig, da es ohne Weiteres möglich gewesen wäre, den Antrag mit einer geeigneten Auflage (z.B. Einrichtung eines *local risk mitigation plan*) gutzuheissen.

E.
In seiner Vernehmlassung vom 25. Februar 2008 beantragte das Institut, die Beschwerde sei abzuweisen, soweit darauf eingetreten werden könne.

Zur Begründung führte es in formeller Hinsicht aus, die Abweisung der beantragten Indikation Atherosklerose habe mangels Rückzugs des Zulassungsgesuches aus Gründen der Klarheit und Rechtssicherheit verfügt werden müssen. Es treffe zu, dass das Gesuch um Aufnahme von Daten der METEOR-Studie in die Fachinformation lediglich implizit abgewiesen worden sei. Durch die in Rechtskraft erwachsene Abweisung der Indikationserweiterung sei auch das Gesuch um Aufnahme von Daten bezüglich dieser Indikation in die Fachinformation abgewiesen worden.

In materieller Hinsicht machte das Institut geltend, die Aufnahme von Daten in die Rubrik "Eigenschaften/Wirkungen, klinische Wirksamkeit" könne in der Regel nur dann erfolgen, wenn die Gesuchstellerin nachweise, dass eine angemessene Wirksamkeit des Arzneimittels in der angestrebten Indikation durch die vorgelegten Daten aus klinischen Studien hinreichend belegt sei. Im Weiteren stelle Ziffer 1 Absatz 6 des Anhangs 4 zur Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts vom 9. November 2001 über die Anforderungen an die Zulassung von Arzneimitteln (AMZV, SR 812.212.22) klar, dass erläuternde Angaben in den jeweiligen Rubriken der Fachinformation nur zulässig seien, soweit sie mit der Anwendung des Arzneimittels in direktem Zusammenhang stehen, für die gesundheitliche Aufklärung wichtig sind und den anderen Angaben nicht widersprechen. Daher könnten in der Rubrik "Eigenschaften/Wirkungen, klinische Wirksamkeit" nur solche Studienergebnisse aufgenommen werden, die für die Wirksamkeit und die Nebenwirkungen bei bereits zugelassenen Indikationen von Bedeutung seien bzw. einen signifikanten Wirkungsnachweis für eine neu zuzulassende Indikation erbrächten. Mit der METEOR-Studie habe jedoch kein ausreichender Wirkungsnachweis erbracht werden können, weshalb die Indikation Atherosklerose habe abgewiesen werden müssen.

Im Weiteren lieferten die Daten der Studie dem verschreibenden Arzt keine Informationen, welche mit den zugelassenen Anwendungen des Arzneimittels in direktem Zusammenhang stünden und für die gesundheitliche Aufklärung wichtig seien. Die Studie stütze keine zuzulassende oder bereits zugelassene Indikation und stehe darüber hinaus sogar im Widerspruch zu den übrigen Fachinformationen, indem suggeriert werde, dass eine Dosierung von 40 mg auch für Patienten mit einem niedrigen kardiovaskulären Risiko zugelassen sei. Dieser Widerspruch werde auch durch den ausdrücklichen Hinweis in der Fachinformation, dass die Dosis von 40 mg nur Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie und hohem kardiovaskulären Risiko verordnet werden dürfe, nicht behoben. Vielmehr ergebe es keinen Sinn, wenn zum einen auf die METEOR-Studie mit einer Dosierung von 40 mg an Patienten mit geringem Risiko einer koronaren Herzkrankheit hingewiesen werde, zum andern aber zu Recht festgehalten werde, dass bei dieser Patientengruppe diese Dosierung gar nicht angewandt werden dürfe. Für den verschreibenden Arzt ergebe sich aus der beantragten Ergänzung der Fachinformation kein Vorteil. Darüber hinaus sei die Aufnahme der Daten auch aus Sicht der Arzneimittelsicherheit nicht akzep-

tabel, da bei der Behandlung mit einer Dosierung von 40 mg mehr Nebenwirkungen beobachtet worden seien als bei einer niedrigeren Dosierung. Die beantragte Aufnahme von Daten aus der METEOR-Studie genüge damit weder den gesetzlichen Voraussetzungen noch den Anforderungen des Instituts an die Fachinformation – und sie schafften einen Anreiz zur Verwendung des Präparates für eine jüngst abgewiesene Indikation. Aufgrund der potentiellen Gefahr für die öffentliche Gesundheit und einer entsprechend negativen Nutzen/Risiko-Analyse sei die Beschwerde abzuweisen.

Zum Vorwurf der fehlerhaften Sachverhaltsermittlung führte das Institut aus, dass eine Dosierungsempfehlung für 40 mg zwar genehmigt worden sei, jedoch aufgrund dosisabhängiger Nebenwirkungen nur für Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie und hohem kardiovaskulärem Risiko, die mit einer Dosierung von 20 mg das Behandlungsziel nicht erreichten und unter regelmässiger ärztlicher Kontrolle stünden. Die Population der METEOR-Studie hingegen seien Patienten mit geringem Risiko einer koronaren Herzkrankheit. Zudem beziehe sich die METEOR-Studie ausschliesslich auf die Indikation Atherosklerose, welche gerade abgewiesen worden sei. Schliesslich bezögen sich diverse von der Beschwerdeführerin kritisierte Punkte ausschliesslich auf die Abweisung der Indikationserweiterung, die sie jedoch ausdrücklich akzeptiert habe.

In Bezug auf die Rüge der Verletzung des Anspruchs auf rechtliches Gehör machte das Institut geltend, die von ihm angeblich nicht ausreichend gewürdigten Argumente bezögen sich ausschliesslich auf die abgewiesene Indikationserweiterung, weshalb sich eine weitere Auseinandersetzung erübrige. Der Vollständigkeit halber nahm das Institut jedoch auch zu den inhaltlichen Vorwürfen der Beschwerdeführerin in Bezug auf die Verwendung von Surrogatparametern, die Verwendung von C._____ 40 mg sowie die Grössenordnung und klinische Relevanz der Wirkung eingehend Stellung. Im Weiteren führte es aus, in der Begründung der angefochtenen Verfügung sei zudem hinreichend dargelegt worden, dass die Abweisung der Indikationserweiterung zwangsläufig auch zur Abweisung des Gesuchs um Aufnahme der Daten aus der sich auf die Indikation Atherosklerose beziehenden METEOR-Studie habe führen müssen.

Zur Rüge der Verletzung des Grundsatzes der Verhältnismässigkeit führte das Institut aus, die durch die Daten der METEOR-Studie sug-

gerierte Anwendung des Präparates in einer Dosierung von 40 mg bei Patienten mit geringem Risiko einer koronaren Herzkrankheit berge das Risiko eines – angesichts der dosisabhängigen Nebenwirkungen von C._____ – potentiell gefährlichen *off-label-use.* Allein mit dem von der Beschwerdeführerin vorgeschlagenen *local risk mitigation plan* könne dieses Risiko nicht behoben werden, weshalb diese Überwachungsmöglichkeit als Auflage nicht in Betracht komme.

F.
In ihrer Replik vom 21. April 2008 hielt die Beschwerdeführerin an ihren Rechtsbegehren fest und machte geltend, die Ergebnisse der METEOR-Studie seien trotz abgewiesener Indikation Atherosklerose in die europäische Arzneimittelinformation für das Präparat Y._____ aufgenommen worden – dies bei durchaus gleichen Voraussetzungen an den Inhalt der Fachinformation. Damit anerkenne das *Medicines Evaluation Board* (MEB) der Niederlande – als *Reference Member State* – entgegen der Auffassung des Instituts die klinische Relevanz der Ergebnisse der METEOR-Studie. Die Praxis des Instituts, wonach ausländische Entscheide nicht übernommen, sondern nur im Sinne von Indizien beachtet würden (Art. 13 des Heilmittelgesetzes vom 15. Dezember 2000 [HMG, SR 812.21]), komme einer Rechtsverweigerung gleich.

G.
Am 26. Mai 2008 reichte das Institut seine Duplik ein und legte erneut dar, weshalb eine Aufnahme der Daten der METEOR-Studie nach Art. 13 Abs. 1 AMZV in Verbindung mit Ziff. 1 Abs. 6 Anhang 4 AMZV nicht zulässig sei. Im Weiteren nahm es Stellung zu den von der Beschwerdeführerin eingereichten Replikbeilagen.

H.
Mit Verfügung vom 29. Mai 2008 wurde der Schriftenwechsel geschlossen.

I.
Auf die Ausführungen der Parteien ist in den folgenden Erwägungen – soweit erforderlich – näher einzugehen.

Das Bundesverwaltungsgericht zieht in Erwägung:

1.
Das Verfahren vor dem Bundesverwaltungsgericht richtet sich im Wesentlichen nach den Vorschriften des Bundesgesetzes vom 20. Dezember 1968 über das Verwaltungsverfahren (VwVG, SR 172.021) und des Bundesgesetzes vom 17. Juni 2005 über das Bundesverwaltungsgericht (VGG, SR 173.32), wobei das neue, am 1. Januar 2007 in Kraft getretene Verfahrensrecht sofort anwendbar ist (vgl. Art. 53 Abs. 2 VGG).

1.1 Die Zuständigkeit zur Beurteilung der vorliegenden Streitsache bestimmt sich nach Art. 31 ff. VGG. Danach ist das Bundesverwaltungsgericht insbesondere zuständig zur Beurteilung von Beschwerden gegen Verfügungen der Anstalten und Betriebe des Bundes (Art. 33 Bst. e VGG).

Da das Institut eine öffentlich-rechtliche Anstalt des Bundes darstellt (Art. 68 Abs. 2 HMG), der angefochtene Verwaltungsakt ohne Zweifel als Verfügung im Sinne von Art. 5 Abs. 1 VwVG zu qualifizieren ist und zudem keine Ausnahme gemäss Art. 32 VGG vorliegt, ist das Bundesverwaltungsgericht zur Beurteilung der vorliegenden Sache zuständig.

1.2 Gemäss Art. 48 Abs. 1 VwVG ist zur Beschwerdeführung vor dem Bundesverwaltungsgericht legitimiert, wer vor der Vorinstanz am Verfahren teilgenommen hat, durch die angefochtene Verfügung besonders berührt ist und ein schutzwürdiges Interesse an deren Aufhebung oder Änderung hat.

Die Beschwerdeführerin hat als Gesuchstellerin am vorinstanzlichen Verfahren teilgenommen und ist als Adressatin durch die angefochtene Verfügung besonders berührt. Allerdings hat sie im Rahmen des Vorbescheidverfahrens das Ergebnis der Prüfung des Instituts – die Ablehnung der Zulassung der neuen Indikation Atherosklerose für das Präparat Y._____ – ausdrücklich akzeptiert und stattdessen beantragt, Daten aus der METEOR-Studie (*Measuring Effects on intima media Thickness: an Evaluation Of C.*_____) seien in der Fachinformation im Kapitel "Eigenschaften/Wirkungen, Klinische Wirksamkeit" aufzuführen.

Obschon laut Dispositiv der angefochtenen Verfügung lediglich das ursprüngliche Gesuch (Zulassung der neuen Indikation), nicht aber das modifizierte Gesuch (Aufführen von Daten der METEOR-Studie in der Fachinformation) abgewiesen wurde, ergibt sich aus der Begründung der angefochtenen Verfügung und aufgrund des offensichtlichen, engen Sachzusammenhangs, dass auch über das modifizierte Gesuch befunden wurde, so dass dieses einen Teil der angefochtenen Verfügung und somit des Anfechtungsgegenstands darstellt.

Da die Beschwerdeführerin in ihrer Stellungnahme vom 3. August 2007 wie auch in der Beschwerdeschrift vom 10. Dezember 2007 die Abweisung der neuen Indikation ausdrücklich akzeptiert hat und dieser Teil der Verfügung nicht mehr strittig ist, bildet Streitgegenstand im vorliegenden Beschwerdeverfahren einzig die Frage, ob das Aufführen von Daten der METEOR-Studie in der Fachinformation im Kapitel "Eigenschaften/Wirkungen, Klinische Wirksamkeit" zum Präparat Y._____ vom Institut zu Recht verweigert wurde (vgl. dazu BGE 125 V 413 E. 1.b; André Moser/Michael Beusch/Lorenz Kneubühler, Prozessieren vor dem Bundesverwaltungsgericht, Basel 2008, S. 26 Rz. 2.8). Die Beschwerdeführerin hat an der Aufhebung bzw. Änderung dieses Teils der angefochtenen Verfügung ohne Zweifel ein schutzwürdiges Interesse (Art. 48 Abs. 1 VwVG). Nachdem sie den einverlangten Verfahrenskostenvorschuss rechtskonform geleistet hat, ist auf die frist- und formgerecht eingereichte Beschwerde einzutreten.

2.

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

2.2 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; Sozialversicherungsrecht – Rechtspre-

chung [SVR] 1994 KV Nr. 3 E. 3b; MOSER/BEUSCH/KNEUBÜHLER, a.a.O., S. 74 f. 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.).

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

3.
Die Beschwerdeführerin macht geltend, das Institut habe sich mit ihrer Eingabe vom 3. August 2007 weder in formeller noch in materieller Hinsicht hinreichend auseinandergesetzt und damit ihren Anspruch auf rechtliches Gehör verletzt.

3.1 Das rechtliche Gehör umfasst die Rechte der Parteien auf Teilnahme am Verfahren und auf Einflussnahme auf den Prozess der Entscheidfindung. In diesem Sinne dient es einerseits der Sachabklärung, stellt andererseits aber auch ein persönlichkeitsbezogenes Mitwirkungsrecht beim Erlass von Verfügungen dar, welche in die Rechtsstellung des Einzelnen eingreifen (vgl. BGE 126 V 131 f., BGE 121 V 152; ALFRED KÖLZ/ISABELLE HÄNER, Verwaltungsverfahren und Verwaltungsrechtspflege des Bundes, 2. Aufl., Zürich 1998, Rz. 292 ff.). Zum verfassungsmässigen Anspruch auf rechtliches Gehör (Art. 29 Abs. 2 der Bundesverfassung vom 18. April 1999 der Schweizerischen Eidgenossenschaft [BV, SR 101]), der für das Verwaltungsverfahren in Art. 26 ff. VwVG konkretisiert worden ist, gehören insbesondere Garantien bezüglich Beweisverfahren, Begründungspflicht der Behörden und Akteneinsicht. Darin enthalten ist ebenfalls das Recht, sich vor Erlass einer Verfügung zu allen rechtserheblichen Punkten äussern zu können (Art. 30 VwVG), sowie der Anspruch, dass sich die Behörden mit den rechtserheblichen Parteivorbringen einlässlich auseinandersetzen (vgl. etwa BGE 112 Ia 109; VPB 61.31 E. 3.1.1). Die Begründungspflicht verlangt, dass behördliche Anordnungen derart einläss-

lich begründet werden, dass die Betroffenen die Verfügung sachgerecht anfechten können (Art. 35 Abs. 1 VwVG; vgl. BGE 129 I 232 E. 3.2). Dabei kann sich die verfügende Behörde auf die wesentlichen Gesichtspunkte beschränken und muss auf Vorbringen, die nicht entscheidrelevant sind (etwa weil sie ausserhalb des Streitgegenstandes liegen), nicht eingehen (vgl. zum Ganzen etwa KÖLZ/HÄNER, a.a.O., Rz. 355 ff. mit weiteren Hinweisen).

3.2 Nach Prüfung der von der Beschwerdeführerin eingereichten wissenschaftlichen Unterlagen hat das Institut zwecks Wahrung des rechtlichen Gehörs der Beschwerdeführerin mit Vorbescheid vom 6. Juli 2007 dargelegt, weshalb es beabsichtige, das Gesuch vom 19. Januar 2007 um Indikationserweiterung abzuweisen. Dabei hat es hinreichend begründet, weshalb die von der Beschwerdeführerin eingereichten Studien nicht geeignet sind, die Wirksamkeit der beantragten Indikation Atherosklerose zu belegen. Gestützt auf diesen Vorbescheid hat die Beschwerdeführerin dem Institut am 3. August 2007 mitgeteilt, dass sie die Abweisung akzeptiere, aber die Daten der METEOR-Studie in der Fachinformation aufführen möchte, damit diese Informationen den verschreibenden Ärzten zugänglich seien. Zur Begründung dieses modifizierten Gesuches hat sie eine umfassende Dokumentation beigelegt und zu dem vom Institut beanstandeten Punkten Stellung genommen. Mit Verfügung vom 8. November 2007 schliesslich hat das Institut das Gesuch vom 19. Januar 2007 um Zulassung einer neuen Indikation Atherosklerose mit derselben Begründung, die sie bereits im Vorbescheid angeführt hatte, abgewiesen. Zum Antrag vom 3. August 2007 nahm sie ebenfalls kurz Stellung und führte aus, die Daten der Studie bezögen sich auf eine Population respektive Dosierung, die nicht mit den zugelassenen Dosierungsempfehlungen von Y._____ übereinstimmten, und daher für den praktizierenden Arzt nicht von positivem Nutzen seien, sondern im Gegenteil missinterpretiert werden und den Arzt dazu veranlassen könnten, Y._____ bei Atherosklerose, einer vom Institut abgewiesenen Indikation, anzuwenden.

3.3 Es trifft zu, dass die Begründung der Abweisung des Gesuches um Ergänzung der Fachinformation recht kurz ausgefallen ist und das Institut nicht näher auf die von der Beschwerdeführerin am 7. August 2007 eingereichte Dokumentation eingegangen ist. Angesichts des engen Sachzusammenhangs zwischen der Frage nach der Indikationserweiterung und der Aufnahme von Daten aus der METEOR-Stu-

die in die Fachinformation erscheinen die Ausführungen des Instituts aber als ausreichend. Die Beschwerdeführerin war denn auch ohne Weiteres in der Lage, gegen den strittigen Teil der Verfügung eine einlässlich begründete Beschwerde einzureichen. Eine Verletzung des Anspruchs der Beschwerdeführerin auf rechtliches Gehör liegt in dieser Beziehung nicht vor.

3.4 Nicht vom Streitgegenstand des vorliegenden Verfahrens umfasst ist die Frage, ob das Institut das Gesuch betreffend die Zusatzindikation Atherosklerose zu Recht abgewiesen hat, wurde dies doch von der Beschwerdeführerin ausdrücklich akzeptiert. Das Institut hat unter diesen Umständen zu Recht auf eine weitere Auseinandersetzung mit jenen Argumenten der Beschwerdeführerin, welche die Indikationserweiterung betreffen, verzichtet, ohne damit seine Begründungspflicht zu verletzen. Auch in dieser Beziehung ist keine Verletzung des Anspruchs der Beschwerdeführerin auf rechtliches Gehör auszumachen.

4.
Die Beschwerdeführerin macht geltend, das Institut habe den rechtserheblichen Sachverhalt insofern unrichtig festgestellt, als es die Aufnahme der Daten der METEOR-Studie in die Fachinformation mit der Begründung abgewiesen habe, die Daten der Studie bezögen sich auf eine Population resp. auf eine Dosierung, die nicht mit den zugelassenen Dosierungsempfehlungen von Y._____ übereinstimmten. Dies treffe nicht zu, da das Institut die 40 mg Dosierung ausdrücklich zugelassen habe.

4.1 Anlässlich eines früheren Gesuchsverfahrens im Zusammenhang mit dem Präparat Y._____ hatte das Institut im Vorbescheid vom 21. Juni 2006 (vgl. Vorakten pag. 777) ausdrücklich darauf hingewiesen, in der Fachinformation müsse unter der Rubrik "Dosierung/ Anwendung" präzisiert werden, dass der empfohlene Dosierungsbereich 5-20 mg betrage und eine Dosierung von 40 mg nur in Betracht gezogen werden sollte bei Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie und hohem kardiovaskulärem Risiko. Der von der Beschwerdeführerin damals vorgeschlagene Text für die Fachinformation (*"Der Dosierungsbereich beträgt 5-40 mg"*) wurde vom Institut auch dementsprechend korrigiert (*"Der empfohlene Dosierungsbereich beträgt 5-20 mg"*).

Mit Verfügung vom 1. September 2006 (Vorakten pag. 795) wurde das

Gesuch um Zulassung der Dosierungsempfehlung bis 40 mg schliesslich gutgeheissen, allerdings mit der Auflage, dass in der Fachinformation folgende Präzisierung vorzunehmen sei:

"Dosierung/Anwendung
Vor Behandlungsbeginn sollte der Patient auf eine standardmässige, cholesterinsenkende Diät gesetzt werden und diese Diät während der Behandlung fortsetzen. Die Dosierung sollte individuell an das Therapieziel und das Ansprechen des Patienten angepasst werden. Der empfohlene Dosierungsbereich beträgt 5-20 mg, einmal täglich verabreicht. Der grösste Teil der Patienten kann mit der Anfangsdosis weiterbehandelt werden. Bei Bedarf kann die Dosis jedoch in Abständen von 4 Wochen angepasst werden (siehe 'Eigenschaften/Wirkungen'). Eine Dosierung von 40 mg sollte nur in Betracht gezogen werden bei Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie und hohem kardiovaskulärem Risiko (vor allem bei familiärer Hypercholesterinämie), die mit 20 mg das Behandlungsziel nicht erreichen und unter regelmässiger ärztlicher Kontrolle stehen. Die Anwendung der 40 mg Dosierung sollte durch einen Spezialisten beobachtet werden. Bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren für Myopathie beträgt die Initialdosis 5 mg (siehe 'Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen')."

4.2 Die vorliegend zu beurteilende Ergänzung der Fachinformation in der Rubrik "Eigenschaften/Wirkungen, Klinische Wirksamkeit" beinhaltet Aussagen zu einer klinischen Studie (METEOR), welche an 984 Patienten im Alter von 45 bis 70 Jahren *mit geringem Risiko* einer koronaren Herzkrankheit (definiert als Framingham-Risiko < 10% über einen Zeitraum von 10 Jahren) mit einem mittleren LDL-C von 4,0 mmol/l, jedoch mit subklinischer Atherosklerose, durchgeführt worden ist. Dabei wurde über einen Zeitraum von 2 Jahren den Patienten nach dem Zufallsprinzip einmal täglich 40 mg C._____ oder Placebo abgegeben.

4.3 Für das Bundesverwaltungsgericht steht damit fest, dass die mit klaren Auflagen zugelassene Dosierungsempfehlung bis 40 mg C._____ nur für Patienten mit *schwerer* Hypercholesterinämie und *hohem* kardiovaskulärem Risiko gedacht ist. Der mit Verfügung vom 1. September 2006 genehmigten Fachinformation ist zudem zu entnehmen, dass eine Behandlung mit 40 mg C._____ nur ausnahmsweise, unter Beobachtung eines Spezialisten erfolgen soll. Wie das Institut zu Recht ausführt, wurde die METEOR-Studie an Patienten mit *geringem* Risiko einer koronaren Herzkrankheit durchgeführt, also nicht der Zielpopulation der zugelassenen 40 mg-Dosierung. Von einer

unrichtigen Darstellung des rechtserheblichen Sachverhalts kann demnach keine Rede sein.

5.
Im Folgenden ist zu prüfen, ob das Institut das (modifizierte) Gesuch der Beschwerdeführerin um Ergänzung der Fachinformation zu Recht abgewiesen hat. Vorab sind die einschlägigen Rechtsgrundlagen kurz darzustellen.

5.1 Gemäss Art. 16 HMG entscheidet das Institut nach Prüfung der erforderlichen Unterlagen über die Zulassung von Arzneimitteln oder neuen Indikationen eines bereits zugelassenen Arzneimittels. So hat die Gesuchstellerin durch eine entsprechende Dokumentation zu belegen, dass ein zuzulassendes Präparat in den beantragten Indikationen (resp. in nachträglich beantragten neuen Indikationen) qualitativ hoch stehend, sicher und wirksam ist (vgl. Art. 10 HMG). Nebst den Ergebnissen der durchgeführten klinischen Studien muss ein Zulassungsgesuch unter anderem auch die Arzneimittelinformation enthalten (vgl. Art. 11 Abs. 1 Bst. f HMG). Bestandteil der Zulassung bildet damit auch die Arzneimittelinformation (Fach- und allenfalls Patienteninformation), die vom Institut zu bewilligen ist (Art. 11 Abs. 1 Bst. f. HMG; vgl. VPB 67.58 E. 2.2; Urteile der Eidgenössischen Rekurskommission für Heilmittel [REKO HM] 04.054 vom 29. März 2005 E. 5.1 und 02.002 vom 17. Oktober 2002 E. 3.a).

Die Anforderungen an die Zulassung eines verwendungsfertigen Arzneimittels, an dessen Kennzeichnung und an die Arzneimittelinformation werden in der AMZV geregelt. Gemäss Art. 13 AMZV muss die Arzneimittel-Fachinformation, welche für die zur Verschreibung, Abgabe oder Anwendung von Humanarzneimitteln berechtigten Personen bestimmt ist, den Anforderungen nach Anhang 4 dieser Verordnung entsprechen, bei dessen Auslegung die Erläuterungen des Instituts zur Fachinformation zu beachten sind (Anforderungen an die Information für die Medizinalpersonen und den Arzneimittel-Fachhandel [*im Folgenden:* Erläuterungen Fachinformation; http://www.swissmedic.ch/org/00064/00067/00331/00632/index.html?lang=de, zuletzt besucht am 6. März 2009]). In besonderen Ausnahmefällen kann das Institut zudem spezielle, in Anhang 4 der AMZV nicht vorgesehene Anforderungen an die Fachinformation stellen (Art. 16 AMZV).

5.2 Gemäss Ziffer 1 Absatz 6 Anhang 4 AMZV sind erläuternde Angaben zu den unter Ziffer 3 Anhang 4 AMZV vorgegebenen Rubriken

– zu denen auch die Rubrik "Eigenschaften/Wirkungen, Klinische Wirksamkeit" gehört – nur zulässig, soweit sie mit der Anwendung des Arzneimittels in direktem Zusammenhang stehen, für die gesundheitliche Aufklärung wichtig sind und zudem den anderen Angaben nicht widersprechen. Zulässig ist nach nicht zu beanstandender Praxis des Instituts insbesondere die Erwähnung wesentlicher Daten der zum Beleg der Wirksamkeit vorgelegten klinischen Studien, so etwa die Charakteristik der Patientenpopulation (Ziff. 13 Al. 4 Erläuterungen Fachinformation).

Aus dem Umstand, dass in der fraglichen Rubrik der Fachinformation nur Angaben gemacht werden dürfen, die mit der Anwendung des Arzneimittels in direktem Zusammenhang stehen und anderen Angaben in der Fachinformation nicht widersprechen, ergibt sich, dass grundsätzlich nur Angaben zulässig sind, die sich auf zugelassene Anwendungen beziehen. Die zugelassenen Indikationen bilden somit den Rahmen der Fachinformation.

5.3 Wie bereits die REKO HM festgehalten hat (Urteil 04.054 vom 29. März 2005 E. 5.2), soll mit der Fachinformation in erster Linie erreicht werden, dass die behandelnden Ärztinnen und Ärzte sowie weitere Medizinalpersonen die für eine Verschreibung und sichere Anwendung von Arzneimitteln erforderlichen Angaben erhalten (verschreibungsrelevante Angaben). Darüber hinaus soll auch sichergestellt werden, dass die Patientinnen und Patienten von den behandelnden Ärztinnen und Ärzten ausreichend, nach den Regeln der ärztlichen Kunst, informiert werden können.

Damit dienen die Angaben in der Fachinformation letztlich dem Schutz der Patientinnen und Patienten vor gesundheitlichen Gefahren (Arzneimittelsicherheit) und vor Täuschung. Entsprechend dem heilmittelrechtlichen Vorsorgeprinzip (vgl. etwa VPB 69.23, E. 5.4) soll sichergestellt werden, dass potentielle Gefahren und mögliche Täuschungen ausgeschaltet werden, und so die Gesundheit der Patientinnen und Patienten durch vorsorgende Massnahmen geschützt wird. Wie bei der Patienteninformation (Urteil der REKO HM 05.100 vom 1. September 2005 E. 4.1.3) setzen auch Anordnungen des Instituts zum zulässigen Inhalt der Fachinformation keineswegs eine konkrete Gefährdung voraus, sondern dürfen präventiv, zur Vermeidung potentieller Gefahren, getroffen werden.

5.4 Die Zulassung kann während ihrer Geltungsdauer von Amtes wegen oder auf Gesuch hin veränderten Verhältnissen angepasst werden. Das Institut ist insbesondere befugt, Änderungen der Arzneimittelinformation anzuordnen, wenn diese den gesetzlichen Vorgaben nicht mehr entspricht (Art. 16 Abs. 2 und 66 Abs. 1 HMG). Gemäss Art. 16 der Verordnung vom 17. Oktober 2001 über die Arzneimittel (VAM, SR 812.212.21) sind die Zulassungsinhaberinnen verpflichtet, die Arzneimittelinformationen dem aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik sowie neuen Ereignissen und Bewertungen anzupassen.

Die Änderung von wesentlichen Produktemerkmalen, insbesondere der Wirkstoffe und der galenischen Form, wird einer Neuzulassung gleichgestellt und muss daher im Rahmen eines neuen Zulassungsverfahrens vom Institut bewilligt werden (wesentliche Änderungen, Art. 12 VAM). Weniger weit gehende Änderungen unterliegen der Genehmigungs- oder Meldepflicht (Art. 10 und Art. 11 VAM).

Auch Änderungen der Arzneimittelinformation sind – je nach ihrer Bedeutung – dem Institut zur Genehmigung zu unterbreiten oder zumindest zu melden (Art. 16, 2. und 3. Satz VAM). In den Anhängen 7 bis 9 AMZV werden die verschiedenen Arten von Änderungen detailliert umschrieben. Danach sind Änderungen der Arzneimittelinformation und der Präparatebezeichnung in der Regel genehmigungspflichtig. Nur für besondere Fälle, die im vorliegenden Verfahren ohne Belang sind, sieht Anhang 8 AMZV eine blosse Meldepflicht vor. Die Genehmigung erfolgt aufgrund einer wissenschaftlichen Begutachtung, sofern von der Gesuchstellerin eine Dokumentation vorgelegt wird oder die Änderung sicherheitsrelevant ist; ansonsten wird auf eine (erneute) wissenschaftliche Begutachtung verzichtet (vgl. zum Ganzen Ziff. 2 Abs. 1 Subziff. 2, Ziff. 2 Abs. 1 Subziff. 3, Ziff. 3 Abs. 1 Subziff. 1, Ziff. 3 Abs. 1 Subziff. 2 und Ziff. 3 Abs. 1 Subziff. 3 Anhang 7 AMZV).

Im Rahmen des Genehmigungsverfahrens ist zu prüfen, ob der vorgeschlagene Text dem aktuellen Wissensstand entspricht. Nach ständiger Praxis der REKO HM, die vom Bundesverwaltungsgericht weiterzuführen ist, kommt dem Institut bei dieser Prüfung ein erheblicher Beurteilungsspielraum zu, der allerdings pflichtgemäss, unter Beachtung der gesetzlichen Vorgaben und der rechtsstaatlichen Prinzipien zu füllen ist. Das Institut hat seinen Entscheid insbesondere auf eigene Erkenntnisse, allgemein zugängliche wissenschaftliche Arbeiten, Richtlinien schweizerischer und internationaler (Fach-) Organisationen und

die von der Gesuchstellerin beigebrachten Unterlagen zu stützen (vgl. VPB 67.58 E. 2.2.2).

Die Genehmigung einer Änderung der Arzneimittelinformation setzt allerdings nicht nur voraus, dass diese dem aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik sowie neuen Ereignissen und Bewertungen entspricht, sondern zudem auch, dass die inhaltlichen Anforderungen insbesondere des Anhangs 4 AMZV eingehalten werden (vgl. E. 5.1 bis 5.3 hiervor; dazu auch VPB 67.58 E. 2.2.3).

6.
Die Beschwerdeführerin vertritt die Auffassung, dass sowohl die Population als auch die Dosis, die in der METEOR-Studie untersucht wurden, für diese Studie geeignet gewesen seien, weshalb es für die verordnenden Ärzte in der Schweiz sinnvoll sei, die Ergebnisse der METEOR-Studie in die Fachinformation aufzunehmen.

6.1 Mit der METEOR-Studie wurde die Wirkung von C._____ 40 mg auf das CIMT im Vergleich zu Placebo untersucht, womit belegt werden sollte, dass Y._____ zur Behandlung von Atherosklerose eingesetzt werden kann. Die METEOR-Studie wurde jedoch an einer Population durchgeführt, die ein geringes Risiko koronarer Herzkrankheit aufweist und somit nicht mit der Zielpopulation von Y._____ 40 mg übereinstimmt. Das Arzneimittel Y._____ ist in der 40 mg-Dosierung nur für Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie und hohem kardiovaskulärem Risiko zugelassen und sollte in dieser Dosierung nur ausnahmsweise eingesetzt werden. Die Daten der METEOR-Studie, die sich auf die nicht genehmigte Indikation Atherosklerose beziehen, sind somit nicht von praktischer Relevanz für den verschreibenden Arzt.

Im Weiteren ist dem Institut beizupflichten, wenn es ausführt, die Angaben könnten auch missinterpretiert werden und damit zur Täuschung beitragen. Aufgrund der Ausführungen zur METEOR-Studie in der Fachinformation könnte der Eindruck entstehen, das Präparat sei in der Dosierung von 40 mg im Rahmen des *off-label-use* zur Behandlung der Atherosklerose einsetzbar. Es besteht die Gefahr, dass die Ärzteschaft die Erwähnung dieser Studie dahingehend deuten könnte, es sei im Rahmen der Therapiefreiheit mit ihrer Sorgfaltspflicht vereinbar, das Arzneimittel für eine Indikation zu verschreiben, die von der zuständigen Behörde aufgrund der nicht zu unterschätzenden, do-

sisabhängigen Nebenwirkungen nicht zugelassen worden ist. Ein solcher Einsatz des Präparates ist gesundheitspolizeilich nicht vertretbar.

Die beantragte Änderung der Fachinformation mag zwar mit der Anwendung des Arzneimittels in direktem Zusammenhang stehen; sie betrifft aber eine nicht zugelassene Indikation und ist damit für die zulassungskonforme Verschreibung nicht relevant. Sie ist für die gesundheitliche Aufklärung der Patienten durch den Arzt keineswegs wichtig, sondern kann zu Gesundheitsrisiken führen. Zudem widerspricht sie den anderen Angaben in der Fachinformation, suggeriert sie doch den Einsatz der Dosierung von 40 mg in Fällen, die von der Zulassung und damit vom Text der Fachinformation nicht umfasst sind. Damit steht fest, dass die beantragte Aufnahme von Daten der METEOR-Studie in die Fachinformation Abs. 6 Ziff. 1 Anhang 4 AMZV und den gesundheitspolizeilichen Grundsätzen des Heilmittelrechts widerspricht und daher nicht genehmigungsfähig ist.

6.2 Auch aus der Tatsache, dass die von der Beschwerdeführerin beantragte Änderung in der Arzneimittelfachinformation in insgesamt 14 Mitgliedstaaten der Europäischen Union genehmigt wurde, lässt sich nichts Anderes ableiten. Gemäss Art. 13 HMG sind zwar in Zulassungsverfahren bei Arzneimitteln, die bereits in einem andern Land mit vergleichbarer Arzneimittelkontrolle zugelassen sind, die Ergebnisse der ausländischen Prüfungen zu berücksichtigen. Die Bestimmung verlangt aber nur, dass die Ergebnisse der für eine Zulassung in einem anderen Land durchgeführten Prüfungen zu berücksichtigen sind, zwingt aber nicht dazu, deren Beurteilung zu übernehmen (Urteil des Bundesgerichts 2A.200/2003 vom 18. August 2003 E. 3). Nach ständiger Praxis sind ausländische Zulassungen im Rahmen des schweizerischen Zulassungsverfahrens denn auch nur im Sinne von Indizien zu beachten. Das Institut und das Bundesverwaltungsgericht entscheiden aufgrund der schweizerischen Zulassungsvorschriften autonom (vgl. Urteil des Bundesverwaltungsgerichts C-2264/2006 vom 21. Juni 2007 E. 4.4; VPB 68.31 E. 6, VPB 67.31 E. 9.h). Da eine Zulassung auch die dazugehörige Arzneimittelinformation umfasst, muss dieser Grundsatz auch für die Beurteilung des Inhalts der Fachinformation gelten.

Es trifft zwar zu, dass die arzneimittelrechtlichen Kontrollverfahren der Europäischen Union und auch der USA einerseits und das schweizerische Zulassungsverfahren andererseits grundsätzlich gleichwertig

sind, so dass einer Berücksichtigung europäischer Zulassungen an sich nichts im Wege steht. Der Umstand, dass in der europäischen Fachinformation, die nur von den Arzneimittelbehörde der Niederlande (als Referenzstaat) geprüft worden ist, Daten der METEOR-Studie aufgenommen worden sind, vermag aber nicht zu belegen, dass die (auch) nach schweizerischem Recht erforderlichen Voraussetzungen anhand der gleichen Unterlagen abweichend beurteilt worden wären. Dem Institut – und auch dem Bundesverwaltungsgericht – ist nicht bekannt, aufgrund welcher Dokumentationen ausländische Zulassungen erteilt werden, so dass nicht überprüft werden kann, ob in den Niederlanden ein den schweizerischen Kriterien entsprechender Nachweis hat erbracht werden können. Die Bewilligung der europäischen Fachinformation durch die niederländischen Behörden vermag die nach den Vorschriften der AMZV zurecht erfolgte Abweisung des Gesuchs um Genehmigung einer Änderung der Fachinformation nicht in Frage zu stellen. Das Institut hat Art. 13 HMG korrekt angewandt und von einer Rechtsverweigerung kann keine Rede sein.

7.
Die Beschwerdeführerin macht schliesslich geltend, das Institut habe den Grundsatz der Verhältnismässigkeit verletzt, da es den Antrag um Aufnahme der Daten aus der METEOR-Studie in der Fachinformation auch unter einer geeigneten Auflage hätte gutheissen können – beispielsweise mit der Verpflichtung zur Einreichung eines *local risk mitigation plan* (zusätzlich zum bereits eingereichten e*uropean patient risk management plan*).

7.1 Die Zulassung wie auch die Genehmigung von Zulassungsänderungen stellen Polizeibewilligungen dar, auf deren Erteilung die Gesuchstellerin dann Anspruch hat, wenn sie die gesetzlichen Voraussetzungen erfüllt. Die Voraussetzungen für die Erteilung einer Polizeibewilligung werden aber oft durch unbestimmte Rechtsbegriffe umschrieben, so dass die Behörde über einen gewissen Beurteilungsspielraum verfügt (Ulrich Häfelin/Georg Müller/Felix Uhlmann, Allgemeines Verwaltungsrecht, 5. Aufl., Zürich/Basel/Genf 2006, Rz. 2534). Das Institut hat damit im Rahmen des Zulassungs- und Genehmigungsverfahrens zu beurteilen, ob die im Heilmittelgesetz und den gestützt darauf erlassenen Verordnungen nur relativ unbestimmt umschriebenen Voraussetzungen gegeben sind. Dabei hat es den ihm zustehenden Beurteilungsspielraum in rechtmässiger, insbesondere verhältnismässiger und rechtsgleicher Weise zu nutzen.

Auflagen und Bedingungen zur Zulassung und Genehmigung erlauben es dem Institut, den ihm zustehenden Beurteilungsspielraum in angemessener Weise zu nutzen und den Besonderheiten des Einzelfalls gerecht zu werden. Allerdings dürfen Zulassungen und Genehmigungen nur bei erfüllten Zulassungsvoraussetzungen erteilt werden, wenn also die Einhaltung der gesetzlichen Voraussetzungen nachgewiesen ist. Auflagen und Bedingungen können der Sicherstellung (z.B. *monitored release*) oder der Verbesserung (z.B. Nachreichung von formellen Unterlagen) eines an sich genügenden Zulassungsstatus dienen, nicht aber als Ersatz für fehlende Zulassungsvoraussetzungen (vgl. VPB 70.22 E. 4.3, VPB 69.21 E. 3.1; Entscheid der Rekurskommission der Interkantonalen Vereinigung für die Kontrolle der Heilmittel Nr. 491 vom 6. Juli 1999 E. 2.b).

7.2 Auch bei Änderungen der Fachinformation hat das Institut zu prüfen, ob die gesetzlichen Voraussetzungen in Bezug auf den neuen Informationstext erfüllt sind. Ergibt die Prüfung der Unterlagen, dass diese Erfordernisse nicht erfüllt sind, so ist das Gesuch um Genehmigung der Änderungen abzuweisen. Auch in diesem Verfahren können durch Auflagen und Bedingungen gravierende Mängel nicht behoben werden. Es widerspräche Art. 16 Abs. 1 und 3 HMG, wenn im Rahmen von Verfahren um Genehmigung von Änderungen der Fachinformation auf die Prüfung der Einhaltung der gesetzlichen Zulassungsvoraussetzungen – zu denen auch die Anforderungen an die Fachinformation zählen – verzichtet und die Zulassung erteilt würde, ohne dass die Voraussetzungen erfüllt sind.

7.3 Das Institut hat die von der Beschwerdeführerin gewünschte Ergänzung der Fachinformation im Rahmen des ihm zustehenden Beurteilungsspielraums geprüft und ist dabei zu Recht zum Schluss gekommen, dass der Inhalt dieser Ergänzung nicht genehmigungsfähig ist (vgl. E. 6.1 hiervor). Insbesondere hat es auf die dosisabhängigen Nebenwirkungen des Präparates hingewiesen, welche ein nicht zu vernachlässigendes Sicherheitsrisiko für die öffentliche Gesundheit darstellen. Das Institut macht in seiner Vernehmlassung zu Recht geltend, dass der von der Beschwerdeführerin vorgeschlagene *local risk mitigation plan* nicht geeignet ist, diese potentielle Gefahr für die öffentliche Gesundheit auszuschliessen, zumal der Plan lediglich aufzeigen könnte, wie bestimmte Risiken überwacht werden sollen. Andere, allenfalls geeignete Auflagen oder Bedingungen werden nicht geltend gemacht und sind auch nicht ersichtlich. Eine Genehmigung des Ge-

suchs um Änderung der Fachinformation kommt daher auch unter Auflagen nicht in Betracht.

8.
Zusammenfassend ist festzuhalten, dass das Institut das Gesuch der Beschwerdeführerin um Änderung der Fachinformation zu Recht abgewiesen hat. Auch die Beschwerde ist demnach vollumfänglich abzuweisen.

9.
Zu befinden bleibt noch über die Verfahrenskosten und eine allfällige Parteientschädigung.

9.1 Als unterliegende Partei hat die Beschwerdeführerin die Verfahrenskosten zu tragen (Art. 63 Abs. 1 VwVG), die sich aus der Gerichtsgebühr und den Auslagen zusammensetzen. Sie werden unter Berücksichtigung des Umfanges und der Schwierigkeit der Streitsache im vorliegenden Verfahren auf Fr. 3'500.– festgesetzt (Art. 63 Abs. 4bis VwVG, Art. 1, 2 und 3 des Reglements vom 21. Februar 2008 über die Kosten und Entschädigungen vor dem Bundesverwaltungsgericht [VGKE, SR 173.320.2]) und mit dem bereits geleisteten Verfahrenskostenvorschuss in gleicher Höhe verrechnet.

9.2 Der obsiegenden Partei kann von Amtes wegen oder auf Begehren eine Entschädigung für ihr erwachsene und verhältnismässig hohe Kosten zugesprochen werden (Art. 64 Abs. 1 VwVG). Als Bundesbehörde hat das Institut jedoch keinen Anspruch auf eine Parteientschädigung (Art. 7 Abs. 3 VGKE).

Demnach erkennt das Bundesverwaltungsgericht:

1.
Die Beschwerde wird abgewiesen.

2.
Die Verfahrenskosten von Fr. 3'500.- werden der Beschwerdeführerin auferlegt und mit dem geleisteten Kostenvorschuss gleicher Höhe verrechnet.

3.
Es wird keine Parteientschädigung zugesprochen.

4.
Dieses Urteil geht an:

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

Der vorsitzende Richter:	Die Gerichtsschreiberin:
Stefan Mesmer	Susanne Marbet Coullery

Rechtsmittelbelehrung:

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

Versand: