Tribunale federale
Tribunal federal

{T 0/2}
2A.200/2003 /leb

Urteil vom 18. August 2003
II. Öffentlichrechtliche Abteilung

Besetzung
Bundesrichter Wurzburger, Präsident,
Bundesrichter Müller, Ersatzrichter Zünd,
Gerichtsschreiberin Diarra.

Parteien
A._____ GmbH,
Beschwerdeführerin, vertreten durch Fürsprecherin Ursula Eggenberger Stöckli, Bollwerk 15, Postfach 5576, 3001 Bern,

gegen

Schweizerisches Heilmittelinstitut (Swissmedic), Erlachstrasse 8, 3000 Bern 9,
Eidgenössische Rekurskommission für Heilmittel, Effingerstrasse 39, 3003 Bern.

Gegenstand
Timo-COMOD? 0.25 % und 0,5 % Augentropfen (Swissmedic Nr. 55'788); Dauer der Aufbrauchfrist,

Verwaltungsgerichtsbeschwerde gegen das Urteil der Eidgenössischen Rekurskommission für Heilmittel vom 19. März 2003.

Sachverhalt:
A.
Die A._____ GmbH hat am 28. September 2000 bei der Interkantonalen Kontrollstelle für Heilmittel (IKS) das Arzneimittel Timo-COMOD® Augentropfen 0.25% und 0.5% zur Registrierung angemeldet. Es handelt sich um ein Generikum zur Senkung des Augeninnendrucks, das den Wirkstoff Timolol in wässriger, steriler Lösung enthält. Das Schweizerische Heilmittelinstitut (Swissmedic) als Nachfolger der IKS hat Timo-COMOD® am 24. Mai 2002 zugelassen, allerdings mit einer Aufbrauchfrist von nur 4 Wochen und nicht, wie beantragt, von 12 Wochen. Es begründete dies damit, dass aus Gründen der Gleichbehandlung mit anderen Ophthalmika eine Aufbrauchfrist von mehr als 4 Wochen nicht akzeptiert werden könne.
B.
B.a Die A._____ GmbH führte am 20. Juni 2002 Beschwerde an die Eidgenössische Rekurskommission für Heilmittel mit dem Antrag, Timo-COMOD® Augentropfen mit einer 12 - wöchigen Aufbrauchfrist zuzulassen. Diesen Antrag begründete sie im Wesentlichen damit, dass sich das patentgeschützte COMOD?-System grundlegend von den herkömmlichen Tropfflaschen unterscheide. Sie habe nachgewiesen, dass die ausgebrachte Lösung auch nach einer Aufbrauchfrist von 12 Wochen noch steril und die mikrobiologische Sicherheit gewährleistet sei. Damit aber bestehe Anspruch auf Zulassung mit einer längeren als der üblichen Aufbrauchfrist für Augentropfen.
B.b Das Schweizerische Heilmittelinstitut verwies in seiner Vernehmlassung an die Rekurskommission vom 26. August 2002 darauf, dass nach den Vorschriften der Europäischen Pharmakopöe (Ph.Eur.) grundsätzlich für sämtliche Augenpräparate eine maximale Aufbrauchfrist von 4 Wochen gelte, die bewilligt werden könne, wenn bei der 'Prüfung auf ausreichende Konservierung' (gemäss der Methode Ph.Eur. Kap. 5.1.3) die gestellten Kriterien erreicht werden. Im Weiteren brachte das Schweizerische Heilmittelinstitut vor, die Ergebnisse der von der A._____ GmbH durchgeführten 'in-use-stability-tests' (gemäss der Methode Ph.Eur. Kap. 2.6.1)

würden zwar auch nach 12 Wochen die Spezifikationen erfüllen, was aber nur bedeute, dass die jeweils geprüften Behälter steril seien und keinen Beweis liefere, dass alle Flaschen generell nach 12 Wochen Gebrauch steril seien. Dem Test als solchem komme daher keine absolute Aussagekraft zu. Die ausnahmsweise Bewilligung einer längeren Aufbrauchfrist sei nur möglich, wenn bewiesen werde, dass ein Präparat im Falle einer unbeabsichtigten Kontamination auch während einer längeren Dauer ausreichend sicher sei, wofür hier der Nachweis fehle.
B.c Mit Urteil vom 19. März 2003 wies die Eidgenössische Rekurskommission für Heilmittel die Beschwerde ab. Zur Begründung stellte sie zunächst klar, dass eine längere Aufbrauchfrist als vier Wochen nicht zum Vornherein verneint werden kann, sondern denkbar ist, wenn der Nachweis der mikrobiologischen Sicherheit für die beantragte Frist erbracht ist. Das aber verneint die Rekurskommission in Würdigung der vorgelegten Tests.
C.
Mit Eingabe vom 5. Mai 2003 hat die A._____ GmbH Verwaltungsgerichtsbeschwerde an das Bundesgericht erhoben. Sie beantragt, das Urteil der Eidgenössischen Rekurskommission für Heilmittel vom 19. März 2003 aufzuheben und festzustellen, dass die Aufbrauchfrist für Timo-COMOD® Augentropfen 0.24% und 0.5%, Zulassungsnummer 55'788, 12 Wochen beträgt, eventuell sei die Sache zu weiterer Sachverhaltsabklärung und Neubeurteilung an die Vorinstanz zurückzuweisen.

Das Schweizerische Heilmittelinstitut und die Eidgenössische Rekurskommission für Heilmittel beantragen in ihren Vernehmlassungen vom 16. Juni 2003 die Abweisung der Verwaltungsgerichtsbeschwerde.

Das Bundesgericht zieht in Erwägung:
1.
1.1 Gegen Urteile der Eidgenössischen Rekurskommission für Heilmittel steht die Verwaltungsgerichtsbeschwerde an das Bundesgericht offen (Art. 84 Abs. 1 des Bundesgesetzes vom 15. Dezember 2000 über Arzneimittel und Medizinprodukte [Heilmittelgesetz, HMG; SR 812.21]in Verbindung mit Art. 97 Abs. 1 und Art. 98 lit. e OG sowie Art. 5 VwVG). Auf die frist- und formgerechte Eingabe der durch den angefochtenen Entscheid berührten Beschwerdeführerin (Art. 103 lit. a OG) ist demnach einzutreten.
1.2 Mit der Verwaltungsgerichtsbeschwerde kann die Verletzung von Bundesrecht einschliesslich Überschreitung oder Missbrauch des Ermessens gerügt werden (Art. 104 lit. a OG). An die Feststellung des Sachverhalts ist das Bundesgericht indessen gebunden, wenn - wie hier mit der Rekurskommission für Heilmittel - eine richterliche Behörde als Vorinstanz entschieden und den Sachverhalt nicht offensichtlich unrichtig, unvollständig oder unter Verletzung wesentlicher Verfahrensvorschriften ermittelt hat (Art. 105 Abs. 2 OG).
2.
2.1 Verwendungsfertige Arzneimittel dürfen, abgesehen von hier nicht in Betracht fallenden Ausnahmen, nur in Verkehr gebracht werden, wenn sie vom Schweizerischen Heilmittelinstitut zugelassen sind (vgl. Art. 9 Abs. 1 HMG). Die Zulassung setzt insbesondere voraus, dass der Gesuchsteller belegen kann, dass ein Arzneimittel qualitativ hochstehend, sicher und wirksam ist (Art. 10 Abs. 1 lit. a HMG). Zulassungsgesuche müssen sämtliche für die Beurteilung der Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit erforderlichen Angaben enthalten, die in Art. 11 Abs. 1 HMG und in der gestützt auf Art. 11 Abs. 3 HMG erlassenen Verordnung vom 9. November 2001 des Schweizerischen Heilmittelinstituts über die Anforderungen an die Zulassung von Arzneimitteln (AMZV, Arzneimittel-Zulassungsverordnung; SR 812.212.22) detailliert umschrieben sind. Hierzu zählen insbesondere auch die Texte der Arzneimittelinformation (Art. 11 Abs. 1 lit. f HMG), die dem aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik sowie den Vorgaben der Anhänge 1, 3, 4 und 5 der Arzneimittel-Zulassungsverordnung entsprechen müssen (Art. 2 und Art. 12 ff. AMZV). Für die Fachinformation sieht Ziff. 3 Rubrik 16 Anhang 4 der Arzneimittel-Zulassungsverordnung vor, dass Angaben zur Haltbarkeit - und
damit auch zur Aufbrauchfrist - zu machen sind. Für die Patienteninformation verlangt Ziff. 3 Rubrik 10 Anhang 5.1 der Arzneimittel-Zulassungsverordnung zwar nur, es müsse angegeben werden, dass das Arzneimittel nur bis zu dem auf der Packung genannten Datum verwendet werden dürfe. Da aber gemäss Ziffer 1 Abs. 1 lit. f Anhang 1 der Arzneimittel-Zulassungsverordnung auf der Packung nicht nur das eigentliche Verfalldatum, sondern - soweit nötig - auch die Aufbrauchfrist nach Anbruch der Packung anzugeben ist, erscheint es als zulässig, auch in der Patienteninformation der zu beurteilenden Präparate die Angabe der Aufbrauchfrist zu verlangen.

Die Dauer der Aufbrauchfrist bestimmt sich in erster Linie nach dem aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik, wobei insbesondere die einschlägigen Vorschriften der Europäischen Pharmakopöe zu beachten sind, welche in der Schweiz rechtsverbindlich und unmittelbar anwendbar ist (Art. 52 Abs. 3 HMG; Art. 1 der Verordnung des Bundesrates vom 17. Oktober 2001 über die Pharmakopöe [Pharmakopöeverordnung, PhaV; SR 812.211]) und zwar in ihrer 4. Ausgabe, inklusive den Nachträgen 4.1 bis 4.3 (Art. 1 lit. a der Verordnung vom 9. November 2001 des Schweizerischen Heilmittelinstituts über den Erlass der Pharmakopöe in der Fassung vom 28. November 2002 [PhaV Swissmedic; SR 812.214.11]). Bestandteil der Europäischen Pharmakopöe bilden insbesondere auch die allgemeinen und speziellen Monographien (Art. 1 Abs. 3 PhaV). In der Monographie 'Zubereitungen zur Anwendung am Auge' (Ph.Eur. 4. Ausgabe, Grundwerk 2002, S. 771) wird im Kapitel 'Beschriftungen für Augentropfen' festgehalten: "Die Beschriftung gibt an ... - bei Mehrdosenbehältnissen die Dauer der Verwendbarkeit nach Anbruch. Dieser Zeitraum darf höchstens 4 Wochen betragen, abgesehen von begründeten und zugelassenen Fällen". Der Ausdruck "abgesehen von begründeten und zugelassenen Fällen" bedeutet, "dass diese Anforderungen der Monographie erfüllt sein müssen, ausser die zuständige Behörde erlaubt in begründeten Fällen eine Modifizierung der Anforderungen oder eine Befreiung von diesen" (Ph.Eur. 4. Ausgabe, Grundwerk, S. 3). Es ergibt sich damit, wovon die Rekurskommission zu Recht ausging, dass eine längere Aufbrauchfrist als eine solche von 4 Wochen nicht zum Vornherein ausgeschlossen ist, sondern in begründeten Fällen in Betracht fallen kann. Dem Institut steht bei diesem Entscheid ein weites Ermessen zu, das pflichtgemäss auszuüben ist.
2.2 Die Rekurskommission ist in ihrem Entscheid zu dem Ergebnis gelangt, dass es der Beschwerdeführerin nicht gelungen ist, die mikrobiologische Sicherheit für eine Aufbrauchfrist von 12 Wochen zu belegen. Zum Nachweis der mikrobiologischen Sicherheit für 12 Wochen hatte die Beschwerdeführerin mehrere 'in-use stability tests', eine als mikrobiologische Validierungsstudie bezeichnete Untersuchung, oligodynamische Tests zur antimikrobiellen Wirksamkeit der verwendeten Silberspirale und einen Test zur mikrobiologischen Qualität nach Kontamination vorgelegt. Die Rekurskommission bemängelte

- bei den 'in-use stability tests' sei der zeitliche Abstand zwischen Herstellung und Testbeginn nicht grösser als 14 Monate gewesen; eine solche Testanordnung widerspreche den Anforderungen der 'Note for guidance on in-use stability testing of human medicinal products' (Note for guidance CPMP/QWP/2934/99), welche verlangt, dass 'in-use stability tests' an mindestens zwei Chargen vorgenommen werden, wovon zumindest eine Charge am Ende der Haltbarkeitsdauer, welche hier drei Jahre beträgt, geprüft werden müsse;
- gemäss Arzneimittelinformation laute die Posologie der zu beurteilenden Präparate: "Zweimal täglich ein Tropfen, alle 12 Stunden je erkranktes Auge"; im Rahmen der 'in-use stability tests' sei dagegen nur einmal täglich ein Tropfen entnommen worden, zusätzlich seien aber mehrmals täglich die Fläschchen geöffnet worden; auch dieses Vorgehen widerspreche der Note for guidance CPMP/QWP/2934/99, welche verlange, dass der normale Gebrauch von Arzneimitteln simuliert werde.

- mangels standardisierter Methoden zur Beurteilung der mikrobiologischen Sicherheit für eine 4 Wochen übersteigende Aufbrauchfrist sei es unumgänglich, dass die verwendeten Testmethoden validiert würden (dokumentierter Nachweis, dass die Testmethode zuverlässige und reproduzierbare Resultate liefert); die von der Beschwerdeführerin als 'mikrobiologische Validierungsstudie' bezeichnete Untersuchung, in welcher eine Charge, die bereits für die 'in-use stability tests' verwendet worden sei, auf mikrobiologische Reinheit von Inhalt und Dosis unter Gebrauchssimulation (Entnahme von zweimal täglich zwei Tropfen entsprechend Posologie) über 12 Wochen geprüft worden sei, weiche wesentlich vom Vorgehen im Rahmen der 'in-use stability tests' ab und könne darum nicht als pharmakopöekonforme Validierung der Tests akzeptiert werden;

- die im Sinne einer Prüfung auf ausreichende Konservierung (gemäss Ph.Eur. Kap. 5.1.3) vorgelegten Tests, welche die antimikrobielle Wirksamkeit der im Behältnis verwendeten Silberspirale belegen sollen, würden (Gutachten Wiedemann) für Aspergillus niger nur Werte nachweisen, die den Anforderungen für das Kriterium B (Ph.Eur. Kap. 5.13) genügten, was nicht ausreichend sei, da normalerweise das Kriterium A erfüllt sein müsse; bei weiteren Tests sei nach 4 Wochen eine leichte Zunahme der Keimzahl von Aspergillus niger zu beobachten gewesen; zudem fehle es an der Validierung der Prüfmethoden;

- der Test 'Mikrobiologische Qualität nach 4-tägiger Kontamination' könne zwar als Hinweis auf die mikro-

biologische Stabilität des COMOD-Systems verstanden werden, vermöge diese aber nicht rechtsgenüglich zu beweisen, da dieser Test weder validiert sei noch einer Arzneibuchvorschrift entspreche.

Zusammenfassend erachtete die Rekurskommission die Sicherheit der Präparate nach dem ersten Öffnen des Multidosenbehälters für eine Dauer von 12 Wochen als nicht ausreichend bewiesen; erforderlich wären insbesondere eine Validierung der 'in-use stability tests', die Durchführung der 'in-use stability tests' unter realen Bedingungen, die Verwendung einer Charge am Ende ihrer Haltbarkeitsdauer für die 'in-use stability tests', die Prüfung auf ausreichende Konservierung unter realen Bedingungen sowie die Validierung der Prüfung auf ausreichende Konservierung.
2.3 Die Beschwerdeführerin wirft der Rekurskommission die Verletzung wesentlicher Verfahrensvorschriften vor:
2.3.1 Die Rekurskommission habe nicht die Beurteilung der mikrobiologischen Sicherheit durch das Heilmittelinstitut gewürdigt, sondern habe selber die Art und Weise der Durchführung der Tests, mithin deren technische Durchführung beurteilt, was in die Kompetenz von Fachexperten falle und nicht Aufgabe von Richtern sein könne.

Die Rüge ist unbegründet. Der Eidgenössischen Rekurskommission für Heilmittel, die von einem Juristen präsidiert wird, gehören auch nebenamtliche Fachrichter an, was die Rekurskommission in die Lage versetzt, die fachlichen, medizinischen und technischen Bewertungen des Heilmittelinstituts einlässlich zu überprüfen (Entscheid der Rekurskommission vom 13.9.2002, in VPB 67.31). Aufgrund ihrer Zusammensetzung wird sie weniger als andere Gerichte darauf angewiesen sein, die sich stellenden medizinischen und technischen Fragen zu beantworten, ohne auf den Beizug aussenstehender Experten angewiesen zu sein. Die Rekurskommission ist auch nicht darauf beschränkt, die Sachverhaltsfeststellungen des Heilmittelinstituts zu würdigen, wie die Beschwerdeführerin zu meinen scheint, sondern sie ist vielmehr grundsätzlich gehalten, den Sachverhalt abzuklären, soweit dies für die rechtliche Beurteilung eines Gesuchs notwendig ist. Vorliegend war entgegen der Meinung der Beschwerdeführerin nicht spezialisiertes Fachwissen erforderlich, das selbst für ein mit Fachrichtern besetztes Gericht den Beizug eines Gutachters erforderlich gemacht hätte. Denn die Rekurskommission hatte nicht die mikrobiologische Sicherheit für eine Aufbrauchfrist von 12 Wochen
als solche zu beurteilen, sondern ob der Beschwerdeführerin mit den vorgelegten Unterlagen der entsprechende Nachweis gelungen ist, was auf Grundlage der Heilmittelgesetzgebung, unter Einschluss der Europäischen Pharmakopöe, zu beurteilen war und von einer mit Fachrichtern besetzten richterlichen Behörde beurteilt werden konnte.

2.3.2 Die Beschwerdeführerin macht geltend, es sei ihr Anspruch auf rechtliches Gehör (Art. 29 Abs. 2 BV) verletzt worden, weil die Rekurskommission eine eigene fachliche Beurteilung der vorgelegten Tests vorgenommen und insbesondere die Motive der erstinstanzlichen Begründung substituiert habe, ohne der Beschwerdeführerin Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben zu haben.

Nach der Rechtsprechung besteht kein allgemeiner Anspruch, zur rechtlichen Würdigung des Sachverhalts angehört zu werden (BGE 117 Ib 481 E. 7b S. 495). Der Anspruch auf rechtliches Gehör gibt den Parteien nur dann ein Recht auf vorgängige Stellungnahme zur rechtlichen Beurteilung und Würdigung von Tatsachen, wenn die urteilende Behörde ihren Entscheid auf eine Begründung zu stützen gedenkt, die von keiner der Parteien angeführt wurde und mit der darüber hinaus die Parteien nicht rechnen mussten (BGE 126 I 19 E. 2c S. 22; 124 I 49 E. 3c S. 52; 123 I 63 E. 2d S. 69). Während das Heilmittelinstitut das Zulassungsgesuch (für die verlängerte Aufbrauchfrist) aus Gründen der Gleichbehandlung abgewiesen hatte, gelangte die Rekurskommission zur Abweisung der Beschwerde, weil der Sicherheitsnachweis nicht geleistet sei. Dass die Rekurskommission der Beschwerdeführerin hätte ankündigen müssen, sie werde die Zulassung unter dem Aspekt des Sicherheitsnachweises prüfen, oder dass sie gar - wie die Beschwerdeführerin offenbar zu meinen scheint - ihr hätte zur Stellungnahme unterbreiten müssen, wo sie Mängel des Sicherheitsnachweises sieht, trifft nicht zu. Die Beschwerdeführerin musste wissen und sie wusste auch, dass die Rekurskommission die
Zulassung mit der verlängerten Aufbrauchfrist nur bewilligen würde, wenn die vorgelegten Tests als für den Sicherheitsnachweis hinreichend erachtet würden. Sowohl in der Beschwerdeschrift wie auch an der mündlichen Verhandlung vor der Rekurskommission, namentlich auch unter Einreichung von Tests zwecks Nachweises der

mikrobiologischen Sicherheit hat sich die Beschwerdeführerin umfassend zu der Frage geäussert, zu der ihr nach ihrer heutigen Darstellung das rechtliche Gehör nicht gewährt worden sein soll. Sie kann sich nicht darauf berufen, nicht damit gerechnet haben zu müssen, dass die Rekurskommission ihren Entscheid darauf abstützen würde, ob die von der Beschwerdeführerin vorgelegten Untersuchungen den Sicherheitsnachweis für eine verlängerte Aufbrauchfrist von 12 Wochen zu leisten geeignet waren.

Die Rekurskommission hat demnach nicht unter Verletzung wesentlicher Verfahrensvorschriften entschieden, und der angefochtene Entscheid ist weder aus formellen Gründen aufzuheben noch entfällt die Bindung des Bundesgerichts an die tatsächlichen Feststellungen der Rekurskommission.
2.4 Die Beschwerdeführerin macht geltend; die Rekurskommission habe die einschlägigen Arzneibuchvorschriften unrichtig ausgelegt und habe Anforderungen an die Testdurchführung gestellt, die sich diesen Vorschriften nicht entnehmen liessen.
2.4.1 Die Rekurskommission bemängle zu Unrecht, so die Beschwerdeführerin, dass der 'in-use stability test' nicht genau nach den Anwendungsempfehlungen (2x täglich ein Tropfen) durchgeführt worden sei. Die Note for guidance verlange keine Durchführung streng nach den Anwendungsempfehlungen, sondern statuiere: "As far as possible the test should bei designed to simulate the use of the product in practice ..." Die Beschwerdeführerin habe nun aber aus technischen Gründen nur einmal täglich abgetropft, weil sonst nicht mehr ausreichend Flüssigkeit für die Analyse zur Verfügung gestanden hätte. Da die Note for guidance nur verlange, dass der praktische Gebrauch "soweit als möglich" simuliert werde, sei dies nicht zu beanstanden.

Ob es zutrifft, dass technische Gründe einer Durchführung des 'in-use stability tests' unter Simulierung der genauen Anwendungsbedingungen entgegenstehen, kann offen bleiben. Die Beschwerdeführerin bringt diese Behauptung erstmals vor Bundesgericht vor. Neue Tatsachen dürfen indessen im Verfahren der Verwaltungsgerichtsbeschwerde, soweit Anfechtungsgegenstand der Entscheid einer richterlichen Behörde ist, nur mehr vorgebracht werden, wenn die Vorinstanz sie von Amtes wegen hätte berücksichtigen müssen und ihre Nichtbeachtung eine Verletzung wesentlicher Verfahrensvorschriften darstellt (BGE 128 II 145 E. 1.2.1 S. 150, mit Hinweisen). Das aber ist vorliegend umso weniger der Fall, als es Sache der ein Gesuch um Zulassung stellenden Beschwerdeführerin gewesen wäre darzulegen, dass die beigebrachten Tests dem aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik entsprechen. Die Gründe für die Abweichung der Testanordnung von der Simulierung der praktischen Anwendungsbedingungen wären von ihr darzulegen gewesen und sie hätte aufzeigen müssen, warum die Testanordnung dennoch zu genügen vermag. Nachträglich - erst im Verfahren vor Bundesgericht - kann sie damit nicht mehr gehört werden.
2.4.2 Die Beschwerdeführerin beanstandet weiter, dass nach Auffassung der Rekurskommission eine der Prüfchargen am Ende der Haltbarkeit geprüft werden muss. Die Note for guidance verlange nur "at least one of the batches should be chosen towards the end of its shelf life". Das bedeute zunächst, dass die Prüfung nicht am Ende, sondern gegen das Ende vorzunehmen sei; die Verwendung des Wortes "should" sei sodann nicht mit "müssen" zu übersetzen, sondern lasse Spielraum für andere Vorgehensweisen.

Der Beschwerdeführerin kann nur insoweit gefolgt werden, dass es ausreichend ist, die Prüfung gegen das Ende und nicht am Ende der Haltbarkeitsdauer durchzuführen. Doch ist dies hier ohne Belang, da die fragliche Prüfung noch vor Erreichen der Hälfte der Haltbarkeitsdauer erfolgte. Was die Wortwahl "should" betrifft, so wird damit keineswegs ins Belieben der Hersteller gestellt, die Regel zu beachten oder nicht. Vielmehr wird dieser Begriff in der Note for guidance generell für die Umschreibung von Testanforderungen verwendet, auch wenn der Begriff Spielraum für Abweichungen andeuten mag, welche im Übrigen auch deshalb nicht zum Vornherein ausgeschlossen sind, weil es sich bei der Note for guidance nicht um Rechtsvorschriften handelt, sondern um Empfehlungen, die allerdings den aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik wiedergeben. Wenn die Rekurskommission auf die Anforderungen an Testanordnungen gemäss der Note for guidance abstellt, liegt hierin keine Bundesrechtsverletzung. Warum vorliegend auf die Prüfung gegen Ende der Haltbarkeitsdauer verzichtet werden sollte, ist nicht ersichtlich. Das Erfordernis der Testdurchführung gegen Ende der Haltbarkeitsfrist beruht zwar auf der Befürchtung, dass das Konservierungsmittel mit
der Zeit seine Wirksamkeit verlieren könnte, was für die Silberspirale bei Timo-COMOD® nach Darstellung der Beschwerdeführerin nicht zutrifft; vielmehr nehme die Konzentration der Silberionen in der Lösung zu, was die Wirksamkeit, anders als bei herkömmlichen Konservierungsmitteln, sogar verstärke. Dies mag zutref-

fen, entbindet jedoch nicht vom Nachweis durch entsprechend durchgeführte 'in-use stability tests'. Auch die Beschwerdeführerin räumt ein, dass der genaue Wirkmechanismus der oligodynamischen Wirkung der Silberspirale nicht im Detail geklärt ist. Umso weniger können die Behörden verpflichtet sein, vorauszusetzen, was durch den Test gerade erst nachgewiesen werden soll, nämlich dass die Sicherheit auch am Ende der Haltbarkeitsfrist noch gegeben ist.

2.4.3 Die Beschwerdeführerin stellt sich der Auffassung der Rekurskommission entgegen, die Bedingungen und Vorschriften der Europäischen Pharmakopöe über die Prüfung auf ausreichende Konservierung (Ph.Eur. Kap. 5.1.3) befassten sich einzig mit der mikrobiologischen Sicherheit von Ophthalmika während einer Prüfdauer von 4 Wochen, was der ordentlichen Aufbrauchfrist entspreche, weshalb für eine längere Aufbrauchfrist eine längere Prüfdauer oder der Nachweis erforderlich sei, dass die 4-wöchige Prüfdauer für eine sichere Prognose der weiteren Entwicklung mikrobiologischer Kontaminationen ausreiche. Die Beschwerdeführerin führt dazu aus, bei der einschlägigen Vorschrift 'Prüfung auf ausreichende Konservierung' (Ph.Eur. Kap. 5.1.3) handle es sich um eine allgemeine Vorschrift im Rahmen der Entwicklung, die keineswegs auf Ophthalmika beschränkt sei; die Prüfdauer von 28 Tagen gelte ausnahmslos, brauche niemals länger zu sein, und sei nur zufällig gleich lang wie die ordentliche Aufbrauchfrist von Augentropfen.

Die Rekurskommission räumt in ihrer Vernehmlassung ein, dass die Regeln von Ph.Eur. Kap. 5.1.3 auch auf andere Arzneimittel anwendbar sind und keine Aufbrauchfristen festlegen. Dennoch hält sie am Erfordernis einer längeren Prüfdauer bzw. des Nachweises einer sicheren Prognose der weiteren Entwicklung mikrobiologischer Kontaminationen im Falle einer 4 Wochen übersteigenden Aufbrauchfrist fest. Es kann ihr beigepflichtet werden. Zutreffend ist wohl, dass es sich bei der Prüfung auf ausreichende Konservierung um eine Prüfung im Rahmen der Entwicklung handelt, mit der die Effektivität des Konservierungsmittels (bzw. hier des Konservierungssystems) belegt werden soll. Auch werden in Ph.Eur. Kap. 5.1.3 nicht die Aufbrauchfristen festgelegt. Jedoch ist zu beachten, dass die Vorschriften der speziellen Monographie 'Zubereitungen zur Anwendung am Auge', welche zur Beurteilung der konservierenden Eigenschaften auf Ph.Eur. Kap. 5.1.3 verweist, auf die ordentliche Aufbrauchfrist von 28 Tagen abgestimmt ist und für längere Aufbrauchfristen verlangt, dass es sich um begründete und zugelassene Fälle handelt (Ph.Eur., Grundwerk 2002, S. 770 f.). Daher kann nicht geschlossen werden, die Prüfdauer von 28 Tagen für die 'Prüfung auf ausreichende
Konservierung' sei für eine Aufbrauchfrist auch von 12 Wochen ausreichend.
2.5 Die Beschwerdeführerin wirft der Rekurskommission vor, den Sachverhalt offensichtlich unrichtig festgestellt zu haben, dies in zwei Punkten:

- es sei nicht erkannt worden, dass der 'in-use stability test' aus technischen Gründen nicht streng nach Vorschrift habe durchgeführt werden können;

- es sei nicht erkannt worden, dass die verlangten Validierungen, soweit erforderlich, bereits durchgeführt wurden und im Zulassungsdossier enthalten seien; ferner sei nicht erkannt worden, dass für die nach Arzneibuchmethoden durchgeführten Tests eine Validierung nicht erforderlich sei;

Der erste Punkt ist zum Vornherein hinfällig. Wohl war der Rekurskommission nicht bekannt, dass nach Auffassung der Beschwerdeführerin technische Gründe die Durchführung der 'in-use stability tests' unter Simulierung der Gebrauchssituation verunmöglichen sollen. Das hat sich die Beschwerdeführerin aber selber zuzuschreiben, weil sie entsprechende Behauptungen und Belege nicht vorgetragen hatte. Ihre Berücksichtigung im bundesgerichtlichen Verfahren ist, wie schon ausgeführt, infolge des Novenverbots ausgeschlossen (E. 2.4.1).

Der Vorwurf, die Rekurskommission habe die vorgelegten Validierungsstudien übersehen und überdies solche Studien für Arzneibuchmethoden verlangt, für die sie nicht erforderlich seien (was allerdings nicht eine Frage der Sachverhaltsfeststellung wäre), dürfte auf einem Missverständnis beruhen. Tatsächlich hat die Beschwerdeführerin Validierungsunterlagen für die Gehaltsprüfung und die Prüfung auf Zersetzungsprodukte vorgelegt, doch betrafen diese nicht die Sterilität und die mikrobiologische Sicherheit, um die es der Rekurskommission ging. Im Übrigen entbinden Tests nach Arzneibuchvorschriften nicht generell von der Validierung, verlangt die Europäische Pharmakopöe doch für die Prüfung auf Sterilität (Ph.Eur. Kap. 2.6.1), dass die Validierung

durchzuführen sei, wenn die Sterilitätsprüfung mit einem neuen Produkt durchgeführt wird (Grundlagenwerk, S. 151), während für die Prüfung auf ausreichende Konservierung (Ph.Eur. Kap. 5.1.3) bestimmt wird, dass durch Validierung die Geeignetheit des Verfahrens nachzuweisen sei, die erforderliche Minderung der Keimzahl festzustellen (Grundwerk 2002 S. 598). Aufgrund des neuartigen COMOD-Systems und der nach Arzneibuchvorschrift grundsätzlich unterstellten maximalen Aufbrauchfrist von 4 Wochen,
ist zum Vornherein davon auszugehen, dass die Tests jedenfalls anpassungsbedürftig waren, was eine Validierung erforderlich macht, namentlich für den Test 'Mikrobiologische Qualität nach 4-tägiger Kontamination', der speziell für das COMOD-System entwickelt worden ist und als Ganzes keine Arzneibuchmethode darstellt, sondern gewisse Arzneibuchmethoden verwendet.
2.6 Die Rekurskommission erachtete die im Sinne einer Prüfung auf ausreichende Konservierung (gemäss Ph.Eur. Kap. 5.1.3) vorgelegten Tests, welche die antimikrobielle Wirksamkeit der im Behältnis verwendeten Silberspirale belegen sollen, auch was das Ergebnis betrifft, für eine Zulassung für eine Aufbrauchfrist von 12 Wochen jedenfalls als ungenügend. Sie würden (Gutachten Wiedemann) für Aspergillus niger nur Werte nachweisen, die den Anforderungen für das Kriterium B (Ph.Eur. Kap. 5.1.3) genügten, was nicht ausreichend sei, da normalerweise das Kriterium A erfüllt sein müsse; bei weiteren Tests sei nach 4 Wochen eine leichte Zunahme der Keimzahl von Aspergillus niger zu beobachten gewesen. Die Beschwerdeführerin hält diesen Ausführungen entgegen, dass nach ihrer Auffassung die Erfüllung des Kriteriums B genüge; während nämlich die Erfüllung des Kriteriums A (Abtötung der Keime) das Ziel sei, müssten die B-Kriterien (Verhindern des Wachstums) erfüllt sein, wo die A-Kriterien - in der Regel aus technischen Gründen - nicht erfüllt werden könnten. Dieser Auffassung kann nicht gefolgt werden. Nach Ph.Eur. Kap. 5.1.3, (Grundlagenwerk S. 598) stellt das Kriterium A die empfohlene Wirksamkeit dar, während "in begründeten Fällen, in denen
das Kriterium A nicht erfüllt werden kann, zum Beispiel bei einem erhöhten Risiko von Nebenwirkungen", wenigstens das Kriterium B erfüllt sein müsse. Es braucht somit besondere Gründe, wenn auf die Erfüllung des Kriteriums A verzichtet werden soll, wobei die Europäische Pharmakopöe das Risiko von Nebenwirkungen erwähnt, also nicht einfach technische Gründe, sondern vielmehr Gründe der Risikoabwägung (bessere antimikrobielle Wirkung versus Inkaufnahme von Nebenwirkungen). Nachdem gar eine Zunahme der Aspergillus-niger-Keime gegen Ende der vierwöchigen Prüfungsfrist festzustellen war, konnte die Rekurskommission nicht davon ausgehen, dass der Sicherheitsnachweis gar für eine auf 12 Wochen erstreckte Aufbrauchfrist erbracht wäre.
Daran vermag nichts zu ändern, dass nach Darstellung der Beschwerdeführerin bei der gewählten Testanordnung die Simulation der Verhältnisse in der Tropferspitze schlechter als im tatsächlichen System ist, weil das Verhältnis von Silber zur Lösung im System grösser sei. Ebenso genügt der Hinweis nicht, dass im COMOD-System die Gefahr der Zunahme von Keimen ausgeschlossen sei, weil allfällig neu eingeführte Keime bei jedem Abtropfen ausgespült würden.
3.
Konnte die Rekurskommission demnach ohne Bundesrechtsverletzung schliessen, der Sicherheitsnachweis sei für eine Aufbrauchfrist von 12 Wochen nicht erbracht, hat sie die Zulassung für diese verlängerte Aufbrauchfrist zu Recht verweigert.

Die Beschwerdeführerin beruft sich zwar zusätzlich darauf, das verfassungsmässige Recht der Wirtschaftsfreiheit (Art. 27 BV) sei durch den angefochtenen Entscheid verletzt. Abgesehen davon, dass die Eingriffsvoraussetzungen (Art. 36 BV) erfüllt sind, hat diese Rüge keine selbständige Bedeutung. Wenn die Nichtzulassung des Medikaments vor der eidgenössischen Heilmittelgesetzgebung stand hält, liegt auch kein Verstoss gegen Art. 27 BV vor.

Schliesslich musste der Umstand, dass Timo-COMOD® in einigen anderen Ländern mit einer Aufbrauchfrist von 12 Wochen zugelassen ist, nicht zu einem anderen Ergebnis führen. Art. 13 HMG verlangt 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.
4.
Demnach ist die Verwaltungsgerichtsbeschwerde abzuweisen. Entsprechend diesem Verfahrensausgang hat die Beschwerdeführerin die bundesgerichtlichen Kosten zu tragen (Art. 156 Abs. 1 OG).

Demnach erkennt das Bundesgericht:
1.
Die Verwaltungsgerichtsbeschwerde wird abgewiesen.
2.
Die Gerichtsgebühr von Fr. 6'000.– wird der Beschwerdeführerin auferlegt.
3.
Es wird keine Parteientschädigung zugesprochen.
4.
Dieses Urteil wird der Beschwerdeführerin, dem Schweizerischen Heilmittelinstitut (Swissmedic) und der Eidgenössischen Rekurskommission für Heilmittel schriftlich mitgeteilt.
Lausanne, 18. August 2003
Im Namen der II. öffentlichrechtlichen Abteilung
des Schweizerischen Bundesgerichts
Der Präsident: Die Gerichtsschreiberin: