Tribunale federale
Tribunal federal

{T 0/2}
2A.287/2006 /bru

Urteil vom 22. Dezember 2006
II. öffentlich-rechtliche Abteilung

Besetzung
Bundesrichter Merkli, Präsident,
Bundesrichter Hungerbühler, Wurzburger, Müller,
Bundesrichterin Yersin,
Gerichtsschreiber Merz.

Parteien
X._____ AG,
Beschwerdeführerin, vertreten durch Fürsprecherin Ursula Eggenberger Stöckli,

gegen

Schweizerisches Heilmittelinstitut, Swissmedic,
Eidgenössische Rekurskommission für Heilmittel, p.A. Bundesverwaltungsgericht,

Gegenstand
Arzneimittel Y._____, Widerruf der Zulassung,

Verwaltungsgerichtsbeschwerde gegen das Urteil der Eidgenössischen Rekurskommission für Heilmittel vom 20. April 2006.

Sachverhalt:
A.
Die X._____ AG vertreibt das Arzneimittel Y._____. Dieses wurde am 17. Dezember 1998 bei der Interkantonalen Kontrollstelle für Heilmittel (IKS) als Generikum des Originalpräparates Z._____, das am 20. April 1984 zugelassen worden war, registriert. Es handelt sich um ein Anorektikum, das den Wirkstoff Phenylpropanolamin hydrochloridum (PPA) enthält. Das Präparat wird als Appetitzügler bei Übergewicht (Adipositas) eingesetzt. Für das Präparat wird dabei folgende Indikation beansprucht: "Zur unterstützenden Behandlung von ernährungsbedingtem Übergewicht zusammen mit einer kalorienreduzierten Diät bei Patienten mit einem 'Body-Mass-Index' (BMI) von mindestens 30 kg/m2, die auf geeignete gewichtsreduzierende Massnahmen allein ungenügend angesprochen haben."
B.
Am 17. November 2000 teilte die IKS der X._____ AG mit, die amerikanische Heilmittelbehörde plane, PPA-haltige Arzneimittel vom Markt zu nehmen, da aufgrund neuer Studien ein erhöhtes Risiko intrakranieller Blutungen bestehe. Weiter informierte sie darüber, dass die Durchführung eines Gruppenrevisionsverfahrens vorgesehen sei. Dieses eröffnete sie am 7. November 2001. Sie forderte die betroffenen Unternehmen, darunter die X._____ AG, auf, bis zum 30. Juni 2002 eine aufdatierte Dokumentation vorzulegen, welche den Langzeitnutzen und die Sicherheit der Präparate belegt. Ab dem Jahre 2002 führte das Schweizerische Heilmittelinstitut, Swissmedic (im Folgenden: das Institut), in Rechtsnachfolge der IKS das Gruppenrevisionsverfahren weiter.

Mit Schreiben vom 1. Juli 2002 nahm die X._____ AG zur Eröffnung des Gruppenrevisionsverfahrens Stellung; die Begründung für dieses Verfahren stehe "auf nicht sehr wissenschaftlichen Grundlagen". Am 10. Februar 2003 erstattete ein vom Institut beauftragter externer Experte diesem ein Kurzgutachten betreffend die

Kriterien zur Beurteilung der Wirksamkeit von Anorektika bei der Behandlung von Adipositas. Das Medicine Expert Committee (MEC) begutachtete anschliessend sämtliche von der Gruppenrevision betroffenen Arzneimittel und stellte dem Institut den Antrag, die Registrierung des Präparates der X._____ AG zu löschen. Hierauf gestützt teilte das Institut der X._____ AG mit Vorbescheid vom 27. Mai 2003 mit, sie beabsichtige, die Registrierung des Arzneimittels zu widerrufen. Auf einen Briefwechsel zwischen der X._____ AG und dem Institut hin beurteilte das MEC am 18. Mai 2004 das Präparat erneut und hielt an seinem ursprünglichen Antrag fest.
C.
Zwischenzeitlich hatte das Institut mit Verfügung vom 19. Dezember 2003 - wegen Ablaufs der IKS-Registrierung am 31. Dezember 2003 - eine provisorische Zulassung des Präparats erteilt unter dem Vorbehalt des Ergebnisses der laufenden Gruppenrevision.

Am 5. August 2004 äusserte das Institut in einem zweiten Vorbescheid gegenüber der X._____ AG seine Absicht, die Zulassung zu widerrufen. In ihrer Stellungnahme vom 6. September 2004 machte die X._____ AG unter anderem geltend, sie wisse nicht, was das Institut unter einem Langzeitnutzen verstehe und welche Unterlagen einzureichen seien.

Am 7. Januar 2005 verfügte das Institut den sofortigen Widerruf der (provisorischen) Zulassung des Präparates. Hiergegen erhob die X._____ AG Beschwerde bei der Eidgenössischen Rekurskommission für Heilmittel (im Folgenden: Rekurskommission). Diese wies die Beschwerde mit Urteil vom 20. April 2006 ab. Sie präzisierte die angefochtene Verfügung des Instituts dahin, dass der Widerruf der Zulassung des Arzneimittels Y._____ per Eintritt der Rechtskraft ihres Urteils erfolge und das Präparat ab diesem Zeitpunkt nicht mehr in Verkehr gebracht und abgegeben werden dürfe.
D.
Die X._____ AG hat am 22. Mai 2006 beim Bundesgericht Verwaltungsgerichtsbeschwerde eingereicht. Sie beantragt, das Urteil der Rekurskommission aufzuheben.
E.
Die Rekurskommission schliesst auf Abweisung der Beschwerde. Den gleichen Antrag stellt das Institut mit Vernehmlassung vom 11. August 2006.

Das Bundesgericht zieht in Erwägung:
1.
Mit der hier zulässigen 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). Ausgeschlossen ist die Rüge, der angefochtene Entscheid sei unangemessen (Art. 104 lit. c OG).
2.
2.1 Wer mit Heilmitteln umgeht, muss gemäss Art. 3 des Bundesgesetzes vom 15. Dezember 2000 über Arzneimittel und Medizinprodukte (Heilmittelgesetz, HMG; SR 812.21) alle Massnahmen treffen, die nach dem Stand von Wissenschaft und Technik erforderlich sind, damit die Gesundheit von Mensch und Tier nicht gefährdet wird. Von hier nicht zutreffenden Ausnahmen (vgl. Art. 9 Abs. 2 HMG) abgesehen, dürfen verwendungsfertige Arzneimittel nur in Verkehr gebracht werden, wenn sie vom Institut zugelassen sind (Art. 9 Abs. 1 HMG).
2.2 Diese Zulassung setzt gemäss Art. 10 Abs. 1 lit. a HMG insbesondere den Nachweis voraus, dass das Arzneimittel qualitativ hochstehend, sicher und wirksam ist. Im Gesuch um Zulassung müssen deshalb unter anderem Angaben über die Herstellungsmethode, die Zusammensetzung, die Qualität und die Haltbarkeit des Arzneimittels, über seine Heilwirkungen und die unerwünschten Wirkungen, über die Ergebnisse der physikalischen, chemischen, galenischen, biologischen oder mikrobiologischen, pharmakologischen und toxikologischen Prüfungen sowie über die Ergebnisse der klinischen Prüfungen gemacht und belegt werden (vgl. Art. 11 Abs. 1 HMG; Art. 2 ff. der Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts vom 9. November 2001 über die Anforderungen an die Zulassung von Arzneimitteln [AMZV; SR 812.212.22]). Die Dokumentation über die klinischen Prüfungen muss insbesondere die therapeutische Wirkung, die klinische Verträglichkeit,

den Wirkungscharakter sowie die unerwünschten Arzneimittelwirkungen belegen (Art. 5 Abs. 1 lit. b AMZV).
2.3 Für bestimmte Kategorien von Arzneimitteln sieht das Institut gemäss Art. 14 HMG ein vereinfachtes Zulassungsverfahren vor, wenn das mit den Anforderungen an Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit vereinbar ist (vgl. die Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts vom 9. November 2001 über die vereinfachte Zulassung und Meldepflicht von Arzneimitteln [VAZV; SR 812.212.23]).
2.4 Sind die gesetzlichen Voraussetzungen erfüllt, so verfügt das Institut gemäss Art. 16 HMG die Zulassung des Arzneimittels, wobei es diese unter Auflagen und Bedingungen gewähren kann (Abs. 1). Die Zulassung gilt für fünf Jahre, kann aber vom Institut während dieser Zeitspanne widerrufen oder veränderten Verhältnissen angepasst werden (Abs. 2). Nach Ablauf der Frist wird die Zulassung auf Gesuch hin erneuert, wenn die gesetzlichen Voraussetzungen weiterhin erfüllt sind (Abs. 4). Gemäss Art. 16 Abs. 3 HMG und Art. 13 der Arzneimittelverordnung vom 17. Oktober 2001 (VAM; SR 812.212.21) kann das Institut die Arzneimittel gruppenweise periodisch überprüfen, wobei die Zulassungsinhaber die für die Überprüfung notwendigen Angaben und Unterlagen beizubringen haben; hierfür ist ihnen eine angemessene Frist anzusetzen.
2.5 Ist der Qualitätsnachweis nicht erbracht, so erfüllt das betreffende Arzneimittel die Zulassungsvoraussetzungen nicht und darf nicht vertrieben werden; handelt es sich um ein bereits zugelassenes Präparat, so ist die Zulassung zu widerrufen. Diese Massnahme findet in Art. 16 Abs. 2 und 3 HMG in Verbindung mit Art. 66 Abs. 2 lit. b HMG und Art. 9 Abs. 3 VAM eine ausdrückliche gesetzliche Grundlage (Urteil 2A.16/2005 vom 4. August 2005, E. 2 Ingress und 2.4). Sie dient überdies dem Gesundheitsschutz und liegt somit im öffentlichen Interesse (vgl. Art. 1 Abs. 1 HMG).
3.
3.1 Die Beschwerdeführerin bestreitet, dass es erlaubt sei, für ein "bereits zugelassenes Generikum eine neue klinische Studie zu seiner Wirksamkeit zu verlangen und [...]die Zulassung ohne geänderte Verhältnisse zu widerrufen". Sie ist der Ansicht, es seien keine geänderten Verhältnisse gegeben, welche die Forderung der Behörden nach neuen Nachweisen sowie den Widerruf der Zulassung rechtfertigten. Dass Wirksamkeitsnachweise schon länger zurücklägen, begründe nicht bereits veränderte Verhältnisse im Sinne von Art. 16 Abs. 2 Satz 2 HMG. Blosse wissenschaftliche Erkenntnisse wie ein neuer Konsens über die Behandlungsstrategie von Adipositas hätten keinen Einfluss auf die Eigenschaften und die Wirksamkeit eines Wirkstoffes. Im Grunde sei hier nur dieser Konsens heute neu.
3.2 Beim Widerruf der Zulassung nach Art. 16 Abs. 2 Satz 2 HMG wird auf veränderte Verhältnisse abgestellt. In Bezug auf die gruppenweise Überprüfung von Arzneimitteln nach Art. 16 Abs. 3 HMG, die - wie gesehen - ebenfalls zum Widerruf einer Zulassung führen kann, wird in der Botschaft zum Heilmittelgesetz von "in der Zwischenzeit neu gewonnenen Erkenntnissen" ausgegangen (BBl 1999 S. 3504). Wie die Rekurskommission insoweit zutreffend festgehalten hat, haben die Behörden im Verfahren der Überprüfung bereits zugelassener Arzneimittel demnach zu belegen, dass eine Neubeurteilung der Sicherheit oder Wirksamkeit bzw. des Nutzen-Risiko-Verhältnisses angezeigt ist (vgl. zu diesem Verhältnis BBl 1999 S. 3497 zu Art. 10 Abs. 1 lit. a). Sind die Behörden dem nachgekommen, so obliegt der Nachweis der Einhaltung der (geänderten und damit in der Regel verschärften) Zulassungsvoraussetzungen dem Zulassungsinhaber (ebenso Felix Uhlmann, Der Risikobegriff im schweizerischen und europäischen Heilmittelrecht, in: Thomas Sutter-Somm et al. [Hrsg.], Risiko und Recht, Festgabe zum Schweizerischen Juristentag 2004, S. 528).
3.3
3.3.1 Ob der Umstand, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des (Original-)Präparates letztmals vor mehr als zwanzig Jahren umfassend geprüft wurde, bereits für sich alleine genügt, um eine neue Dokumentation für das Präparat zu verlangen, kann offen gelassen werden. Die Rekurskommission hat dies bejaht. Es würde sich insoweit die (grundsätzliche) Frage stellen, ab welchem Zeitpunkt eine solche Neubeurteilung angezeigt und ob bzw. inwiefern hierbei zwischen verschiedenartigen Arzneimitteln zu unterscheiden wäre.
3.3.2 Die Vorinstanzen haben aber richtig bemerkt, dass seit der letzten Überprüfung der Sicherheit in den Jahren 1998/1999 die Studie Walter N. Kernan et al. im Jahre 2000 (im New England Journal of Medicine, Vol. 343, Nr. 25, S. 1826 ff.) publiziert wurde. Laut dieser Studie ist nicht auszuschliessen, dass der Wirkstoff (PPA), der im beanstandeten Präparat der Beschwerdeführerin enthalten ist, bei Frauen ein erhöhtes Hirnblutungsrisiko bewirkt. Das war bisher nicht berücksichtigt worden. Dieser Umstand hat in den USA in der Folge zum Widerruf der Zulassung PPA-haltiger Präparate geführt. Demnach ist eine Neubeurteilung der Sicherheit notwendig geworden. Richtigerweise ist damit auch eine neue Nutzen-Risiko-Abwägung angezeigt.
Der Versuch der Beschwerdeführerin, das erwähnte Risiko herunterzuspielen, ist untauglich. Wie ausgeführt,

muss derjenige, der um die Zulassung eines Arzneimittels ersucht, belegen, dass dieses qualitativ hochstehend, sicher und wirksam ist (Art. 10 Abs. 1 lit. a HMG). Gewiss gibt es keine absolute Sicherheit (BBl 1999 S. 3497 zu Art. 10 Abs. 1 lit. a). Allerdings fehlt es an der Sicherheit auch nicht erst dann, wenn eine konkrete Gefährdung der Benutzer in Frage steht (Peter Mosimann/Markus Schott, in Thomas Eichenberger/Urs Jaisli/Paul Richli [Hrsg.], Basler Kommentar zum Heilmittelgesetz, 2006 [im Folgenden: Basler Kommentar], N. 8 zu Art. 10 HMG). Sicherheit ist ein relativer Begriff. Sie muss in Relation zum Nutzen gesetzt werden. Der potenzielle Nutzen eines Präparates muss sein potenzielles Risiko übertreffen. Ergibt sich insoweit ein negatives Nutzen-Risiko-Verhältnis, darf das Mittel nicht (mehr) in Verkehr gebracht werden (BBl 1999 S. 3497 zu Art. 10 Abs. 1 lit. a).
3.3.3 Die Beschwerdeführerin räumt sodann selber ein, dass heute ein neuer Konsens zur Behandlungsstrategie für Adipositas besteht. Die Beteiligten sind sich zwar auch einig, dass dieser Konsens die bereits festgestellten pharmakologischen Eigenschaften des Präparates der Beschwerdeführerin als solche nicht modifiziert. Wie die Vorinstanzen aber richtig festgehalten haben, heisst Letzteres nicht, dass sich die Verhältnisse nicht im Sinne von Art. 16 Abs. 2 Satz 2 HMG verändert haben. Die Anforderungen an die Sorgfaltspflicht (Art. 3 HMG) und damit auch für die Beurteilung der Zulässigkeit eines Präparates können einem Wandel unterzogen sein. Sie ergeben sich nämlich aus dem aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik und nicht etwa nur aus dem Stand im Zeitpunkt der erstmaligen Zulassung des Referenzpräparates (BBl 1999 S. 3487 zu Art. 3; Urs Jaisli, in Basler Kommentar, N. 42 zu Art. 3 HMG). Nur dadurch wird der Schutz der Gesundheit als oberstes Ziel des Heilmittelgesetzes (vgl. Art. 1 Abs. 1 HMG) bestmöglich gewährleistet.
3.3.4 Wohl kann bei einer kurzzeitigen Behandlung mit dem streitigen Präparat im Vergleich zu Placebo-Produkten ein leicht grösserer Gewichtsverlust erzielt werden. Die Einnahme des Präparats ist hierbei (aus Sicherheitsgründen) auf acht Wochen beschränkt. Die Langzeiteinnahme sowie die repetitive Behandlung sind hingegen weder von der Wirksamkeit noch von der Sicherheit her dokumentiert, weswegen sie schon bisher nicht zugelassen sind.

3.3.5 Gemäss den neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen ist der mit dem Präparat kurzzeitig erreichte Gewichtsverlust allein indes nicht genügend, um ein günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis zu begründen. Dieser Gewichtsverlust ist nur dann medizinisch relevant, wenn er im Rahmen einer umfassenden Behandlung, welche Ernährungs-, Verhaltens- und Bewegungstherapie sowie therapeutische Betreuung beinhaltet, zu einer Verbesserung der Langzeitresultate führt. Die Wirksamkeit ist demnach nur dann genügend, wenn die Behandlung von ernährungsbedingtem Übergewicht in einer Weise unterstützt wird, die auf längere Sicht bessere Resultate erwarten lässt als bei einem Verzicht auf den Einsatz des Präparates. Therapieziel ist die Gewichtsabnahme mit anschliessender Gewichtsstabilisierung über zumindest einen längeren Zeitraum. Neben der langfristigen Senkung des Körpergewichts sollen dabei die adipositasbedingte Morbidität und Mortalität verringert und die Lebensqualität gesteigert werden. Das bedeutet vor allem, dass die mit Übergewicht zusammenhängenden Risikofaktoren - Krankheiten (z.B. kardiovaskuläre Probleme, Gelenkschäden), Arbeitsunfähigkeit und vorzeitige Pensionierung - reduziert werden (vgl. H. Hauner et al., Deutsche Adipositas-
Gesellschaft, Deutsche Diabetes-Gesellschaft und Deutsche Gesellschaft für Ernährung [Hrsg.], Evidenzbasierte Leitlinie, Prävention und Therapie der Adipositas, in der Version 2004 Ziff. 5.2 und 5.4, in der Version 2006 Ziff. 6.2 und 6.4).

Das leuchtet ein, da es wenig Sinn macht, ein wegen der Nebenwirkungen risikoträchtiges Mittel einzusetzen, wenn der alte, zu behandelnde Zustand relativ kurz nach Absetzen der medikamentösen Therapie wieder erreicht wird. Dadurch werden die mit der Behandlung verfolgten gesundheitlichen Ziele (vor allem Reduzierung der adipositasbedingten Morbidität und Mortalität) verfehlt.
3.3.6 Aufgrund des erwähnten Paradigmenwechsels durften die Vorinstanzen von der Beschwerdeführerin den Nachweis verlangen, dass ohne die Behandlung mit ihrem Präparat längerfristig schlechtere Behandlungsergebnisse erzielt werden. Die Beschwerdeführerin muss also belegen, dass der Einsatz des Präparates dazu führt, dass die Patienten erfolgreicher behandelt werden können. Sie hat zu zeigen, dass die kurzzeitige pharmakologische Wirkung, die zu einer Gewichtsreduzierung führte, längerfristige positive Auswirkungen hat. Das kann auch im Rahmen einer weiter dauernden umfassenden Therapie (Betreuung, Ernährungs-, Verhaltens- und Bewegungstherapie) sein. Die Vorinstanzen forderten insoweit, dass die Behandlung mit dem Anorektikum zumindest auch noch nach einem Jahr zu einer verminderten "Drop-out-Rate" und einer erhöhten Haltequote

führt.
3.3.7 Nach dem Gesagten war eine entsprechende Neubeurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit, unter anderem mit Blick auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis angezeigt. Somit hatte die Beschwerdeführerin die dazu notwendigen Nachweise beizubringen. An deren Umfang und Qualität sind die selben Anforderungen zu stellen wie im Verfahren der Neuzulassung, kann doch zum Schutze der öffentlichen Gesundheit nicht in Kauf genommen werden, dass ein Arzneimittel (weiterhin) in Verkehr gebracht wird, dessen Sicherheit oder Wirksamkeit - trotz berechtigter Zweifel - nicht nachgewiesen ist. Die Beschwerdeführerin hat diesen Nachweis unstreitig nicht erbracht. Entgegen ihrer Ansicht sind entsprechende Nachweise möglich, selbst wenn das Therapieergebnis nicht nur von der Einnahme des Präparats während einigen Wochen abhängt, sondern auch von weiteren Begleitmassnahmen. Im Übrigen ist schon von seiner Indikation her das Präparat nur unterstützend etwa zusammen mit einer Diät einzusetzen.
3.4 Die Beschwerdeführerin ist der Ansicht, bei ihrem Produkt sei als Generikum genügend, dass sie die Bioäquivalenz mit dem von der IKS registrierten Originalpräparat nachgewiesen habe. Sie verweist dazu auf Art. 14 Abs. 1 lit. a HMG in Verbindung mit Art. 6 VAZV. Dieser Nachweis sei ihr gelungen, da ihr Produkt seinerzeit von der IKS entsprechend registriert worden sei. Die Behörden dürften daher von ihr nicht nachträglich eine klinische Studie zur Wirksamkeit verlangen.
3.4.1 Wie erwähnt (E. 2.3 hiervor), kann das Institut für bestimmte Kategorien von Arzneimitteln gemäss Art. 14 HMG ein vereinfachtes Zulassungsverfahren vorsehen. Als unter eine solche Kategorie fallend wurde das Präparat der Beschwerdeführerin bei seiner ersten Registrierung behandelt; es wurde als Arzneimittel "mit bekannten Wirkstoffen" angesehen (vgl. Art. 14 Abs. 1 lit. a HMG), d.h. als Arzneimittel, dessen Wirkstoff in einem vom Institut bereits zugelassenen Arzneimittel enthalten ist (Legaldefinition in Art. 4 Abs. 1 VAZV).
3.4.2 Damit ist dieses Arzneimittel jedoch nicht von den periodischen Überprüfungen nach Art. 16 Abs. 3 ANAG ausgenommen. Dafür sprechen nicht nur der Wortlaut dieser Bestimmung ("die zugelassenen Arzneimittel") sowie die Systematik des Gesetzes, sondern auch Sinn und Zweck der Bestimmung. Ein Präparat kann nicht deshalb, weil es einmal als Generikum im vereinfachten Verfahren zugelassen worden ist, von der für Arzneimittel vorgesehenen laufenden Überwachung der Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit ausgeschlossen sein. Ansonsten würde der Forderung nach der Berücksichtigung des aktuellen Standes von Technik und Wissenschaft zum Schutze der Gesundheit (vgl. Art. 3 HMG und E. 3.3.3 hiervor) bei Generika nicht Genüge getan.
3.4.3 Zwar wurde das Präparat der Beschwerdeführerin zunächst als Generikum zugelassen. Die Beschwerdeführerin kann sich jedoch nicht auf eine dem neusten Stand von Wissenschaft und Technik genügende Dokumentation für das Original- bzw. Referenzpräparat berufen. Die Zulassung des Originalpräparates, auf dessen Wirksamkeits- und Sicherheitsdokumentation sich die Registrierung stützte, ist im Jahre 1999 weggefallen; seither wird es nicht mehr vertrieben. Nach der erstmaligen Registrierung des Originalpräparates im Jahre 1984 fand keine Aktualisierung der klinischen Dokumentation mehr statt. Angesichts der seither veränderten Verhältnisse durfte das Institut nun die Vorlage der Nachweise durch die Beschwerdeführerin verlangen.
3.5 Die Beschwerdeführerin meint schliesslich, das Institut habe die Wirksamkeit des im Präparat enthaltenen Wirkstoffes in seiner Verfügung vom 7. Januar 2005 anerkannt. Das trifft indes nicht zu. Das Institut hat in der Verfügung klar festgehalten, dass die Wirkung des Präparates "klinisch nicht relevant" sei. Im Übrigen hat das Institut die Zulassung nur provisorisch "bis zum Abschluss des ordentlichen Zulassungsverfahrens und unter Vorbehalt des Entscheides der laufenden Gruppenrevision" erteilt, nachdem die IKS-Registrierung zwischenzeitlich (Ende 2003) abgelaufen war. Die Beschwerdeführerin wurde damit nicht der ihr auferlegten Verpflichtung enthoben, die geforderten Nachweise zur Sicherheit und Wirksamkeit des Präparates einzureichen.
3.6 Somit durfte die Zulassung widerrufen werden, da die erlaubterweise geforderten Nachweise nicht erbracht wurden. Bei diesem Entscheid war - entgegen der Ansicht der Beschwerdeführerin - nicht entscheidend, ob möglicherweise inzwischen "besser wirksame" Mittel im Handel angeboten werden (vgl. aber zum Vergleich von Alternativpräparaten Felix Uhlmann, in: Risiko und Recht, a.a.O., S. 528). Der Widerruf erweist sich darüber hinaus als verhältnismässig. Die Beschwerdeführerin hatte genügend Gelegenheit, die erforderlichen Nachweise beizubringen. Im Interesse des Gesundheitsschutzes ist nicht weiter zuzuwarten, bis die Beschwerdeführerin geeignete Studien als Nachweise vorlegt, zumal das Ergebnis dieser Studien auch als ungewiss zu bezeichnen ist. Demzufolge bestehen "zwingende Gründe" (gemäss Botschaft zum Heilmittelgesetz BBl 1999 S. 3504 zu Art. 16 Abs. 2), die den Widerruf der Zulassung unumgänglich machen.
Der von der Beschwerdeführerin zusätzlich angerufenen Wirtschaftsfreiheit (Art. 27 BV) kommt bei der ge-

stützt auf das Heilmittelgesetz zulässigerweise getroffenen Massnahme keine selbständige Bedeutung mehr zu (vgl. Urteile 2A.200/2003 vom 18. August 2003, E. 3; 2A.278/2005 vom 29. November 2005, E. 5.2). Auch der Hinweis der Beschwerdeführerin auf Urteile deutscher Gerichte, die nicht auf das hiesige Präparat bezogen ergangen sind, ist unbehelflich. Zum einen ist die Rechtslage im deutschen Recht nicht völlig identisch mit derjenigen im schweizerischen Recht. Zum anderen rechtfertigen aber auch dort neue Tatsachen und Erkenntnisse, die hier gegeben sind, den Widerruf von Zulassungen.
4.
Nach dem Gesagten ist die Beschwerde abzuweisen. Diesem Ausgang entsprechend hat die Beschwerdeführerin die Kosten des bundesgerichtlichen Verfahrens zu tragen (Art. 153, 153a und 156 OG). Parteientschädigungen werden nicht geschuldet (Art. 159 OG).

Demnach erkennt das Bundesgericht:
1.
Die Verwaltungsgerichtsbeschwerde wird abgewiesen.
2.
Die Gerichtsgebühr von Fr. 6'000.– wird der Beschwerdeführerin auferlegt.
3.
Dieses Urteil wird der Beschwerdeführerin, dem Schweizerischen Heilmittelinstitut und der Eidgenössischen Rekurskommission für Heilmittel schriftlich mitgeteilt.
Lausanne, 22. Dezember 2006
Im Namen der II. öffentlich-rechtlichen Abteilung
des Schweizerischen Bundesgerichts
Der Präsident: Der Gerichtsschreiber: