Bundesgericht
Tribunal fédéral
Tribunale federale
Tribunal federal

{T 1/2}

2C 453/2014

Urteil vom 9. Januar 2015

II. öffentlich-rechtliche Abteilung

Besetzung
Bundesrichter Zünd, Präsident,
Bundesrichter Seiler,
Bundesrichterin Aubry Girardin,
Bundesrichter Donzallaz, Stadelmann,
Gerichtsschreiber Mösching.

Verfahrensbeteiligte
Teva Pharma AG,
Beschwerdeführerin,
vertreten durch Rechtsanwalt Dr. Christoph Willi,

gegen

Swissmedic, Schweizerisches Heilmittelinstitut.

Gegenstand
Zulassung von Ribavirin-Teva (Filmtabletten 200/400mg),

Beschwerde gegen das Urteil des Bundesverwaltungsgerichts, Abteilung III, vom 31. März 2014.

Sachverhalt:

A.

Die Arzneimittel Rebetol und Copegus enthalten den Wirkstoff Ribavirin. Sie hemmen die Vermehrung verschiedener Virus-Typen, dürfen nicht alleine eingesetzt werden und kommen in Kombinationstherapien bei Hepatitis-C-Patienten zur Anwendung. Rebetol ist zugelassen (Zulassungsnummer 55'856) für die Hepatitis C-Kombinationstherapie mit Interferon alfa-2b (Intron A) oder Peginterferon alfa-2b (PegIntron); Copegus (Zulassungsnummer 56'001) für die Hepatitis C-Kombinationstherapie mit Interferon alfa-2a (Roferon A) oder Peginterferon alfa-2a (Pegasys). Peginterferon alfa-2a stand bis 5. Juli 2011 unter Erstanmelderschutz, Peginterferon alfa-2b bis 12. September 2011. Der Erstanmelderschutz für Interferon alfa-2b ist am 28. Februar 2007 abgelaufen. Ribavirin und Rebetol sind seit Langem nicht mehr geschützt.

B.

B.a. Am 21. April 2009 stellte die Teva Pharma AG beim Schweizerischen Heilmittelinstitut Swissmedic ein Gesuch, das Generikum Ribavirin-Teva, Filmtabletten (200 und 400 mg), zu den Originalmedikamenten Rebetol, 200 mg, Kapseln, und Copegus, 200 mg und 400 mg, Filmtabletten, zuzulassen. Mit Schreiben vom 18. September 2009 stellte Swissmedic der Gesuchstellerin eine L̈ist of Questionsz̈u. Mit Eingaben vom 9. Ok-

tober und 17. Dezember 2009 vervollständigte die Teva Pharma AG ihr Gesuch und stellte zusätzliche Eventualanträge. Am 23. März 2010 übermittelte Swissmedic der Gesuchstellerin ihren negativen Vorbescheid. Mit Eingabe vom 20. April 2010 teilte die Teva Pharma AG mit, sie halte an ihren Anträgen und Ausführungen fest und verzichte darauf, sich noch einmal zu äussern.

B.b. Mit Verfügung vom 2. Juni 2010 wies Swissmedic das Gesuch um Zulassung des Generikums Ribavirin-Teva, Filmtabletten (200 mg und 400 mg) ab. Den Beilagen zur Verfügung ist zu entnehmen, dass in qualitativer Hinsicht (Quality Review) das Präparat Ribavirin-Teva, Filmtabletten, in den Dosierungsstärken 200 mg und 400 mg zugelassen werden könnte. In klinischer Hinsicht (Clinical Review) weise die eingereichte Studie die Bioäquivalenz zum Referenzpräparat Rebetol 200 mg nach. Aus klinischer Sicht könnte dem Gesuch für Ribavirin-Teva als Generikum zu Rebetol 200 mg Kapseln in der Dosierungsstärke von 200 mg ebenfalls entsprochen werden. Zu den Aspekten der Ëregulatory Reviewführte Swissmedic indessen aus:

- Die Zulassungen für Rebetol und Copegus hätten sich für die Kombinationsbehandlungen auf Dokumente für Peginterferon alfa-2b bzw. Peginterferon alfa-2a gestützt, welche ihrerseits noch unter Erstanmelderschutz stünden. Einem Zweitanmeldungsgesuch für ein Ribavirin-Präparat stünden in diesem Umfang (d.h. für die Kombinationstherapie mit Peginterferon) die Erstanmelderschutzfristen der pegylierten Interferon-Präparate entgegen.
- Eine Zulassung des Präparats Ribavirin-Teva beschränkt auf die Kombinationspartner Interferon alfa-2b und alfa-2a sei nicht möglich, da für die Behandlung von chronischer Hepatitis C pegylierte Interferone deutlich wirksamer seien und aufgrund der gegenüber nicht-pegylierten Interferonen verlängerten Halbwertszeit die Applikation weniger häufig erfolgen müsse. Beides stelle einen klaren therapeutischen Vorteil dar; eine auf den nicht-pegylierten Kombinationspartner Interferon beschränkte Anwendung von Ribavirin-Teva hätte einen klaren therapeutischen Nachteil für die Patienten zur Folge. Die Neuzulassung eines Arzneimittels könne jedoch nur 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 Ribavirin-Teva mit nicht-pegylierten Interferonen nicht erfüllt, weshalb das Zulassungsgesuch des Generikums Ribavirin-Teva, Filmtabletten, abgewiesen werden müsse.
- Schliesslich könne ein Generikum nur für ein einziges Originalpräparat zugelassen werden, aber nicht gleichzeitig für mehrere unterschiedliche. Rebetol und Copegus seien unterschiedliche Präparate. Das Generikum Ribavirin-Teva könnte daher nur als Generikum zu Rebetol zugelassen werden, nicht zu Copegus.

C.

C.a. Am 1. Juli 2010 erhob die Teva Pharma AG hiergegen Beschwerde beim Bundesverwaltungsgericht; sie beantragte, die angefochtene Verfügung aufzuheben (Antrag 1), das Gesuch vom 21. April 2009 um Zulassung von Ribavirin-Teva als Generikum zu Rebetol und Copegus gutzuheissen, auf jeden Fall aber einen positiven Vorbescheid zu erlassen (Antrag 2); eventuell, sofern vor dem Ablauf des Erstanmelderschutzes kein Entscheid in der Sache ergehen sollte, sei festzustellen, dass Swissmedic verpflichtet gewesen wäre, das Gesuch gutzuheissen oder jedenfalls einen positiven Vorbescheid zu treffen (Antrag 3). (Sub) eventuell sei festzustellen, dass Swissmedic verpflichtet gewesen wäre, Ribavirin-Teva als Generikum zu Rebetol zuzulassen (Antrag 3.1). (Subsub) eventuell sei festzustellen, dass Swissmedic verpflichtet gewesen wäre, Ribavirin-Teva unter der Auflage zuzulassen, dass in den Arzneimittelinformationen kein Hinweis auf die Anwendung als Teil eines Kombinations-Dosierungsschemas mit einem pegylierten Interferon alfa-2a und -2b erfolge (Antrag 3.2).

C.b. Mit Urteil vom 31. März 2014 erwog das Bundesverwaltungsgericht, infolge zwischenzeitlichen Ablaufs der Schutzdauer für Peginterferon alfa-2b bestehe an sich bezüglich Vorliegens eines Erstanmelderschutzes kein aktuelles und praktisches Rechtsschutzinteresse mehr, doch sei nach wie vor ein öffentliches Interesse an einer Beantwortung der entsprechenden Grundsatzfrage zu bejahen. Ein schutzwürdiges Interesse an der Beurteilung der Frage, ob Ribavirin-Teva als Generikum in Kombination mit nicht pegylierten Interferonen hätte zugelassen werden müssen, bestehe seinerseits fort. Auf die Beschwerde sei daher einzutreten. In der Sache selber bestätigte das Bundesverwaltungsgericht den Entscheid von Swissmedic.

D.

Die Teva Pharma AG erhebt Beschwerde in öffentlich-rechtlichen Angelegenheiten mit dem Antrag, in Aufhebung des angefochtenen Urteils sei das Gesuch vom 21. April 2009 um Zulassung von Ribavirin-Teva, Filmtabletten 200/400 mg, als Generikum zu Rebetol, Kapseln 200 mg, gutzuheissen. Eventuell sei das Gesuch gutzuheissen, wenn die Arzneimittelinformationen keine Hinweise auf die Anwendung als Teil eines Kombinations-Dosierungsschemas mit PegIntron bzw. dem pegylierten Interferon alfa-2b enthalten, oder subeventuell, einen negativen Disclaimer aufweisen, wonach Ribavirin-Teva nicht als Teil eines Kombinations-Dosierungsschemas mit PegIntron bzw. dem pegylierten Interferon alfa-2b zugelassen ist.

Das Bundesverwaltungsgericht hat darauf verzichtet, sich zu äussern. Swissmedic beantragt, auf die Beschwerde nicht einzutreten, eventuell sei sie abzuweisen. Das Eidgenössische Departement des Innern schliesst sich den Ausführungen im angefochtenen Entscheid und den Vorbringen der Swissmedic an. Die Teva Pharma AG hat an ihren Ausführungen und Anträgen festgehalten.

Erwägungen:

1.

1.1. Die Beschwerde in öffentlich-rechtlichen Angelegenheiten gegen den Endentscheid des Bundesverwaltungsgerichts ist grundsätzlich zulässig (Art. 82 lit. a, Art. 86 Abs. 1 lit. a und Art. 90 BGG) und die Beschwerdeführerin ist als Gesuchstellerin, deren Anträge abgewiesen wurden, dazu legitimiert (Art. 89 Abs. 1 BGG).

1.2. Swissmedic beantragt, auf die Beschwerde nicht einzutreten: Die Beschwerdeführerin habe ein Gesuch um Zulassung ihres Produkts als Generikum zu Rebetol und Copegus gestellt; nur dieses bilde den Streitgegenstand. Wenn die Beschwerdeführerin jetzt eine Zulassung nur als Generikum zu Rebetol (aber nicht mehr zu Copegus) beantrage, verändere sie in unzulässiger Weise den Streitgegenstand. Der Einwand ist unbegründet: Einerseits hatte die Beschwerdeführerin bereits vor der Swissmedic mit ihrer Eingabe vom 9. Oktober 2009 und dann auch vor Bundesverwaltungsgericht den Eventualantrag auf Zulassung als Generikum (nur) zu Rebetol gestellt; hieran ändert nichts, dass sie primär an ihrem Hauptantrag festhielt. Andererseits ist das Gesuch um Zulassung als Generikum nur zu einem statt zu zwei Originalpräparaten nicht ein P̈lusöder ein Äliud, sondern ein M̈inus, und damit vor Bundesgericht zulässig (BGE 136 V 362 E. 3.4.2 S. 365). Swissmedic hat im Übrigen gemäss den vorinstanzlichen Feststellungen selber ausgeführt, dass die Weigerung der Beschwerdeführerin, das Gesuch auf die Zulassung als Generikum eines Originalpräparats zu beschränken, für die Abweisung nicht kausal gewesen sei. Analoges gilt, soweit die Swissmedic beantragt,
auf das ihres Erachtens neue Eventualbegehren nicht einzutreten, die Zulassung mit einem negativen D̈isclaimerzu versehen. Auch dieser Eventualantrag stellt bloss ein M̈inusd̈ar, da die von Anfang an beantragte Zulassung lediglich mit einer zusätzlichen Auflage versehen würde.

1.3. Streitthema ist einerseits die Zulassung von Ribavirin-Teva in Kombination mit (nicht pegyliertem) Interferon. Daran besteht unbestrittenermassen nach wie vor ein aktuelles Rechtsschutzinteresse (hinten E. 4). Andererseits geht es darum, ob der laufende Erstanmelderschutz des Kombinationspräparats Peginterferon die vereinfachte Zulassung des Generikums ausschliesst. Bereits im Zeitpunkt des vorinstanzlichen Urteils war diesbezüglich ein aktuelles Rechtsschutzinteresse entfallen, da die Schutzdauer für Peginterferon alfa-2b abgelaufen war. Die Vorinstanz ist auf die Beschwerde dennoch eingetreten, da sich diesbezüglich eine Grundsatzfrage stelle, an deren Beantwortung ein hinreichendes öffentliches Interesse bestehe. Swissmedic bestreitet dies, da die Wahrscheinlichkeit einer ähnlichen Fallkonstellation ausserordentlich gering sei. Die Beschwerdeführerin wendet ihrerseits ein, Swissmedic habe in den letzten drei Jahren allein in Bezug auf Ribavirin drei Arzneimittel neu zugelassen, die für die Behandlung von chronischer Hepatitis C im Rahmen eines Kombinationsdosierungsschemas mit Ribavirin indiziert seien. Zwar ist nicht klar, ob dabei für das Kombinationspräparat ebenfalls noch ein Erstanmelderschutz bestand, doch scheint es
nicht ausgeschlossen, dass eine Konstellation wie die vorliegende auch in anderen Fällen bestehen könnte. Zudem leuchtet ein - wie gerade das vorliegende Verfahren zeigt -, dass eine rechtzeitige Beurteilung oft nicht

möglich wäre. Es ist daher auch insoweit auf die Beschwerde einzutreten (hinten E. 3).

1.4. Nicht Streitthema bildet hingegen das von der Beschwerdeführerin am 14. September 2011 neu eingereichte Zulassungsgesuch und ebenso wenig die Frage, ob Swissmedic zu Recht dieses Gesuch unter Hinweis auf den Devolutiveffekt der gegen die Verfügung vom 2. Juni 2010 eingereichten Beschwerde bisher nicht behandelt hat.

2.

2.1. Verwendungsfertige Arzneimittel dürfen - von hier nicht interessierenden Ausnahmen abgesehen - nur in Verkehr gebracht werden, wenn sie von Swissmedic zugelassen sind (Art. 9 Abs. 1 des Bundesgesetzes vom 15. Dezember 2000 über Arzneimittel und Medizinprodukte [Heilmittelgesetz, HMG; SR 812.21]). Wer um die Zulassung ersucht, muss u.a. belegen, dass das Arzneimittel qualitativ hochstehend, sicher und wirksam ist (Art. 10 Abs. 1 lit. a HMG). Das Zulassungsgesuch muss zu diesem Zweck u.a. die Ergebnisse der physikalischen, chemischen, galenischen und biologischen oder mikrobiologischen sowie der pharmakologischen und toxikologischen Prüfungen und der klinischen Prüfungen enthalten (Art. 11 Abs. 1 lit. g und h HMG; Art. 3 ff. der Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts vom 9. November 2001 über die Anforderungen an die Zulassung von Arzneimitteln [Arzneimittel-Zulassungsverordnung, AMZV; SR 812.212.22]). Sind die Voraussetzungen erfüllt, wird die Zulassung erteilt (Art. 16 Abs. 1 HMG; Art. 7 der Verordnung vom 17. Oktober 2001 über die Arzneimittel [Arzneimittelverordnung, VAM; SR 812.212.21]). Dabei handelt es sich um eine Polizeibewilligung, auf deren Erteilung ein Rechtsanspruch besteht, wenn die entsprechenden Voraussetzungen erfüllt sind (Mosimann/Schott, in: Basler Kommentar, Heilmittelgesetz, 2006, N. 8 zu Art. 9 HMG; Christoph Schmidt, Die Zulassung von Arzneimitteln nach dem Heilmittelgesetz, 2008, S. 86).

2.2. Art. 12 Abs. 1 HMG lautet:
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.

Unter diesen Voraussetzungen kann ein Gesuchsteller (Zweitanmelder) ein vereinfachtes Zulassungsverfahren (Art. 14 Abs. 1 lit. a HMG) durchführen unter Verwendung der für das Originalpräparat eingereichten Dokumentation (Art. 17 VAM; Art. 12-14 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]; MOSIMANN/SCHOTT, a.a.O., N 2 f. und 20 zu Art. 12 HMG; SCHMID/UHLMANN, in: Basler Kommentar, Heilmittelgesetz, 2006, N. 4 f. zu Art. 14 HMG).

2.3. Der Sinn des in Art. 12 HMG geregelten Erstanmelderschutzes besteht darin, vertrauliche Daten, die ein Erstanmelder im Rahmen der Zulassung vorzulegen hat und die oft unter erheblichen Investitionen erstellt worden sind, vor unlauterer gewerblicher Verwendung zu schützen (vgl. Art. 39 Abs. 3 des Abkommens über handelsbezogene Aspekte der Rechte an geistigem Eigentum [TRIPS; Anhang 1C zum Abkommen vom 15. April 1994 zur Errichtung der Welthandelsorganisation; SR 0.632.20]; Botschaft vom 1. März 1999 zu einem Bundesgesetz über Arzneimittel und Medizinprodukte, BBl 1999 III 3500; KOHLER/ PFISTER, Erstanmelderschutz für Arzneimittel in der Schweiz, sic! 5/2008 S. 396 f.). Der Schutz soll so lange währen, bis ein Zweitanmelder sich zulässigerweise auf die Daten stützen darf, sei es aufgrund einer finanziellen Gegenleistung im Einvernehmen mit dem Erstanmelder, sei es nach Ablauf einer gewissen Zeitdauer (BBl 1999 III 3472; Urteil des Bundesgerichts 2C 318/2008 vom 17. September 2008 E. 5.2.1). Besteht ein Erstanmelderschutz, so sind die für die Zulassung eingereichten Prüfunterlagen vor der Verwendung durch Dritte geschützt: Ein Gesuch um Zulassung eines Generikums kann sich während der Schutzdauer ohne Zustimmung des

Erstanmelders nicht auf diese Unterlagen abstützen (BBl 1999 III 3499 f.; Urteil des Bundesgerichts 2C 31/2008 vom 14. Januar 2008 E. 5.2.2). Die Dauer des Erstanmelderschutzes ist ein Kompromiss zwischen dem Anliegen, die Investitionen des Erstanmelders zu schützen und damit Anreize für die Entwicklung neuer Arzneimittel zu schaffen (vgl. Art. 1 Abs. 3 lit. b HMG), und dem Anliegen, im Interesse einer Kostenbegrenzung im Gesundheitswesen die kostengünstigeren Generika verwenden zu können (vgl. Art. 52 Abs. 1 lit. b und Art. 52a des Bundesgesetzes vom 18. März 1994 über die Krankenversicherung [KVG; 832.10]; Art. 65c der Verordnung vom 27. Juni 1995 über die Krankenversicherung [KVV; SR 832.102]; Art. 4a Abs. 1 lit. c der Verordnung des EDI vom 29. September 1995 über Leistungen in der obligatorischen Krankenpflegeversicherung [Krankenpflege-Leistungsverordnung, KLV; SR 832.112.31]; BBl 1999 III 3500; Urteil K 158/05 vom 5. September 2006 E. 5.3, RKUV 2006 Nr. KV 382 S. 356). Zugleich werden mit der vereinfachten Zulassung unnötige neue Studien und Versuche an Tieren und Menschen vermieden (DOMINIK BACHMANN, Der Erstanmelderschutz in der Schweiz und in der EU, Schweizerische Zeitschrift für Gesundheitsrecht, 2004 Nr. 3 S. 34) und
damit auch die innovationshemmenden regulatorischen Kosten begrenzt (vgl. PETER HETTICH, Kooperative Risikovorsorge, 2014, S. 181).

3.

Zu prüfen ist zunächst, ob die Vorinstanz die vereinfachte Zulassung infolge des Erstanmelderschutzes für das Kombinationspräparat zu Recht verweigert hat.

3.1. Es ist nicht bestritten, dass das Generikum Ribavirin-Teva im Wesentlichen gleich wirkt, wie das Originalpräparat Rebetol, für das keine Schutzdauer mehr läuft, und Ribavirin-Teva die Qualitäts- und Bioäquivalenzanforderungen erfüllt. Streitig ist, ob die Zweitzulassung verweigert werden konnte, weil sowohl Rebetol als auch Ribavirin-Teva nur in Kombination mit einem anderen Präparat eingesetzt werden dürfen, das seinerseits noch eine Schutzdauer genoss.

3.2.

3.2.1. Die Vorinstanz erwog, die Hersteller von Interferon alfa-2b und alfa-2a hätten in ihren späteren klinischen Studien eigene Ribavirin-Präparate verwendet. Daraus sei zu schliessen, dass die entsprechenden, von den Herstellern der pegylierten Interferone eingereichten Studien zu Rebetol (und Copegus) in die Zulassungsunterlagen der Kombinationstherapie von Rebetol (und Copegus) zusammen mit den Interferonen gehören. Es sei unter diesen Umständen entscheidend, dass die vorliegend notwendigen Zulassungsakten für Rebetol, auf welche die Beschwerdeführerin in ihrem Zulassungsantrag verwiesen habe, sich in den Zulassungsdossiers von PegIntron/Rebetol befinden und Voraussetzung für die Zulassung von PegIntron mit Rebetol seien. Der Erstanmelderschutz verlöre seine Wirkung, wenn in Konstellationen wie der vorliegenden einem Zweitanmelder dieser Schutz nicht entgegengehalten werden könnte, auch wenn nicht das Originalpräparat selber unter dem Erstanmelderschutz stehe, sondern das Kombinationsmittel, welches zwingend mit dem zuzulassenden Generikum zu kombinieren sei.

3.2.2. Die Beschwerdeführerin macht geltend, nach Gesetz sei der Erstanmelderschutz auf Arzneimittel beschränkt, die im Wesentlichen gleich seien. Ribavirin und das pegylierte Interferon alfa-2b seien völlig unterschiedlich, weshalb der Erstanmelderschutz für Letzteres der vereinfachten Zulassung des Ersteren nicht entgegengehalten werden könne. Die Auffassung der Vorinstanz hätte zur Folge, dass die Zulassung eines anderen Arzneimittels mit einem bekannten Wirkstoff verhindert werden könne, wenn dieses in einer Kombinationstherapie zur Anwendung komme und ein anderer Kombinationspartner den Erstanmelderschutz geniesse. Dadurch könnte die Zulassung kostengünstiger Generika auf unbestimmte Zeit verhindert werden, weil mit jeder Weiterentwicklung eines Kombinationspartners die gesamte Kombinationstherapie wieder geschützt würde. Die periodische Weiterentwicklung eines einzelnen Kombinationspartners schütze alle Kombinationspartner vor generischer Konkurrenz, auch wenn diese selber längst gemeinfrei seien. Dies laufe der zeitlichen Limitierung des Erstanmelderschutzes entgegen und stehe im Widerspruch zum Gesetz.

3.3.

3.3.1. Die Auffassung der Beschwerdeführerin entspricht dem Wortlaut des Gesetzes, wenn das Ribavirin-Teva isoliert für sich betrachtet wird, denn es ist offensichtlich nicht wesentlich gleich wie das den Erstanmelderschutz geniessende PegIntron. Die Betrachtungsweise der Vorinstanz beruht demgegenüber darauf, dass wegen der zwingend kombinierten Therapie die beiden Kombinationspartner gewissermassen wie ein Arzneimittel zu betrachten sind, welches gesamthaft dem für das Kombinationspräparat geltenden Erstanmelderschutz untersteht.

3.3.2. Generika sind Arzneimittel, welche im Wesentlichen gleich sind wie ein Originalpräparat und mit diesem aufgrund identischer Wirkstoffe sowie ihrer Darreichungsform und Dosierung ausgetauscht werden können (Art. 64a Abs. 2 KVV; MOSIMANN/SCHOTT, a.a.O., N. 23 vor Art. 8-17, unter Bezugnahme auf Art. 10 Abs. 2 lit. b der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel, ABl. L 311 vom 28. November 2001, S. 67 ff. geändert durch die Richtlinie 2004/27/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004). Dementsprechend erstreckt sich die in Art. 12 Abs. 1 HMG verlangte wesentliche Gleichheit nicht nur auf den Wirkstoff, sondern auch auf Darreichungsform, Applikationsweg, Dosierung und Indikation (MOSIMANN/SCHOTT, a.a.O., N. 10 zu Art. 12). Darf nun ein Präparat ausschliesslich in Kombination mit einem anderen Präparat verwendet werden, so liegt es nahe, in dieser zwingenden Kombination eine Darreichungsform oder einen Applikationsweg zu erblicken. Im Lichte von Sinn und Zweck des Erstanmelderschutzes (vorne E. 2.3) überzeugt deshalb die Auffassung der Vorinstanzen. Entscheidend ist, dass die Zulassungsakten, auf welche die Beschwerdeführerin verweist, sich in den Zulassungsdossiers von PegIntron/ Rebetol befunden haben. Die beantragte Zulassung für das Generikum stützt sich damit auf Dokumentationen ab, die noch unter Erstanmelderschutz standen. Der Erstanmelderschutz würde unterlaufen, wenn er in solchen Konstellationen dem Zweitanmelder nicht entgegengehalten werden könnte.

3.3.3. Die Befürchtung der Beschwerdeführerin, damit könnte der Erstanmelderschutz über die gesetzliche Dauer hinaus perpetuiert werden, ist zu relativieren: Erstens gilt das Gesagte nur dann, wenn das Generikum zwingend in Kombination mit einem anderen, dem Erstanmelderschutz unterstehenden Präparat zur Anwendung gelangt. Wären mit dem Generikum nebst Kombinationstherapien auch Monotherapien möglich, könnte es zumindest für diese vereinfacht zugelassen werden. Zweitens gilt der Erstanmelderschutz nur, wenn und soweit tatsächlich die vereinfachte Zulassung auf der Zulassungsdokumentation des Kombinationspräparats beruht (E. 3.3.2). Drittens würde, wie Swissmedic zu Recht erläutert, eine Weiterentwicklung des Kombinationspartners nur zu einem erweiterten Erstanmelderschutz für die neue Indikation, den neuen Verabreichungsweg, die neue Darreichungsform oder die neue Dosierungsempfehlung führen. So verhindert z.B. der noch bestehende Erstanmelderschutz für das pegylierte Interferon nicht die vereinfachte Zulassung von Ribavirin-Teva in Kombination mit dem nicht-pegylierten Interferon, welches keinen Schutz mehr geniesst (dazu hinten E. 4). Desgleichen ist nach Ablauf des Erstanmelderschutzes für Peginterferon die beantragte Zulassung möglich, selbst wenn inzwischen eine neue Kombinationstherapie von Rebetol und einem anderen Präparat, für welches die Schutzdauer noch läuft, erlaubt wird. Die Auffassung der Vorinstanzen führt somit nicht zwingend dazu, dass die vereinfachte Zulassung des Generikums auf unbestimmte Zeit verhindert würde.

4.

Zu prüfen bleibt, ob die Vorinstanz zu Recht auch die Zulassung von Ribavirin-Teva in Kombination mit nicht-pegyliertem Interferon verweigert hat.

4.1. Unbestritten war der Erstanmelderschutz für nicht pegylierte Interferone bereits bei Einreichung des Gesuchs abgelaufen, sodass dieser Aspekt der vereinfachten Zulassung nicht mehr entgegensteht (E. 6.6.1 des angefochtenen Urteils). Nicht in Frage gestellt ist sodann, dass die Kombination von Ribavirin-Teva mit Interferon therapeutisch äquivalent ist mit jener von Rebetol mit Interferon.

4.2.

4.2.1. Die Vorinstanz hat die Verweigerung damit begründet, Ribavirin in Kombination mit nicht-pegylierten Interferonen sei weniger wirksam als die Verwendung in Kombination mit pegylierten Interferonen und weise damit ein weniger günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis auf. Bei der Zulassung gelte es den aktuellen Stand von Wissenschaft und Praxis mit zu berücksichtigen. Damit weise eine Kombinationstherapie von Ribavirin-Teva mit nicht-pegylierten Interferonen nicht mehr den notwendigen Therapieerfolg auf.

4.2.2. Die Beschwerdeführerin bestreitet vor Bundesgericht nicht mehr, dass die Kombination von Ribavirin mit nicht-pegyliertem Interferon weniger wirksam sei als diejenige mit pegyliertem Interferon. Sie bringt jedoch vor, es fehle an einer gesetzlichen Grundlage, um die vereinfachte Zulassung zu verweigern, weil inzwischen eine wirksamere Medikation besteht. Dies würde darauf hinauslaufen, eine vereinfachte Zulassung immer dann auszuschliessen, wenn das Originalpräparat inzwischen weiterentwickelt wurde.

4.3.

4.3.1. Das Gesetz verlangt, dass das Generikum im Wesentlichen gleich ist wie das Originalpräparat (Art. 12 Abs. 1 HMG; vorne E. 3.3.2); u.a. muss es mit dem Referenzpräparat therapeutisch äquivalent (Art. 14 Abs. 1 lit. a VAZV), d.h. mit diesem austauschbar bzw. gleich wirksam sein (vgl. Art. 52 Abs. 1 lit. b KVG; Art. 64a Abs. 2 KVV; SCHMIDT, a.a.O., S. 115). Dass das Generikum therapeutisch besser sein müsste als das Originalpräparat, ergibt sich aus dem Gesetz nicht.

4.3.2. Unbestrittenermassen ist Rebetol in Kombination sowohl mit nicht-pegyliertem Interferon als auch mit pegyliertem Interferon zugelassen. Würde die Kombination mit nicht-pegyliertem Interferon die gesetzlichen Voraussetzungen nicht mehr erfüllen, namentlich diejenige der therapeutischen Wirksamkeit bzw. eines vertretbaren Nutzen-Risiko-Verhältnisses (Art. 10 Abs. 1 lit. a HMG), so wäre die Zulassung zu widerrufen oder nicht zu erneuern (Art. 16 Abs. 3 und 4 HMG; vgl. Urteil des Bundesgerichts 2A.287/2006 vom 22. Dezember 2006 E. 3.3). Das ist bisher offensichtlich aber nicht geschehen, obwohl die Kombinationstherapie mit pegyliertem Interferon offenbar eine bessere therapeutische Wirkung hat als diejenige mit nicht-pegyliertem Interferon. Es gibt somit aktuell zwei verschiedene zugelassene Applikationsformen von Rebetol, nämlich diejenige in Kombination mit nicht-pegyliertem Interferon und diejenige mit pegyliertem Interferon.

4.3.3. Mit dem Eventualbegehren wird die vereinfachte Zulassung von Ribavirin-Teva in Kombination mit nicht-pegyliertem Interferon beantragt. Wie dargelegt, ist das Originalpräparat in Kombination mit nicht-pegyliertem Interferon zugelassen (E. 4.3.2). Sodann ist Ribavirin-Teva in Kombination mit nicht-pegyliertem Interferon mit der zugelassenen Kombination Rebetol/nicht-pegyliertes Interferon therapeutisch äquivalent (E. 4.1). Damit sind die gesetzlichen Voraussetzungen für die vereinfachte Zulassung erfüllt (E. 4.3.1). Die Auffassung der Vorinstanz würde darauf hinauslaufen, die vereinfachte Zulassung eines mit einem zugelassenen Originalpräparat äquivalenten Generikums immer dann zu verweigern, wenn inzwischen ein anderes Originalpräparat mit besserer therapeutischer Wirksamkeit zugelassen wurde. Dafür besteht keine gesetzliche Grundlage. Zudem würde dies dem Ziel der Generika-Regelung zuwiderlaufen, unter bestimmten Voraussetzungen kostengünstigere Arzneimittel zuzulassen (E. 2.3).

4.4. In Bezug auf die Nichtzulassung der Kombination mit nicht-pegyliertem Interferon ist daher der angefochtene Entscheid aufzuheben. Die Beschwerdeführerin beantragt die (vereinfachte) Zulassung unter der Auflage, dass die Arzneimittelinformation keinen Hinweis oder einen negativen Ḋisclaimerïn Bezug auf die Anwendung in Kombination mit pegyliertem Interferon enthalte. Diese Auflage würde dem Umstand Rechnung tragen, dass während der Dauer des Erstanmelderschutzes für das pegylierte Interferon die vereinfachte Zulassung für diese damit verbundene Kombination nicht zulässig ist (E. 3). Nachdem inzwischen auch dafür der Erstanmelderschutz nicht mehr besteht, erübrigt sich heute ein derartiger Hinweis. Die Sache ist daher an Swissmedic zurückzuweisen, damit sie die vereinfachte Zulassung mit einer den geänderten Umständen Rechnung tragenden Arzneimittelinformation erteilt.

5.

5.1. Die Beschwerde ist somit teilweise gutzuheissen und die Sache an Swissmedic zur Fortführung des Verfahrens im Sinne der Erwägungen zurückzuweisen.

5.2. Die teilweise obsiegende Beschwerdeführerin trägt anteilmässig die Kosten des Verfahrens (Art. 66 Abs. 1 BGG). Swissmedic schuldet keine Verfahrenskosten (Art. 66 Abs. 4 BGG), hat aber der Beschwerdeführerin eine anteilmässige Parteientschädigung auszurichten (Art. 68 Abs. 1 und 2 BGG).

Demnach erkennt das Bundesgericht:

1.

Die Beschwerde wird teilweise gutgeheissen. Das Urteil des Bundesverwaltungsgerichts vom 31. März 2014 wird aufgehoben, soweit damit der Antrag 3.2 abgewiesen wurde; die Sache wird zur Fortführung des Verfahrens im Sinne der Erwägungen an Swissmedic zurückgewiesen. Im Übrigen wird die Beschwerde abgewiesen.

2.

Die Gerichtskosten werden im Umfang von Fr. 2'000.– der Beschwerdeführerin auferlegt.

3.

Swissmedic hat der Beschwerdeführerin für das bundesgerichtliche Verfahren eine Parteientschädigung von Fr. 2'000.– zu bezahlen.

4.

Die Sache wird zur Neuverlegung der Kosten und der Parteientschädigung des vorangegangenen Verfahrens an das Bundesverwaltungsgericht zurückgewiesen.

5.

Dieses Urteil wird den Verfahrensbeteiligten, dem Bundesverwaltungsgericht, Abteilung III, und dem Eidgenössischen Departement des Innern schriftlich mitgeteilt.

Lausanne, 9. Januar 2015

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

Der Präsident: Zünd

Der Gerichtsschreiber: Mösching