Bundesverwaltungsgericht
Tribunal administratif fédéral
Tribunale amministrativo federale
Tribunal administrativ federal

Abteilung III
C-2264/2006

{T 0/4}

Urteil vom 21. Juni 2007

Mitwirkung: Richter Stefan Mesmer; Richter Eduard Achermann; Richterin Franziska Schneider;
Gerichtsschreiberin Susanne Marbet Coullery.

X._____ AG
Beschwerdeführerin, vertreten durch Dr. Josef Scherrer, Dufourstrasse 56, Postfach 1285, 8034 Zürich,

gegen

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

betreffend

A._____, Pulverinhalator, Verfügung vom 24. März 2006.

Sachverhalt:

A. Am 17. Juni 2004 reichte die Y._____ AG beim Schweizerischen Heilmittelinstitut (Institut) ein Gesuch um Zulassung des Arzneimittels A._____, Pulverinhalator, ein, welches den bekannten Wirkstoff B._____ (200 µg resp. 400 µg pro Dosis) enthält.

Die beantragte Indikation von A._____ lautet gleich wie jene des in der Schweiz zugelassenen Originalpräparates P._____: "Obstruktive Atemwegserkrankungen wie Asthma bronchiale, chronisch obstruktive Bronchitiden, bei denen eine Erhaltungstherapie mit Glukokortikoiden angezeigt ist". In der vorgelegten Bioäquivalenzstudie wurde allerdings als Referenzpräparat P._____ aus Finnland verwendet.

B. Mit Vorbescheid vom 21. Dezember 2004 teilte das Institut der Y._____ AG mit, dass das Zulassungsgesuch voraussichtlich abgewiesen werden müsse, da diverse Dokumentationen zur Qualität und Klinik unvollständig seien, und da A._____ in den untersuchten Dosisstärken und Situationen im Vergleich zum Originalpräparat eine kleinere pulmonale Bioverfügbarkeit aufweise, die oropharyngeale Verfügbarkeit grösser sei und bei den Studien zur systemischen Verfügbarkeit mehrfach eine kleinere C_{max} beobachtet worden sei. Ausserdem stehe – anders als beim Originalpräparat – bei A._____ keine 100 µg-Dosis zur Verfügung, was besonders bei Kindern von gravierendem Nachteil sei. Bei einem Pulverinhalator sei die lokale Verfügbarkeit für die Wirkung entscheidend, welche von mehreren Faktoren abhänge. Aus diesem Grund müsse die Non-Inferiorität separat für alle Devices, Dosisstärken und Asthma-Schweregrade nachgewiesen werden. Ebenfalls nicht dokumentiert sei die *Assay Sensitivity*, also die Eignung der vorgelegten klinischen Vergleichsstudien zum Nachweis von Behandlungsunterschieden.

Im Rahmen eines Second Loops wurden weitere Unterlagen zum Gesuch eingereicht, die aufgrund formaler Mängel zur Überarbeitung an die Beschwerdeführerin zurückgeschickt wurden. Nach Behebung dieser Mängel wurde die Dokumentation vom Institut geprüft und der Y._____ AG am 20. Januar 2006 im Rahmen eines zweiten Vorbescheids wiederum die Abweisung des Zulassungsgesuches angekündigt.

C. Mit Verfügung vom 24. März 2006 wurde das Zulassungsgesuch für A._____ mit der Begründung abgewiesen, auch die nachgereichten Unterlagen zur Klinik brächten grundsätzlich keine neuen, im Vorbescheid noch nicht berücksichtigten Aspekte.

D. Am 10. Mai 2006 reichte die Y._____ AG bei der eidgenössischen Rekurskommission für Heilmittel (REKO HM) Beschwerde ein und beantragte, die Verfügung vom 24. März 2006 sei unter Kostenfolge aufzuheben, und das Zulassungsgesuch für A._____, Pulverinhalator,

sei gutzuheissen.

Zur Begründung ihrer Anträge hielt die Beschwerdeführerin im Wesentlichen fest, die Forderung des Instituts, dass die Non-Inferiorität für alle Devices, Dosisstärken und Asthma-Schweregrade separat gezeigt werden müsse, stehe im Widerspruch zu dem in der EU geltenden *CPMP Points to Consider-Dokument* (CPMP/EWP/4151/00; *im Folgenden*: CPMP-Richtlinie), das wohl die Untersuchung von Kortikosteroid-Pulverinhalatoren in relevanten Patientengruppen und Erkrankungsschweregraden verlange, aber nicht explizit fordere, dass sämtliche Schweregrade einer Erkrankung in das klinische Studienprogramm einbezogen werden müssten. Das Vorgehen des Instituts entspreche nicht der Begutachtungspraxis anderer europäischer Behörden. Dennoch seien in den drei klinischen Studien Nrn. 1852001, 1852002 und 1852003, welche die allgemein akzeptierten methodologischen Anforderungen erfüllten, unterschiedliche Ausprägungsformen des Asthmas untersucht worden.

Zum Vorwurf des Instituts, die therapeutische Äquivalenz sei nicht gegeben, und es lägen Anhaltspunkte für eine niedrigere pulmonale und systemische Bioverfügbarkeit des zu beurteilenden Präparates im Vergleich zum Referenzprodukt vor, führte die Beschwerdeführerin aus, zur Untersuchung der systemischen Bioverfügbarkeit bzw. der systemischen Effekte seien die Studien Nrn. 1852005 und 1852008 durchgeführt worden. Die Ergebnisse der Studie Nr. 1852005 demonstrierten die Sicherheit des Testproduktes und eine mit dem Referenzprodukt vergleichbare Bioaktivität. Bei der Studie Nr. 1852008 handle es sich um eine mit üblichen Standards durchgeführte Phase I-Studie an gesunden Probanden zum Nachweis der Bioäquivalenz des zu beurteilenden Präparates in der Dosierung von 200 µg und dem gleichdosierten Referenzprodukt. Die in der Studie Nr. 1852008 gewonnenen Ergebnisse entsprächen – bezüglich Lungendeposition – denen der szintigraphischen Studie Nr. 1852004. Auch die erwähnten klinischen Studien Nrn. 1852001, 1852002 und 1852003 unterstützten den Nachweis der Bioäquivalenz von A._____ und dem Referenzprodukt, zeigten sie doch konsistent vergleichbare klinisch relevante Wirkungen (Verbesserungen von Parametern der Lungenfunktion) sowie in Art und Häufigkeit vergleichbare unerwünschte Wirkungen.

In Bezug auf die *Assay Sensitivity* der klinischen Studien führte sie aus, es seien in der Studie Nr. 1852001 vergleichbare Effekte zwischen Test- und Referenzprodukt ermittelt worden, die innerhalb des vorgegebenen Non-Inferioritätsbereiches lägen. Rein numerisch betrachtet sei die A._____-Therapie der Vergleichstherapie sogar überlegen. Es könne von einer ausreichenden *Assay Sensitivity* dieser Studie ausgegangen werden. In den Studien Nr. 1852002 (Erwachsene) und Nr. 1852003 (Kinder) habe ebenfalls die klinisch-therapeutische Vergleichbarkeit beider untersuchten Präparate bestätigt werden können. Obschon die Studie Nr. 1852003 nicht zum Nachweis der Non-Inferiorität durchgeführt worden sei, erfülle sie dennoch die grundsätzlichen Anforderungen an eine ausreichende *Assay Sensitivity*, so dass Schlussfolgerungen in Richtung einer therapeutischen

Gleichwertigkeit erlaubt seien. Unter den biometrischen Mängeln schliesslich führe das Institut nur wenige Kritikpunkte von untergeordneter Relevanz auf.

Abschliessend stellte sich die Beschwerdeführerin auf den Standpunkt, pharmakologisch sei der Nachweis der Bioäquivalenz mit einer akzeptierten Referenzbehandlung unter Einhaltung der gültigen Bioäquivalenzkriterien erbracht worden. Die Wirksamkeit und Sicherheit des Präparates sei in drei klinischen Studien an über 700 Patienten unterschiedlichen Alters und Asthma-Schweregrades sowie unter Berücksichtigung verschiedener Dosierungsansätze im Vergleich zu einer akzeptierten Referenzbehandlung belegt. Alle Studien erfüllten die heutigen methodologischen Anforderungen an aktiv-kontrollierte Vergleichsstudien (auch wenn nur die Studie Nr. 1852001 explizit als Non-Inferioritätsstudie angelegt gewesen sei). Sie seien randomisiert, kontrolliert und doppelblind, unter Einsatz adäquater Dosierungen, einer ausreichenden Therapiedauer und protokollgemäss mit hohem Standard durchgeführt worden.

E. Mit Schreiben vom 8. Juni 2006 teilte der Rechtsvertreter der Y._____ AG der REKO HM unter Beilage eines Handelsregisterauszugs mit, dass die X._____ AG mit Fusionsvertrag vom 24./25. April 2006 die Y._____ AG mit Aktiven und Passiven übernommen habe. Mit Präsidialverfügung vom 13. Juni 2006 wurde festgestellt, dass demzufolge die X._____ AG Beschwerdeführerin in vorliegendem Verfahren geworden ist.

F. In seiner Vernehmlassung vom 26. Juni 2006 beantragte das Institut, die Beschwerde sei unter Kostenfolge vollumfänglich abzuweisen.

Zur Begründung seines Antrags wies es im Wesentlichen darauf hin, dass in der Schweiz derzeit mehrere inhalative Kortikosteroid-Präparate verfügbar seien, bei denen Wirksamkeit, Sicherheit und insbesondere der Effekt betreffend Vermeidung schwerer Exazerbationen in der Indikation Asthma gut belegt seien. Aus Sicherheitsgründen dürfe daher ein neues oder generisches inhalatives Kortikosteroidpräparat gegenüber bisher zugelassenen Präparaten keine relevanten Nachteile aufweisen. Der verschreibende Arzt bzw. der Anwender müsse sich darauf verlassen können, dass ein generisches Präparat Asthmaexazerbationen bei gleicher Dosis – zumindest statistisch gesehen – gleich gut verhindere wie das Originalpräparat. Andernfalls bestehe das Risiko von gefährlichen (insb. zu spät bemerkten) Unterdosierungen, welche mit lebensbedrohlichen Exazerbationen einhergehen könnten. Eine Non-Inferiorität müsse daher direkt oder indirekt einwandfrei belegt sein und dürfe nicht auf Extrapolationen und Annahmen beruhen. Bei Präparaten mit bekanntem Wirkstoff könne für die Dokumentation der Wirksamkeit und Sicherheit der Nachweis ausreichen, dass das Präparat bei Anwendung am Patienten in den für die Wirksamkeit und Sicherheit entscheidenden Geweben in der gleichen Weise verfügbar sei, wie bei einem bereits zugelassenen Arzneimittel mit diesem Wirkstoff

(pharmakokinetische Äquivalenz). Während ein solcher Nachweis bei systemisch verabreichten Präparaten meist relativ leicht erbracht werden könne, seien aussagekräftige pharmakokinetische Untersuchungen bei topisch wirksamen Präparaten nur bedingt durchführbar. Damit direkte Aussagen betreffend die Vermeidung schwerer Exazerbationen möglich seien, müssten sehr grosse Studien über lange Zeiträume durchgeführt werden. Es treffe daher zu, dass ein ausreichender Nachweis der Non-Inferiorität für einen generischen Kortikosteroid-Pulverinhalator nach aktuellem Wissensstand schwierig zu erbringen sei, was allerdings nicht erlaube, die Anforderungen an den Wirksamkeits- und Sicherheitsnachweis herabzusetzen. Bei einem inhalativ verabreichten Kortikosteroid müsse zudem beachtet werden, dass die optimale Dosierung vom Asthma-Schweregrad abhänge. Die für das zu beurteilende Präparat vorgelegte Dokumentation vermöge in mehrfacher Hinsicht die Non-Inferiorität gegenüber dem zugelassenen Arzneimittel P._____ nicht zu belegen.

G. In ihrer Replik vom 16. August 2006 hielt die Beschwerdeführerin an ihrem Rechtsbegehren fest und nahm insbesondere erneut Stellung zur Repräsentativität der untersuchten Patientenkollektive, zur Non-Inferioritätsgrenze in der Studie Nr. 1852001 sowie zur Subgruppenanalyse in der Studie Nr. 1852003.

H. Am 12. September 2006 reichte das Institut fristgerecht seine Duplik ein und nahm Stellung zu den Ausführungen der Beschwerdeführerin. Es bestätigte seinen Antrag und äusserte sich zu den replizierenden Vorbringen der Beschwerdeführerin.

I. Mit Verfügung vom 15. September 2006 schloss der Präsident der REKO HM den Schriftenwechsel. Am 1. Januar 2007 übernahm das Bundesverwaltungsgericht das vorliegende Beschwerdeverfahren und teilte den Parteien am 27. März 2007 die Zusammensetzung des Spruchkörpers zum Entscheid mit. Es gingen keine Ausstandsbegehren ein.

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

Das Bundesverwaltungsgericht zieht in Erwägung:

1. Zu beurteilen ist die Beschwerde vom 10. Mai 2006 gegen die Verfügung des Instituts vom 24. März 2006, mit welcher das Gesuch der Beschwerdeführerin um Zulassung des Arzneimittels A._____, Pulverinhalator, abgewiesen worden ist.

1.1 Gemäss Art. 85 Abs. 1 des Bundesgesetzes vom 15. Dezember 2000 über

Arzneimittel und Medizinprodukte (HMG, SR 812.21) war die REKO HM bis zum 31. Dezember 2006 zuständig zur Beurteilung von Beschwerden gegen Verfügungen des Instituts, die gestützt auf das Heilmittelgesetz und seine Ausführungserlasse ergingen. Mit Inkrafttreten des Bundesgesetzes vom 17. Juni 2005 über das Bundesverwaltungsgericht (VGG, SR 173.32) wurde diese Bestimmung aufgehoben (Ziff. 89 Anhang VGG).

Die Zuständigkeit zur Beurteilung der vorliegenden Streitsache richtet sich seit dem 1. Januar 2007 nach Art. 31 ff. VGG (vgl. Art. 53 Abs. 2 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 bildet (Art. 68 Abs. 2 HMG), die angefochtene Anordnung ohne Zweifel als Verfügung im Sinne von Art. 5 Abs. 1 des Bundesgesetzes vom 20. Dezember 1968 über das Verwaltungsverfahren (VwVG, SR 172.021) zu qualifizieren ist und zudem keine Ausnahme gemäss Art. 32 VGG vorliegt, ist das Bundesverwaltungsgericht zur Beurteilung der vorliegenden Sache zuständig.

1.2 Die Beschwerdeführerin hat als Gesuchstellerin am vorinstanzlichen Verfahren teilgenommen, ist als Adressatin durch die abweisende Verfügung ohne Zweifel besonders berührt und hat an deren Aufhebung ein schutzwürdiges Interesse (Art. 48 Abs. 1 VwVG, in der Fassung vom 17. Juni 2005). Auf die frist- und formgerecht eingereichte Beschwerde ist daher einzutreten.

2. Das Verfahren vor dem Bundesverwaltungsgericht richtet sich im Wesentlichen nach den Vorschriften des VwVG und des VGG, wobei das neue, am 1. Januar 2007 in Kraft getretene Verfahrensrecht sofort anwendbar ist (vgl. Art. 53 Abs. 2 VGG).

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 Sachverhalts sowie die Unangemessenheit des Entscheids beanstanden (Art. 49 VwVG).

Das Bundesverwaltungsgericht überprüft aber 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 - Rechtsprechung [SVR] 1994 KV Nr. 3 E. 3b; Yvo Hangartner, Behördenrechtliche Kognitionsbeschränkungen in der Verwaltungsrechtspflege, in: Benoît Bovay/Minh Son Nguyen (Hrsg.), Mélanges en l'honneur de Pierre Moor, Bern 2005, S. 326f., Beatrice Wagner Pfeiffer, Zum Verhältnis von fachtechnischer Beurteilung und rechtlicher Würdigung

im Verwaltungsverfahren, in: ZSR, NF 116, I. Halbbd., S. 442 f.).

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

3. Verwendungsfertige Arzneimittel dürfen in der Schweiz nur dann in Verkehr gebracht werden, wenn sie vom Institut zugelassen worden sind (abgesehen von Ausnahmen, die im vorliegenden Verfahren ohne Belang sind; vgl. Art. 9 Abs. 2 HMG). Die Zulassung setzt insbesondere voraus, dass die Gesuchstellerin belegen kann, dass ihr Arzneimittel qualitativ hoch stehend, sicher und wirksam ist (Art. 10 Abs. 1 Bst. a HMG). Zulassungsgesuche müssen sämtliche für die Beurteilung der Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit erforderlichen Angaben und Unterlagen enthalten, die in Art. 11 Abs. 1 HMG genannt sind. Vorzulegen sind in der Regel die in Art. 3 ff. der Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts vom 9. November 2001 über die Anforderungen an die Zulassung von Arzneimitteln (AMZV, SR 812.212.22) detailliert bezeichneten Unterlagen. Das Arzneimittel und die Dokumentation müssen dem aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik entsprechen (Art. 3 HMG).

3.1 Die Zulassung stellt eine Polizeibewilligung dar, auf deren Erteilung eine Gesuchstellerin dann Anspruch hat, wenn sie die gesetzlichen Voraussetzungen erfüllt (Art. 16 Abs. 1 HMG; vgl. etwa VPB 69.21 E. 3.1). Die Entscheidung darüber, ob die Zulassung erteilt wird oder nicht, liegt daher nicht im Ermessen der Bewilligungsbehörde. Die Voraussetzungen für die Erteilung einer Polizeibewilligung werden aber oft durch unbestimmte Rechtsbegriffe umschrieben, so dass die Behörde auch insoweit über einen gewissen Beurteilungsspielraum verfügt (vgl. etwa ULRICH HÄFELIN/GEORG MÜLLER/FELIX UHLMANN, Allgemeines Verwaltungsrecht, 5. Aufl., Zürich 2006, Rz. 2534).

Als Bewilligungsbehörde hat das Institut zu beurteilen, ob die Zulassungsvoraussetzungen, die im Heilmittelgesetz und den gestützt darauf erlassenen Verordnungen nur relativ unbestimmt umschrieben sind, ausreichend nachgewiesen werden. Dabei kommt ihm – wie erwähnt – ein weiter Beurteilungsspielraum zu, den es in rechtmässiger, insbesondere verhältnismässiger, rechtsgleicher und willkürfreier Weise zu nutzen hat. Es muss die Zulassung erteilen, wenn die Gesuchstellerin mit ihrer Dokumentation beweisen kann, dass das Präparat den Qualitätsanforderungen entspricht, relativ sicher und wirksam ist – und es darf die Zulassung nicht erteilen, wenn dieser Nachweis nicht erbracht wird (Art. 7 Abs. 3 der Verordnung vom 17. Oktober 2001 über die Arzneimittel [VAM, SR 812.212.21]; vgl. auch Botschaft des Bundesrates vom 1. März 1999 zu einem Bundesgesetz über Arzneimittel und Medizinprodukte [*im Folgenden*: Botschaft

HMG], BBl 1999 S. 3453 ff., Separatdruck S. 45). Gegenstand des Zulassungsverfahrens bildet damit nicht etwa die materielle Frage, ob ein Arzneimittel den Qualitäts-, Sicherheits- und Wirksamkeitsanforderungen genügt, sondern allein die prozessuale Frage, ob mit den beigebrachten Unterlagen bewiesen worden ist, dass die Zulassungsvoraussetzungen kumulativ erfüllt sind.

3.2 Art. 14 HMG sieht für Arzneimittel mit bekannten Wirkstoffen ein vereinfachtes Zulassungsverfahren vor – unter der Voraussetzung allerdings, dass diese Erleichterung mit den Anforderungen an Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit vereinbar ist und weder Interessen der Schweiz noch internationale Verpflichtungen entgegenstehen (Art. 14 Abs. 1 HMG, insb. Bst. a; vgl. GERHARD SCHMID/FELIX UHLMANN, in: THOMAS EICHENBERGER/URS JAISLI/PAUL RICHLI [Hrsg.], Basler Kommentar zum Heilmittelgesetz, Basel 2006 [*im Folgenden*: Basler Kommentar], N. 1 zu Art. 14 HMG).

Im Einzelnen richteten sich das vereinfachte Verfahren und die dabei zu erfüllenden Anforderungen bis zum 30. September 2006 nach den Bestimmungen der Verordnung vom 9. November 2001 des Schweizerischen Heilmittelinstituts über die vereinfachte Zulassung und die Meldepflicht von Arzneimitteln (nachfolgend: aVAZV, AS 2001 3469) und seit dem 1. Oktober 2006 nach 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), welche die aVAZV abgelöst hat. Die vereinfachte Zulassung von Arzneimitteln mit bekannten Wirkstoffen wird heute in Art. 12 ff. VAZV geregelt. Soweit diese Vorschriften im vorliegenden Verfahren von Belang sind, stimmen sie im Wesentlichen mit den Bestimmungen von Art. 4 ff. aVAZV überein, so dass offen gelassen werden kann, ob im vorliegenden Verfahren das neue Recht bereits anzuwenden ist (im Folgenden wird die Artikelnummerierung der VAZV verwendet).

3.3 Ein Arzneimittel kann insbesondere dann unter reduzierten Anforderungen zugelassen werden, wenn es einen Wirkstoff enthält, der bereits in einem anderen, vom Institut zugelassenen Arzneimittel enthalten ist (Arzneimittel mit bekanntem Wirkstoff, Art. 12 Abs. 1 VAZV). Wenn die Sicherheit und Wirksamkeit des bekannten Wirkstoffs aufgrund einer umfassenden, dem aktuellen Stand der Wissenschaft entsprechenden Dokumentation belegt ist, was im Rahmen eines präparatespezifischen Zulassungsverfahrens geprüft wurde, ist sichergestellt, dass das Institut bei der Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit des neu zuzulassenden Präparates (unter den Voraussetzungen von Art. 12 HMG) auf ausreichende Unterlagen zurückgreifen kann. Diese Möglichkeit des Rückgriffs auf eine bereits vorliegende und geprüfte umfassende Dokumentation zu einem Referenzpräparat rechtfertigt die vereinfachte Zulassung von Präparaten mit bekanntem Wirkstoff (vgl. den Entscheid der REKO HM vom 20. September 2006 i.S. Z. AG [HM 05.147], E. 3.2.1; heute ausdrücklich in Art. 12 Abs. 2 VAZV).

3.4 Die Zulassung von Präparaten mit bekanntem Wirkstoff unter reduzierten

Anforderungen setzt in erster Linie voraus, dass der (allenfalls teilweise) Verzicht auf den umfassenden Nachweis der Sicherheit und Wirksamkeit (insbesondere durch klinische Prüfungen) sinnvoll oder möglich ist, was anhand der Zusammensetzung, relativen Unbedenklichkeit, therapeutischen Wirkung und Breite, Art der Anwendung, beantragten Indikation und Behandlungsdauer zu beurteilen ist (Art. 14 Abs. 1 VAZV). Richtschnur ist dabei Art. 14 Abs. 1 HMG in Verbindung mit Art. 1 HMG: Ein umfassender Sicherheits- und Wirksamkeitsnachweis nach den Vorschriften der AMZV ist nur dann nicht erforderlich, wenn "auf einfachere Weise garantiert werden kann, dass die Zulassungskriterien Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit erfüllt werden" (Botschaft HMG S. 49, vgl. auch die Entscheide der REKO HM vom 20. September 2006 i.S. Z. AG [HM 05.147], E. 3.2.1 und vom 19. Oktober 2006 i.S. X. GmbH [HM 06.165], E. 3.2).

Art. 14 VAZV sieht vor, dass bei Arzneimitteln mit bekannten Wirkstoffen die therapeutische Wirksamkeit und Sicherheit (klinische Prüfungen) nachgewiesen werden können durch:

a. den Nachweis, dass das Arzneimittel mit dem Referenzpräparat therapeutisch äquivalent ist;
b. Bioverfügbarkeitsuntersuchungen;
c. pharmakodynamische Untersuchungen;
d. Anwendungsbelege;
e. eine bibliographische Dokumentation, sofern die Gesuchstellerin zeigen kann, dass die Ergebnisse auf das Arzneimittel übertragbar sind;
f. Prüfungen der In-Vitro-Wirkstofffreisetzung.

Bei der Zulassung von Präparaten, die sich auf die Dokumentation der Sicherheit und Wirksamkeit eines zugelassenen Referenz- bzw. Originalpräparates abstützen können, ist davon auszugehen, dass Wirksamkeit und Sicherheit des bereits zugelassenen Präparates ausreichend belegt sind. Im Rahmen der Prüfung, ob die Voraussetzungen für die Herabsetzung der Zulassungsanforderungen erfüllt sind und welche Unterlagen im Rahmen des vereinfachten Zulassungsverfahrens beizubringen sind, kann daher nur noch der Nachweis verlangt werden, dass *trotz der Unterschiede der Präparate* die Wirksamkeit nicht in relevanter Weise herabgesetzt ist und sich keine neuen Sicherheitsrisiken ergeben.

3.5 Wie bereits festgehalten wurde, ist es Sache der Gesuchstellerin nachzuweisen, dass das zuzulassende Arzneimittel sämtliche Zulassungsanforderungen erfüllt (vgl. E. 3.1 hiervor). Sie trägt in dieser Beziehung die materielle Beweislast, die sich prozessual in einer besonderen Mitwirkungspflicht ausdrückt (Art. 13 Abs. 1 VwVG).

Macht eine Gesuchstellerin geltend, ihr Präparat könne unter herabgesetzten Anforderungen in einem vereinfachten Verfahren zugelassen werden, hat sie nachzuweisen, dass die Voraussetzungen für eine derartige Ausnahme gegeben sind (vgl. zur Mitwirkungspflicht beim Nachweis der Voraussetzungen für die Ausnahmen von der Zulassungspflicht den Entscheid des Bundesgerichts vom 10. Mai 2006 i.S. X. AG [2A.669/2005] E. 3.5.2, mit Hinweisen). Da die Voraussetzungen und Modalitäten einer Herabsetzung der Zulassungsanforderungen teilweise relativ unbestimmt umschrie-

ben sind, liegt es am Institut, die zu erbringenden Nachweise im konkreten Einzelfall präparatespezifisch zu bestimmen (vgl. Art. 14 Abs. 2 VAZV) und auf einen allfälligen, nach heutigem Stand von Wissenschaft und Forschung begründeten Verdacht ungenügender Wirksamkeit oder potentieller Sicherheitsrisiken hinzuweisen (Vorsorgeprinzip, vgl. etwa den Entscheid der REKO HM vom 29. März 2005 i.S. X. AG [HM 04.054], E. 4). Dem Institut kommt auch in dieser Beziehung ein weiter Beurteilungsspielraum zu, den es unter Beachtung des Ausnahmecharakters der vereinfachten Zulassung pflichtgemäss, insbesondere in verhältnismässiger, rechtsgleicher und willkürfreier Weise zu füllen hat.

3.6 Für die sogenannten Generika, die sich auf die Zulassung eines Originalpräparates abstützen, hat das Institut allgemeine Regeln entwickelt, welche die einzelfallweise Konkretisierung der Zulassungsanforderungen erleichtern sollen (vgl. zum Begriff der Generika den Entscheid der REKO HM vom 19. Oktober 2006 i.S. X. GmbH [HM 06.165], E. 3.2.2; GERHARD SCHMID/FELIX UHLMANN, in: Basler Kommentar, N. 4 zu Art. 14 HMG). Diese Regeln hat es in der Anleitung vom 3. Dezember 2002 zum Einreichen von Zulassungsgesuchen für Arzneimittel der Humanmedizin mit bekannten Wirkstoffen (*im Folgenden:* Generika-Anleitung; Swissmedic-Journal 12/ 2002) publiziert, die sinngemäss auch bei der vereinfachten Zulassung anderer Präparate mit bekanntem Wirkstoff beigezogen werden können.

Diese Anleitung stellt keinen Rechtssatz dar, sondern ist als Verwaltungsverordnung zu qualifizieren, die als interne, an Verwaltungsbehörden gerichtete Dienstanweisung keine unmittelbaren Rechte und Pflichten der Bürger entstehen lässt (vgl. den Entscheid der REKO HM vom 21. April 2006 i.S. X. AG [HM 05.120] E. 3.2). Praxisgemäss kann solchen Verwaltungsverordnungen insofern eine gewisse Bedeutung zukommen, als sie als Auslegungshilfen herangezogen werden können (vgl. etwa RENÉ RHINOW/HEINRICH KOLLER/CHRISTINA KISS, Öffentliches Prozessrecht und Justizverfassungsrecht des Bundes, Basel und Frankfurt am Main 1996, Rz. 1038).

Im Zusammenhang mit dem Nachweis der hoch stehenden Qualität, relativen Sicherheit und ausreichenden Wirksamkeit von Arzneimitteln sind allgemein anerkannte internationale Richtlinien und Normen zu berücksichtigen – selbst dann, wenn diese in der Schweiz nicht unmittelbar anwendbar sind (vgl. etwa VPB 68.31 E. 3.3). So sind nach ständiger Praxis des Instituts insbesondere die einschlägigen Richtlinien der EU (insb. die CPMP-Richtlinie) und internationaler Organisationen (insb. der *International Conference on Harmonisation* [ICH-Guidelines]) sowie von Fachverbänden zu beachten, die – wenn sie allgemein anerkannt und neueren Datums sind – den aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik widerspiegeln. Derartige Richtlinien stellen auch die von der *Global Initiative for Asthma* (GINA, initiiert vom amerikanischen *National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health*, und der Weltgesundheitsorganisation [WHO]) herausgegebenen Guidelines dar, auf die sich das Institut im vorliegenden Verfahren stützte (GINA, *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*, 2005 [vgl. Vernehmlassungsbeilagen 1 bis 3];

Fassung 2006: http://www.ginasthma.com/Guidelineitem.asp??l1=2&l2=1&intId=60.)

Sowohl die Verwaltungsverordnungen des Instituts als auch die allgemein anerkannten internationalen Richtlinien dienen der Gewährleistung einer einheitlichen, verhältnismässigen Verwaltungspraxis und der Sicherstellung der willkürfreien und rechtsgleichen Behandlung der Gesuchstellerinnen (vgl. etwa den Entscheid der REKO HM vom 11. Juli 2006 i.S. S. AG [HM 05.136], E. 4.3.1). Diese teilweise sehr detaillierten, hoch wissenschaftlichen bzw. technischen Regeln erleichtern es dem Institut, die ihm zustehenden Beurteilungsspielräume bei der Ermessensausübung und der Auslegung unbestimmter Rechtsbegriffe pflichtgemäss zu füllen.

4. Bei dem im vorliegenden Fall zu beurteilenden Arzneimittel A._____, Pulverinhalator, handelt es sich um ein generisches inhalatives Kortikosteroidpräparat, das den bekannten Wirkstoff B._____ enthält und das bei obstruktiven Atemwegserkrankungen wie Asthma bronchiale sowie chronisch obstruktiven Bronchitiden eingesetzt wird, bei denen eine Erhaltungstherapie mit Glukokortikoiden angezeigt ist.

Zu prüfen ist im Folgenden, ob es der Beschwerdeführerin gelungen ist, mit den eingereichten Unterlagen zu belegen, dass ihr Präparat die gesetzlichen Zulassungsanforderungen erfüllt. Dabei wird zu Recht nicht bestritten, dass die Vorschriften über das vereinfachte Zulassungsverfahren gemäss VAZV einzuhalten sind.

Umstritten ist dagegen in erster Linie, welche Voraussetzungen an den Nachweis der therapeutische Äquivalenz zu stellen sind. Die Beschwerdeführerin stellt in Abrede, dass mittels vergleichender klinischer Untersuchungen die Non-Inferiorität des zu beurteilenden Arzneimittels gegenüber dem Referenzpräparat (P._____ aus Finnland) für alle Devices, Dosisstärken und Asthma-Schweregrade bzw. Patientengruppen *separat* – und nicht nur durch Extrapolationen – nachgewiesen werden muss.

4.1 Zu Recht weist das Institut darauf hin, dass bei der Bestimmung der im Rahmen des Äquivalenznachweises erforderlichen Untersuchungen die Besonderheiten des zu beurteilenden Präparates bzw. von bestimmten Präparategruppen zu beachten sind. Wie es nachvollziehbar und überzeugend ausführt, müssen bei inhalativen Glukokortikosteroiden Wirksamkeit und Sicherheit – insbesondere betreffend die Vermeidung schwerer Exazerbationen – in der Indikation Asthma detailliert belegt sein, und es ist zu fordern, dass ein neues oder generisches inhalatives Kortikosteroidpräparat aus Sicherheitsgründen gegenüber bisher zugelassenen Präparaten keine relevanten Nachteile aufweist. Es muss ausreichend abgeklärt und sichergestellt sein, dass das Risiko von Unterdosierungen, welche mit lebensbedrohlichen Exazerbationen einhergehen können, bei jedem zugelassenen Asthmapräparat soweit als möglich ausgeschlossen wird. Wie das Institut zutreffend ausführt, setzt dies voraus, dass der Wirkstoff bei Anwendung am Patienten in den für die Wirksamkeit und Sicherheit entscheidenden Geweben in der gleichen Weise verfügbar ist, wie bei einem

bereits zugelassenen Arzneimittel mit dem selben Wirkstoff (pharmakokinetische Äquivalenz). Unbestrittenermassen ist dieser Nachweis bei topisch wirksamen Präparaten relativ schwierig zu erbringen. Wie das Institut mit Hinweis auf die Erkenntnisse der GINA zu Recht betont, hängt die Bioverfügbarkeit von Glukokortikosteroiden bei der Behandlung von Asthma stark von der gewählten Applikationsart (z.B. Tröpfchengrösse beim Inhalieren), aber auch von individuellen physiologischen Besonderheiten der Patienten und weiteren Faktoren ab, so dass – wie im *Consensus Statement* der *Consensus Conference on Aerosols and Delivery Devices* aus dem Jahre 2000 festgehalten wird (Respiratory Care, Vol. 45, S. 589 ff.; Vernehmlassungsbeilage 4) – die Wirksamkeit in klinischen Studien nachzuweisen ist.

Nach ständiger Praxis des Instituts muss daher bei derartigen Arzneimitteln die Non-Inferiorität bei allen Dosierungen und für alle relevanten Patientengruppen einwandfrei klinisch nachgewiesen werden und darf nicht auf Extrapolationen und Annahmen beruhen. Diese Praxis ist nicht zu beanstanden, kann doch nur auf diese Weise sichergestellt werden, dass das zuzulassende Präparat gegenüber dem Referenzpräparat – bei dem Wirksamkeit und Sicherheit ausreichend belegt sind – nicht minderwertig ist, dass also die Wirksamkeit nicht in relevanter Weise herabgesetzt ist, und sich keine neuen Sicherheitsrisiken ergeben (vgl. E. 3.3 hiervor). Sie entspricht den Erkenntnissen der GINA und der Consensus Conference on Aerosols and Delivery Devices und widerspiegelt damit den aktuellen Stand der Wissenschaft.

4.2 Die Beschwerdeführerin macht allerdings geltend, die einschlägige CPMP-Richtlinie verlange nicht, dass die Wirksamkeit von generischen inhalativen Kortikosteroidpräparaten bei der Behandlung von Asthma anhand von klinischen Studien erbracht wird, in welchen separat alle Patientengruppen und Schweregrade der Erkrankung untersucht werden.

Die CPMP-Richtlinie fordert: "*... clinical studies should be performed in relevant patient groups and severity stages to show that the product is effecitve and can be used safely*". Der Beschwerdeführerin ist insofern beizustimmen, als sie darauf hinweist, dass mit dieser Anweisung nicht ausdrücklich separate klinische Untersuchungen von *allen* Patientengruppen und Asthma-Schweregraden verlangt werden. Die CPMP-Richtlinie gibt aber nicht vor, *wieviele* separate Untersuchungen erforderlich sind; sie verlangt einzig Studien in den *relevanten* Gruppen und Schweregraden. Es ist nicht zu beanstanden, wenn das Institut im vorliegenden Verfahren – in welchem die Applikationsart und individuelle Besonderheiten der Patienten von grosser Bedeutung sind – für all jene Patientengruppen und Asthma-Schweregrade separate klinische Studien bzw. Studienauswertungen verlangt, die für die Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit relevant sein können.

4.3 In den von der Beschwerdeführerin eingereichten klinischen Studien (Nrn. 1852001, 1852002 und 1852003) wurde das zu beurteilenden Präparat

zwar in verschiedenen relevanten Patientenpopulationen (Erwachsene und Kinder) mit unterschiedlichen Asthma-Schweregraden (leicht bis schwer) angewandt. In den Studien wurden aber unbestrittenermassen nicht alle relevanten Schweregrade bei allen relevanten Patientengruppen separat klinisch untersucht und ausgewertet, so dass diese Unterlagen nicht geeignet sind, den Nachweis der Non-Inferiorität bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit ausreichend zu erbringen.

Allein schon aus diesem Grunde hat das Institut das Zulassungsgesuch für das zu beurteilende Präparat zu Recht abgewiesen.

4.4 Die Beschwerdeführerin macht geltend, das fragliche Arzneimittel sei gestützt auf die gleiche Dokumentation zur therapeutischen Äquivalenz in mehreren Staaten der EU zugelassen worden. Das Vorgehen des Instituts widerspreche der Praxis der Heilmittelbehörden in der EU und verletze Art. 13 HMG.

Art. 13 HMG schreibt vor, dass dann, wenn ein Arzneimittel bereits in einem anderen Land mit vergleichbarer Arzneimittelkontrolle zugelassen ist, die Ergebnisse der dafür durchgeführten Prüfungen berücksichtigt werden müssen. Nach ständiger Praxis sind ausländische Zulassungen und die in ausländischen Verfahren akzeptierten Prüfungen im schweizerischen Zulassungsverfahren im Sinne von Indizien zu würdigen. Dies bedeutet jedoch nicht, dass die schweizerischen Heilmittelbehörden bei ihrer Beurteilung an die Entscheide ausländischer Behörden gebunden wären. Vielmehr entscheiden das Institut und das Bundesverwaltungsgericht aufgrund der schweizerischen Zulassungsvorschriften autonom (vgl. Urteil des Bundesgerichts 2A.200/2003 vom 18. August 2003 E. 3; VPB 67.31 E. 9h; Botschaft HMG S. 48).

Angesichts der Mangelhaftigkeit der Zulassungsunterlagen kommt der Zulassung des zu beurteilenden Präparates in EU-Ländern nur geringe Bedeutung zu. Wie das Institut zu Recht festhält, findet sich im *Assessment Report Mutual Recognition Procedure* der deutschen Heilmittelbehörde (europäische Referenzbehörde, vgl. Beschwerdebeilage 5) keine Erklärung dafür, weshalb das Präparat ohne Vorlage separater klinischer Studien bzw. Studienergebnisse für alle relevanten Asthma-Schweregrade bei allen relevanten Patientengruppen zugelassen worden ist. Für die Beantwortung der im vorliegenden Verfahren entscheidenden Frage nach der Notwendigkeit der Vorlage separater Untersuchungen lässt sich daher aus der Zulassung in EU-Staaten nichts Entscheidendes ableiten.

5. Zusammenfassend ist festzuhalten, dass das Institut die von der Beschwerdeführerin vorgelegten Unterlagen zur therapeutischen Äquivalenz zu Recht als ungenügend beurteilt hat. Der Beschwerdeführerin ist es nicht gelungen, den ausreichenden Nachweis der Wirksamkeit und relativen Sicherheit des zu beurteilenden Arzneimittels zu erbringen. Die Beschwerde ist daher bereits aus diesem Grunde vollumfänglich abzuweisen.

Unter diesen Umständen erübrigt es sich, auf die weiteren Beanstandun-

gen des Instituts (insb. keine separaten klinischen Studien mit allen Dosierungen und keine Dokumentierung der *Assay Sensitivity*) näher einzugehen.

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

6.1 Als unterliegende Partei hat die Beschwerdeführerin die Verfahrenskosten zu tragen (Art. 63 Abs. 1 VwVG). Diese setzen sich zusammen aus der Gerichtsgebühr und den Auslagen, und werden unter Berücksichtigung des Umfanges und der Schwierigkeit der Streitsache im vorliegenden Verfahren auf pauschal Fr. 3'500.-- festgesetzt (Art. 63 Abs. 4bis VwVG und Art. 1 ff. des Reglements vom 11. Dezember 2006 über die Kosten und Entschädigungen vor dem Bundesverwaltungsgericht [VGKE, SR 173.320.2]). Sie sind mit dem bereits geleisteten Verfahrenskostenvorschuss in gleicher Höhe zu verrechnen.

6.2 Entsprechend dem Ausgang des Verfahrens ist keine Parteientschädigung zuzusprechen (Art. 64 Abs. 1 VwVG e contrario).

Demnach erkennt das Bundesverwaltungsgericht:

1. Die Beschwerde wird abgewiesen.
2. Die Verfahrenskosten werden auf insgesamt Fr. 3'500.-- festgelegt, der Beschwerdeführerin zur Bezahlung auferlegt und mit dem bereits geleisteten Verfahrenskostenvorschuss in gleicher Höhe verrechnet.
3. Es wird keine Parteientschädigung zugesprochen.
4. Dieses Urteil wird eröffnet:
   - der Beschwerdeführerin (als Gerichtsurkunde)
   - der Vorinstanz (Ref-Nr. 100-2006-382/brs/lun, als Gerichtsurkunde)
   - dem Eidgenössischen Departement des Innern (als Gerichtsurkunde)

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 hat die Begehren, deren Begründung mit Angabe der Beweismittel und die Unterschrift zu enthalten. Der angefochtene Entscheid und die Beweismittel sind, soweit sie der Beschwerdeführer in Händen hat, beizulegen (vgl. Art. 42 BGG).

Versand am: 29. Juni 2007