Tribunale federale
Tribunal federal

{T 0/2}
2A.526/2006 /leb

Urteil vom 6. März 2007
II. öffentlich-rechtliche Abteilung

Besetzung
Bundesrichter Merkli, Präsident,
Bundesrichter Müller, Karlen,
Gerichtsschreiber Merz.

Parteien
X._____ AG,
Beschwerdeführerin, vertreten durch Pharmalex GmbH, Fürsprecher Albert Jost,

gegen

Schweizerisches Heilmittelinstitut, Swissmedic, Postfach, 3000 Bern 9,
Beschwerdegegner,
Eidgenössische Rekurskommission für Heilmittel, p.A. Bundesverwaltungsgericht, Postfach, 3000 Bern 14.

Gegenstand
Abweisung der Zulassungsgesuche für Arzneimittel,

Verwaltungsgerichtsbeschwerde gegen das Urteil der Eidgenössischen Rekurskommission für Heilmittel vom 11. Juli 2006.

Sachverhalt:
A.
Am 23. Dezember 2002 reichte die X._____ AG Swissmedic, dem Schweizerischen Heilmittelinstitut (im Folgenden: Institut), vier Gesuche um Zulassung folgender Präparate als Arzneimittel ein:

- A._____ Blätter feingeschnitten,
- A._____ Kräuterpulver, gemahlene Blätter,
- A._____ Kräuterextrakt,
- A._____ flüssiger Kräuterextrakt, Tropfen.

Am 3. August 2005 wies das Institut die Zulassungsgesuche ab und verfügte, dass die Präparate nicht (mehr) in Verkehr gebracht werden dürften. Deren Bestandteil (Stevia rebaudiana) gelte nicht als bekannter Wirkstoff im Sinne des Gesetzes, weshalb eine vereinfachte Zulassung nicht möglich sei. Sodann mangle es am erforderlichen Nachweis der Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit der Präparate. Die hierauf erhobene Beschwerde wies die Eidgenössische Rekurskommission für Heilmittel (im Folgenden: Rekurskommission) mit Urteil vom 11. Juli 2006 ab.
B.
Die X._____ AG hat am 12. September 2006 beim Bundesgericht Verwaltungsgerichtsbeschwerde eingereicht. Sie beantragt, das Urteil der Rekurskommission aufzuheben und die Sache zur ergänzenden Feststellung des Sachverhalts an sie zurückzuweisen.
C.
Die Rekurskommission hat auf eine Vernehmlassung verzichtet. Das Institut beantragt, die Beschwerde abzuweisen, soweit auf sie einzutreten sei.

Das Bundesgericht zieht in Erwägung:
1.
1.1 Am 1. Januar 2007 ist das neue Bundesgesetz vom 17. Juni 2005 über das Bundesgericht (Bundesgerichtsgesetz, BGG; AS 2006 1205, SR 173.110) in Kraft getreten. Gemäss Art. 132 Abs. 1 BGG ist hier allerdings noch das Bundesgesetz vom 16. Dezember 1943 über die Organisation der Bundesrechtspflege (OG; BS 3 531) anwendbar, da der angefochtene Entscheid vor Inkrafttreten des Bundesgerichtsgesetzes ergangen ist.
1.2 Die rechtzeitig erhobene Verwaltungsgerichtsbeschwerde ist zulässig (Art. 84 Abs. 1 des Bundesgesetzes vom 15. Dezember 2000 über Arzneimittel und Medizinprodukte [Heilmittelgesetz, HMG; SR 812.21], Art. 97 und 98 lit. e OG). Ein Ausschlussgrund nach Art. 99 ff. OG ist nicht gegeben.
2.
2.1 Von hier nicht zutreffenden Ausnahmen (vgl. Art. 9 Abs. 2 HMG) abgesehen, dürfen verwendungsfertige Arzneimittel nur in Verkehr gebracht werden, wenn sie vom Institut zugelassen sind (Art. 9 Abs. 1 HMG). Sind die gesetzlichen Voraussetzungen erfüllt, so hat das Institut gemäss Art. 16 HMG die Zulassung des Arzneimittels zu verfügen.
2.2 Die Zulassung eines Arzneimittels setzt gemäss Art. 10 Abs. 1 lit. a HMG insbesondere den Nachweis voraus, dass das Arzneimittel qualitativ hoch stehend, sicher und wirksam ist. Im Gesuch um Zulassung müssen deshalb in der Regel unter anderem Angaben über die Herstellungsmethode, die Zusammensetzung, die Qualität und die Haltbarkeit des Arzneimittels, über seine Heilwirkungen und die unerwünschten Wirkungen, über die Ergebnisse der physikalischen, chemischen, galenischen, biologischen oder mikrobiologischen, pharmakologischen, toxikologischen und klinischen Prüfungen gemacht und belegt werden (vgl. Art. 11 Abs. 1 und 3 HMG; Art. 2 ff. der Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts vom 9. November 2001 über die Anforderungen an die Zulassung von Arzneimitteln [AMZV; SR 812.212.22]). Die Dokumentation über die klinischen Prüfungen muss insbesondere die prophylaktische oder therapeutische Wirkung, die klinische Verträglichkeit, den Wirkungscharakter und die unerwünschten Wirkungen belegen sowie dass die Untersuchungen am Menschen hierbei nach den anerkannten Regeln der Guten Praxis der klinischen Versuche durchgeführt worden sind (Art. 5 Abs. 1 AMZV).
2.3 Die Rekurskommission stellt fest, dass die Beschwerdeführerin die gemäss Art. 11 HMG in Verbindung mit Art. 3 ff. AMZV geforderten Nachweise schon in Bezug auf die Wirksamkeit der Präparate nicht vollständig geführt hat (vgl. E. 4.4.2 und E. 5 des angefochtenen Urteils). Die Beschwerdeführerin bestreitet das nicht, so dass hierauf nicht zurückzukommen ist. Sie macht aber geltend, es handle sich um sog. Phytopräparate. Daher seien die Voraussetzungen für ein vereinfachtes Zulassungsverfahren, welches geringere Anforderungen vorsehe, erfüllt. Sie könne den Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit anhand einer bibliographischen Dokumentation erbringen. Dem sei sie nachgekommen.
3.
3.1 Nach Art. 14 HMG sieht das Institut für bestimmte Kategorien von Arzneimitteln ein vereinfachtes Zulassungsverfahren vor, wenn das mit den Anforderungen an Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit vereinbar ist (vgl. Botschaft zum Heilmittelgesetz, BBl 1999 S. 3501 ff.). Dazu gehören Arzneimittel der Komplementärmedizin (Art. 14 Abs. 1 lit. b HMG; vgl. auch Gerhard Schmid/Felix Uhlmann, in Eichenberger/Jaisli/ Richli, Basler Kommentar zum Heilmittelgesetz, 2006, N. 6 ff. zu Art. 14). Bei diesen lässt das Institut gemäss Art. 9 Abs. 1 lit. c seiner - bis zum 30. September 2006 geltenden - Verordnung vom 9. November 2001 über die vereinfachte Zulassung und die Meldepflicht von Arzneimitteln (aVAZV; AS 2001 3469) bzw. Art. 7 Abs. 2 lit. d seiner - am 1. Oktober 2006 in Kraft getretenen - Verordnung vom 22. Juni 2006 über die vereinfachte Zulassung von Komplementär- und Phytoarzneimitteln (KPAV; SR 812.212.24; AS 2006 3641) eine bibliographische Dokumentation für den Nachweis der therapeutischen Wirksamkeit und Sicherheit genügen, wenn bestimmte Bedingungen erfüllt sind (dazu nachfolgend E. 3.3 und 5.2; vgl. auch BBl 1999 S. 3501 zu Art. 14 Abs. 1 lit. b). Es macht vorliegend keinen Unterschied, ob Art. 9 Abs. 1 lit. c aVAZV oder Art.
7 Abs. 2 lit. d KPAV angewendet wird. Sie lauten im Wesentlichen gleich. Die Rekurskommission hat einzig auf Erstere abgestellt, da die Komplementär- und Phytoarzneimittelverordnung (KPAV) im Zeitpunkt ihres Entscheides noch nicht in Kraft getreten war.
3.2 Auch aus der von der Beschwerdeführerin erstmals (in der mündlichen Verhandlung) vor der Rekurskommission angerufenen Anleitung zum Einreichen von Zulassungsgesuchen für pflanzliche Arzneimittel der Humanmedizin (Phyto-Anleitung vom 20. September 2004) ergibt sich nichts anderes. In Teil IV Ziff. 1 dieser

Anleitung wird letztlich auf die Regelung in Art. 9 Abs. 1 aVAZV Bezug genommen. Das Gleiche gilt für die neue Fassung der Phyto-Anleitung vom 1. Oktober 2006, die nunmehr auf Art. 7 Abs. 2 KPAV verweist. Damit braucht auch nicht darauf eingegangen zu werden, welche Bedeutung der Phyto-Anleitung zukommt.
3.3 Sowohl nach der Phyto-Anleitung als auch nach Art. 9 Abs. 1 aVAZV bzw. Art. 7 Abs. 2 KPAV können die Untersuchungen über die therapeutische Wirksamkeit und Sicherheit von Komplementär- und Phytoarzneimitteln (vgl. die Begriffserläuterungen in Art. 4 KPAV) durch andere Belege ersetzt werden, wenn dies auf Grund der Zusammensetzung des Arzneimittels, dessen Unbedenklichkeit, der therapeutischen Wirkung und Breite, der Art der Anwendung, der beantragten Indikation - und der Dosierung laut KPAV - sowie der Behandlungsdauer sinnvoll und möglich ist.
3.4 Nach Ansicht der Beschwerdeführerin ist unbestritten, dass hier die Voraussetzungen für die Durchführung eines vereinfachten Zulassungsverfahrens erfüllt sind. Aus dem Urteil der Rekurskommission ergibt sich das jedoch nicht. Diese bezweifelt unter anderem bereits, dass es sich bei zwei Präparaten, die unter Einsatz eines Kristallisierungsvorgangs hergestellt werden, überhaupt um komplementärmedizinische (pflanzliche) Arzneimittel handelt (vgl. E. 4.3.2 des angefochtenen Urteils, insbes. S. 17). Die Frage, ob sich die Beschwerdeführerin auf das vereinfachte Zulassungsverfahren berufen kann, hat die Rekurskommission indes nicht endgültig geklärt, weil sie davon ausgeht, die Beschwerdeführerin habe die insoweit erlaubten Wirksamkeitsnachweise ohnehin nicht erbracht. Diese Vorgehensweise ist nicht zu beanstanden, sofern sich die Annahme der Rekurskommision in Bezug auf die erwähnten Nachweise als zutreffend erweist.
4.
Die Beschwerdeführerin macht zunächst geltend, die Rekurskommission habe ihren Anspruch auf rechtliches Gehör bzw. Art. 32 Abs. 2 VwVG (SR 172.021) verletzt. Die Rekurskommission habe von ihr anlässlich der mündlichen Verhandlung vom 14. Juni 2006 erstmals angerufene Studien nach geheimer Beratung als verspätet und nicht äusschlaggebendäus dem Recht gewiesen. Ob darin eine Rechtsverletzung zu erblicken ist, kann hier offen gelassen werden. Die Rekurskommission hat sich mit den Studien im angefochtenen Urteil letztlich doch auseinandergesetzt. Damit liegt kein Verstoss gegen Art. 32 Abs. 2 VwVG bzw. Art. 29 Abs. 2 BV vor.
5.
5.1 Die Beschwerdeführerin rügt weiter, die Rekurskommission habe den Sachverhalt im Zusammenhang mit den erwähnten Studien öffensichtlich unrichtig und damit willkürlicḧfestgestellt. Implizit macht sie zudem geltend, die Vorinstanz habe Art. 9 Abs. 1 lit. c aVAZV bzw. Art. 7 Abs. 2 lit. d KPAV auch falsch angewendet und damit Bundesrecht verletzt. Sie (die Beschwerdeführerin) habe nämlich die Wirksamkeit der Präparate gemäss diesen Bestimmungen belegt.
5.2 Gemäss Art. 9 Abs. 1 lit. c aVAZV und Art. 7 Abs. 2 lit. d KPAV können Untersuchungen über die therapeutische Wirksamkeit eines Präparates (vgl. E. 2.2 hiervor) durch eine bibliographische Dokumentation ersetzt werden, s̈ofern in der veröffentlichten wissenschaftlichen Literatur ausreichende Belege vorhanden und die Ergebnisse auf das angemeldete Arzneimittel übertragbar sind..
5.3 Die Beschwerdeführerin hatte ursprünglich gegenüber dem Institut die Zulassung der Präparate als Arzneimittel ohne Indikation in der Abgabekategorie D (Abgabe ohne Verschreibung in Apotheken und Drogerien) beantragt. Später formulierte sie ihren Antrag um; die Präparate sollten mit der Indikation k̈arieshemmend, Kariesprophylaxeïn der Abgabekategorie E (frei verkäuflich) zugelassen werden. Schliesslich änderte sie ihren Antrag erneut und beantragte die Zulassung mit der Indikation örale Mundhygieneïn der Abgabekategorie D (vgl. zu den Abgabekategorien Art. 26 und 27 der Verordnung vom 17. Oktober 2001 über die Arzneimittel [VAM; SR 812.212.21]).

Die Rekurskommission ist der Ansicht, die Beschwerdeführerin habe die Wirksamkeit der Präparate in der Indikation örale Mundhygieneñicht ausreichend durch publizierte wissenschaftliche Studien belegt, die auf die fraglichen Arzneimittel übertragbar seien.
6.
6.1 Die Rekurskommission erklärt in Bezug auf fünf In-vitro-Studien, diese würden eine - wenn auch nicht starke - antibakterielle Wirkung von Steviosid und in einem Fall von Steviablättern feststellen. Auch die drei von der Beschwerdeführerin genannten In-vivo-Studien an Ratten belegten höchstens, dass Steviosid Karies nicht fördert, jedoch nicht, dass es Karies hemmt. Die präklinische Datenlage erscheine als veraltet, teilweise widersprüchlich und insgesamt ungenügend. Ob Stevia und Steviosid einen günstigen Einfluss auf die Mundhygiene hätten, bleibe somit offen.

Die Beschwerdeführerin bezeichnet dies als Fehlinterpretation. Die Rekurskommission habe sich nicht einlässlich mit den vorgelegten Unterlagen befasst.
6.2 Bei der Frage, welche Wirkung Präparate haben und was die Studien dazu aussagen, geht es um die Feststellung des Sachverhalts. An den von der Rekurskommission als richterlicher Behörde festgestellten Sachverhalt ist das Bundesgericht gebunden, soweit dieser nicht offensichtlich unrichtig bzw. unvollständig oder unter Verletzung wesentlicher Verfahrensbestimmungen ermittelt worden ist (Art. 105 Abs. 2 OG). Offensichtlich unrichtig ist die Sachverhaltsfeststellung nicht schon dann, wenn sich Zweifel anmelden, sondern erst, wenn sie eindeutig und augenfällig unzutreffend ist (BGE 132 I 42 E. 3.1 S. 44). Das muss ein Beschwerdeführer substantiiert darlegen. Das Bundesgericht forscht nicht selber in den Akten, ob sich darin allenfalls Anhaltspunkte finden, welche die Sachverhaltsfeststellung der Vorinstanz als unrichtig erscheinen lassen.
6.3
6.3.1 Fast alle Studien befassen sich in erster Linie mit Steviosid und nicht allein mit den Steviablättern, aus denen die beiden Präparate Ä._____ Blätter feingeschnittenünd Ä._____ Kräuterpulver, gemahlene Blätterbestehen. Bei Steviosid handelt es sich um einen aus der Steviapflanze gewonnenen Wirkstoff. Er soll laut Angaben der Beschwerdeführerin in den beiden anderen Präparaten Ä._____ Kräuterextraktünd Ä._____ flüssiger Kräuterextraktmit einer höheren Konzentration als in der Steviapflanze selbst zu finden sein.
6.3.2 Bei den meisten von der Beschwerdeführerin angeführten In-vitro-Studien wurde Steviosid nur mit verschiedenen Süssstoffen verglichen. Die Vergleichswerte lassen dabei keine Rückschlüsse darauf zu, ob Steviosid und Steviablätter tatsächlich karieshemmend wirken. Vielmehr erlauben sie höchstens die Annahme, dass sich Steviosid bzw. Steviablätter weniger schädlich - oder allenfalls neutral - auf die Mundhygiene auswirken als die gleichzeitig mit ihnen getesteten Stoffe. Bezüglich einer brasilianischen Studie, deren Autoren angeblich zum Schluss kamen, Steviosid vermindere die Plaquebildung und habe antikariogene Eigenschaften (Ästudie 4), gibt die Beschwerdeführerin in ihrer Eingabe ans Bundesgericht nicht einmal an, was dabei als Vergleichsbasis beigezogen wurde. Sollte dies Guarana gewesen sein, so ergäbe sich gar ein gewisser Widerspruch zur Ästudie 6, bei der eine Lösungsmischung aus Guarana und Steviosid besser abgeschnitten haben soll als eine reine Steviosid-Lösung. Soweit sich die Beschwerdeführerin auf eine präklinische Untersuchung an der Universität Basel beruft, übersieht sie, dass diese entgegen den ausdrücklichen Anforderungen von Art. 9 Abs. 1 lit. c aVAZV und Art. 7 Abs. 2 lit. d KPAV (veröffentlichte
wissenschaftliche Literatur) nicht publiziert wurde.
6.3.3 In der zeitlich ersten In-vivo-Studie, die im Jahre 1985 publiziert wurde, soll bei Ratten, die eine Steviosid-Lösung getrunken hatten, eine erhebliche Reduzierung der Karies gegenüber Tieren, die nur destilliertes Wasser eingenommen hatten, festgestellt worden sein. Bei dieser Studie lag aber nicht die von der Beschwerdeführerin für ihre Präparate angezeigte Verabreichungsform zugrunde, obwohl diese ihren eigenen Ausführungen zufolge zu auffälligen Unterschieden führen könne. Die beiden späteren Studien, die in den Jahren 1990 und 1992 erschienen sind, bestätigten sodann nicht die Ergebnisse derjenigen aus dem Jahre 1985. Die Erstere ergab lediglich eine leicht kariostatische Wirkung. Die Zweite gelangte nur (noch) zum Schluss, dass Steviosid keine kariesfördernde Wirkung habe; gegenüber den Tieren ohne jeglichen Futterzusatz fielen die Zahlen im Grunde sogar eher etwas schlechter aus.
6.3.4 Mit Blick darauf sind die Feststellungen der Rekurskommission, die erwähnten Studien seien teilweise widersprüchlich und ungenügend und belegten nicht, dass Steviosid karieshemmend wirke, nicht offensichtlich unzutreffend. Dass ein Präparat Karies nicht fördert, bedeutet noch nicht, dass es therapeutisch wirksam ist und insoweit Karies hemmt. Ein Produkt ist nicht schon deswegen im Sinne des Heilmittelrechts wirksam, weil es eine Krankheit nicht verursacht bzw. einfach nur keine negativen Auswirkungen auf die Gesundheit hat.
6.4
6.4.1 Hinsichtlich der In-vivo-Studien am Menschen bemerkt die Rekurskommission, zwei davon hätten nur mit 7 bzw. 8 Probanden stattgefunden und seien nicht geeignet, die Wirksamkeit in der Indikation örale Mundhygienewissenschaftlich ausreichend zu dokumentieren. Dem ist zuzustimmen. Die Beschwerdeführerin hält dem zwar entgegen, die Ergebnisse dieser Studien seien eindeutig, wozu sie auf einige Zahlen in diesen Studien verweist. Soweit ersichtlich wurde darin aber zum Beispiel lediglich festgestellt, dass die Plaqueneubildung mit einer Stevia-Lösung geringer sei als mit einer Saccharose-Lösung. Damit ist lediglich gesagt, dass Stevia für die Zähne weniger schädlich ist als Saccharose.

6.4.2 Eine weitere, für die Mundhygiene mehr Erfolg versprechende Studie mit einer grösseren Anzahl Probanden wurde mit einem Gemisch aus Steviosid und Natriumfluorid durchgeführt. Die Vorinstanz bemerkt indes zu Recht, die Ergebnisse dieser Studie seien auf die angemeldeten Präparate, welche kein Natriumfluorid enthalten, nicht im Sinne von Art. 9 Abs. 1 lit. c aVAZV bzw. Art. 7 Abs. 2 lit. d KPAV ¨ubertragbar.· Zudem ergab ein ähnliches Mischungsverhältnis in einer anderen, von der Rekurskommission beigezogenen Studie (E. 4.3.4, S. 19/20 des angefochtenen Entscheids), die im Jahre 2002 publiziert wurde, keine zufriedenstellenden Resultate.
6.5 Der soeben erwähnte Widerspruch kann unter Einbeziehung der übrigen Feststellungen (siehe hiervor E. 6.3) nicht anders interpretiert werden, als dass sich zur Wirksamkeit des Einsatzes von Stevia und Steviosid - sei es in reiner Form oder als Gemisch mit Natriumfluorid - noch keine einheitliche Meinung in der veröffentlichten wissenschaftlichen Literatur gebildet hat. Die Rekurskommission hat den Sachverhalt demnach nicht offensichtlich falsch festgestellt.

An dieser Einschätzung vermag auch nicht die einzige In-vivo-Studie an einer grösseren Anzahl Menschen aus dem Jahre 1995 etwas zu ändern, welche bei der Mundspülung mit einer Steviosid-Lösung eine etwas grössere Plaquereduzierung auswies als beim entsprechenden Einsatz von destilliertem Wasser. Insoweit hält die Rekurskommission fest, dass die Ergebnisse dieser Studie später nie bestätigt wurden. Die Beschwerdeführerin widerspricht dem nicht. Sie bemerkt nur, dass die Rekurskommission unwissenschaftlich und einseitig handle, wenn sie die Studie aus dem Jahre 1995 ignoriere und statt dessen auf eine Studie aus dem Jahre 2002 abstelle. Die Beschwerdeführerin verkennt jedoch, dass sie die Wirksamkeit der Präparate zu belegen hat (vgl. Art. 10 Abs. 1 lit. a HMG; Peter Mosimann/Markus Schott, in Basler Kommentar zum HMG, a.a.O., N. 3 und 19 zu Art. 10). Zweifel gehen somit zu ihren Lasten. Das gilt auch im vereinfachten Zulassungsverfahren. Wenn sich - wie hier - in der wissenschaftlichen Literatur teilweise widersprüchliche Angaben zur Wirksamkeit der Präparate bzw. ihrer Wirkstoffe ergeben, so kann sich die Gesuchstellerin nicht auf das Ergebnis einer einzigen Studie berufen, die ihre Behauptungen zu stützen vermögen. Vielmehr
durfte die Rekurskommission in der vorliegenden Situation annehmen, dass keine ausreichenden Belege, die auf die angemeldeten Präparate übertragbar sind, gemäss Art. 9 Abs. 1 lit. c aVAZV bzw. Art. 7 Abs. 2 lit. d KPAV vorhanden sind.
7.
7.1 Nach dem Gesagten hat die Beschwerdeführerin den erforderlichen Wirksamkeitsnachweis nach Art. 10 Abs. 1 lit. a HMG nicht erbracht. Die Beschwerde erweist sich somit als unbegründet und ist abzuweisen.

7.2 Bei diesem Verfahrensausgang ist die Beschwerdeführerin kostenpflichtig (Art. 153, 153a und 156 OG). Parteientschädigungen werden nicht geschuldet (Art. 159 OG).

Demnach erkennt das Bundesgericht:
1.
Die Verwaltungsgerichtsbeschwerde wird abgewiesen.
2.
Die Gerichtsgebühr von Fr. 10'000.– wird der Beschwerdeführerin auferlegt.
3.
Dieses Urteil wird den Parteien und dem Bundesverwaltungsgericht schriftlich mitgeteilt.
Lausanne, 6. März 2007
Im Namen der II. öffentlich-rechtlichen Abteilung
des Schweizerischen Bundesgerichts
Der Präsident: Der Gerichtsschreiber: