Tribunale federale
Tribunal federal

{T 0/2}
2A.278/2005 /bie

Urteil vom 29. November 2005
II. Öffentlichrechtliche Abteilung

Besetzung
Bundesrichter Merkli, Präsident,
Bundesrichter Betschart, Müller,
Gerichtsschreiber Küng.

Parteien
X._____ AG, Beschwerdeführerin,
vertreten durch Dr. Alexander Gutmans und
PD Dr. Felix Uhlmann, Advokaten,

gegen

Swissmedic, Schweizerisches Heilmittelinstitut, Beschwerdegegnerin,
Eidgenössische Rekurskommission für Heilmittel, Effingerstrasse 39, 3003 Bern.

Gegenstand
Massnahmen zur Wahrung der Arzneimittelsicherheit, Warnhinweis.

Verwaltungsgerichtsbeschwerde gegen das Urteil der Eidgenössischen Rekurskommission für Heilmittel vom 29. März 2005.

Sachverhalt:
A.
Die X._____ AG, Wallisellen/ZH, ist Inhaberin der Zulassungen für die Arzneimittel A._____ und B._____. Diese Injektionspräparate enthalten den Wirkstoff Menotropin, der aus menschlichem Urin gewonnen wird (sog. humanes Menopausen-Gonadotropin). Die beiden Arzneimittel unterscheiden sich durch einen unterschiedlichen Reinheitsgrad dieses Wirkstoffes. Sie sind zur Stimulation des Follikelwachstums bei Infertilität der Frau indiziert.

Im Rahmen einer Neubeurteilung der Sicherheit von aus menschlichem Urin gewonnenen Arzneimitteln nahm das Schweizerische Heilmittelinstitut Swissmedic (im Folgenden: Swissmedic) - mit Blick auf die mögliche variante Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung durch Übertragung von TSE (Transmissible Spongiform Encephalopathy)-Prionen (bei Rindern BSE [Bovine Spongiform Encephalopathy]) auf den Menschen - eine gruppenweise Überprüfung der Zulassung urinärer Gonadotropin-Präparate vor. Nach Anhörung der X._____ AG sowie weiterer vier betroffener Zulassungsinhaberinnen verfügte die Swissmedic am 15. Dezember 2003, die X._____ AG habe in die Arzneimittel-Fachinformation der Arzneimittel A._____ und B._____ folgende Hinweise aufzunehmen und im Arzneimittel-Kompendium 2005 zu publizieren:
a) Rubrik Zusammensetzung: Angabe des Herkunftslands des Urins; Angabe, dass es sich um humanen Urin handelt.
b) Rubrik Unerwünschte Wirkungen: "Der Wirkstoff dieses Präparates wird aus humanem Urin gewonnen. Daher kann das Risiko der Übertragung von Erregern bekannter und unbekannter Natur nicht völlig ausgeschlossen werden".

Das bereinigte Manuskript der Arzneimittel-Fachinformation ist dem Institut bis zum 28. Februar 2004 zur

Genehmigung vorzulegen.
Bei rekombinanten Präparaten mit gleicher Indikation, die aus gentechnisch veränderten tierischen Zellen hergestellt werden, wurde keine entsprechende Anpassung der Fachinformation verlangt.

Dagegen wandte sich die X._____ AG an die Eidgenössische Rekurskommission für Heilmittel, welche ihre Beschwerde am 29. März 2005 abwies. Die angefochtene Verfügung wurde dahingehend "präzisiert", dass die Publikation 2006 zu erfolgen habe und das bereinigte Manuskript 75 Tage nach Rechtskraft des Urteils vorzulegen sei.
B.
Mit Verwaltungsgerichtsbeschwerde vom 2. Mai 2005 beantragt die X._____ AG dem Bundesgericht, das Urteil der Eidgenössischen Rekurskommission für Heilmittel von 29. März 2005 aufzuheben.

Die Swissmedic und die Eidgenössische Rekurskommission für Heilmittel beantragen, die Beschwerde abzuweisen.

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).
1.3 Da die zusätzliche Arzneimittel-Fachinformation erst nach Eintritt der Rechtskraft des angefochtenen Entscheides vorgelegt werden muss, erübrigte sich eine Anordnung betreffend die ersuchte aufschiebende Wirkung.
1.4 Die von der Swissmedic am 19. Oktober 2005 nach Ablauf der Vernehmlassungsfrist eingereichte Ergänzung ihrer Vernehmlassung ist unbeachtlich.
2.
2.1 Verwendungsfertige Arzneimittel dürfen, abgesehen von hier nicht in Betracht fallenden Ausnahmen, nur in Verkehr gebracht werden, wenn sie von der Swissmedic 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 Arzneimittel-Zulassungsverordnung entsprechen müssen (Art. 2 und Art. 12 ff. AMZV). Der Swissmedic steht bei der Beurteilung der Arzneimittelinformation ein weites Ermessen zu, das pflichtgemäss auszuüben ist.
2.2 Sind die gesetzlichen Voraussetzungen erfüllt, so verfügt die Swissmedic gemäss Art. 16 HMG die Zulassung des Arzneimittels, wobei sie diese unter Auflagen und Bedingungen gewähren kann (Abs. 1). Die Zulassung gilt für fünf Jahre, kann aber von der Swissmedic während dieser Zeitspanne widerrufen oder veränderten Verhältnissen angepasst werden (Abs. 2). Die Swissmedic kann die zugelassenen Arzneimittel unabhängig von der Zulassungsdauer gruppenweise überprüfen und den Zulassungsentscheid nötigenfalls anpassen oder widerrufen (Abs. 3).
3.
3.1 Die Beschwerdeführerin rügt zunächst eine Verletzung ihres Rechts auf Akteneinsicht (Art. 26 VwVG und

Art. 29 Abs. 2 BV). Diese erblickt sie darin, dass ihr wesentliche Verfahrensunterlagen vorenthalten worden bzw. die Akten unvollständig seien.
Sie beruft sich dazu insbesondere auf ein Schreiben des Experten Prof. Adriano Aguzzi vom 5. Juni 2003 an die Swissmedic. Dieses findet sich nicht in den erstinstanzlichen Akten. Die Beschwerdeführerin erfuhr davon, weil der von der Vorinstanz als Gutachter bestellte Prof. Aguzzi in seinem Gutachten vom Dezember 2004 eine Passage aus diesem Schreiben zitierte. Die Swissmedic bezeichnet dieses Schreiben als vertrauliches Dokument, welches ihr im Rahmen eines anderen, eine Drittfirma betreffenden Verfahrens ohne Aufforderung eingereicht worden sei, weshalb es vom Akteneinsichtsrecht nicht erfasst werde. Ob dies zutrifft, kann offen bleiben. Denn die Vorinstanz selber hat am 26. Oktober 2004 das erwähnte Gutachten bzw. einen ergänzenden Expertenbericht in Auftrag gegeben, in welchem der Experte insbesondere Fragen betreffend den Risikovergleich zwischen urinären und rekombinanten Produkten zu beantworten hatte. Bei der Beantwortung dieser Fragen zitierte der Gutachter wörtlich eine Passage aus dem fraglichen Schreiben an die Swissmedic. Dazu konnte die Beschwerdeführerin Stellung nehmen, womit ihrem Anspruch gemäss Art. 28 VwVG Genüge getan war. Sie behauptet denn auch nicht, die Vorinstanz habe im angefochtenen Entscheid in
Verletzung dieser Bestimmung auf ein geheimes Aktenstück abgestellt. Die Gründe für die unterschiedliche Risikobeurteilung der urinären und der rekombinant hergestellten Produkte waren den betroffenen Herstellern im Übrigen bereits anlässlich eines Hearings vom 10. November 2003 erläutert worden. Die Vorinstanz hat damit auch nicht den Sachverhalt unvollständig festgestellt, wenn sie in zulässiger antizipierter Beweiswürdigung darauf verzichtet hat, das fragliche Schreiben - dessen übriger Inhalt offensichtlich auch vom Gutachter als für die sich im vorliegenden Fall stellende Hauptfrage nicht wesentlich erachtet wurde - zu den Akten zu erkennen.
3.2 Die Beschwerdeführerin rügt sodann eine Verletzung ihres Anspruches auf ein unparteiisches und faires Verfahren. Diesen Grundsatz sieht sie dadurch verletzt, dass die Swissmedic sich bei der Einleitung des Überprüfungsverfahrens am 25. März 2003 noch ausdrücklich auf die Studie von Gideon M. Shaked (et al.) aus dem Jahr 2001 berufen habe, obwohl der Experte der Swissmedic deren Ergebnisse bereits im Februar 2003 als höchst erstaunlich bezeichnet hatte.

Der Einwand ist unbegründet. Denn bereits aus dem Schreiben vom 25. März 2003 ist ersichtlich, dass sich die Swissmedic keineswegs ausschliesslich auf die Studie Shaked gestützt, sondern "die aktuellen Ergebnisse auf dem Gebiet der Prionenforschung geprüft sowie Stellungnahmen von Experten zu diesem Thema eingeholt" hat. Diese Ergebnisse wurden allen beteiligten Herstellern von betroffenen Präparaten anlässlich des Hearings vom 10. November 2003 präsentiert. Der Beschwerdeführerin war es somit möglich, ihre Zweifel an der Schlüssigkeit der Studie Shaked vorzubringen. Eine wissenschaftliche Arbeit, die gegen die Ergebnisse der Studie Shaked gesprochen hätte, lag offensichtlich bis zu diesem Zeitpunkt nicht vor und wurde auch von der Beschwerdeführerin nicht vorgetragen. Eine entsprechende Arbeit publizierte nach Darstellung der Swissmedic erst Ana Serban; diese Publikation - die ihr erst kurz zuvor zugekommen war - hat die Swissmedic am 1. Oktober 2004 der Vorinstanz zur Kenntnis gebracht (Beschwerdebeilage 23), worauf diese die Beschwerdeführerin entsprechend informierte und das zusätzliche Gutachten bei Prof. Aguzzi in Auftrag gab. Trotz der damit offenbar aufgezeigten Fehlerhaftigkeit der Studie Shaked konnte indessen aufgrund
der übrigen Erkenntnisse nicht ausgeschlossen werden, dass von den hier in Frage stehenden urinären Produkten eine Gefahr für die Gesundheit des Menschen ausgehen kann. Diesen entscheidenden Umstand hat denn die Vorinstanz auch gestützt auf das Gutachten von Prof. Aguzzi bejaht. Unter diesen Umständen kann nicht die Rede davon sein, dass die Bedenken der Beschwerdeführerin nicht in einem "gleich und gerecht" (Art.29 Abs.1 BV) geführten Verfahren zur Kenntnis genommen worden seien.
3.3 Nachdem der Beschwerdeführerin im vorinstanzlichen Verfahren sämtliche entscheidwesentlichen Akten bzw. deren Inhalt zur Kenntnis gebracht worden sind, wäre eine allfällige Gehörsverweigerung geheilt worden. Auch in Bezug auf die Studie Serban legt die Beschwerdeführerin nicht dar, dass die Swissmedic diese schon früher gekannt habe. Es besteht damit, selbst wenn die Studie Shaked Anlass zum Verwaltungs- und Beschwerdeverfahren gegeben haben sollte, - entgegen der Auffassung der Beschwerdeführerin - kein Anlass, die von der Vorinstanz vorgenommene Kostenverlegung zu ändern.
4.
4.1 In der Sache selber ist die Vorinstanz in Würdigung des Gutachtens von Prof. Aguzzi vom Februar 2003 und dessen Ergänzung vom Dezember 2004 (sowie einer Studie Heikenwalder) zum Ergebnis gelangt, dass - obwohl bis heute Prionen-Infektiosität in menschlichem Urin nie nachgewiesen worden sei - nach heuti-

gem Wissensstand der wissenschaftlich-medizinischen Forschung bei der Verwendung der hier zu beurteilenden, aus menschlichem Urin hergestellten Arzneimittel eine Übertragung der BSE- oder TSE- bzw. varianten Creutzfeldt-Jakob-Krankheit nicht ausgeschlossen werden kann.
4.2 An diese Würdigung der vorliegenden Gutachten ist das Bundesgericht im Rahmen von Art. 105 Abs. 2 OG gebunden, zumal es - im Gegensatz zur Vorinstanz, der auch Fachrichter angehören (Art. 85 Abs. 2 HMG; Urteil 2A.200/2003 vom 18. August 2003 E. 2.3.1) - nicht über die Fachkenntnisse für eine selbständige Beurteilung der sich stellenden medizinisch-wissenschaftlichen Fragen verfügt. Ist somit von dieser Würdigung auszugehen, die von der Beschwerdeführerin denn auch nicht ernsthaft in Zweifel gezogen wird, war die Swissmedic - in zutreffender Auslegung und Anwendung des dem Heilmittelgesetz zu Grunde liegenden Gefahrenbegriffs (vgl. dazu Urteil 2A.128/2005 vom 19. Oktober 2005 E. 3.3 und 4.1 f.) - berechtigt, im Rahmen der Überprüfung des Zulassungsentscheides wegen veränderter Verhältnisse eine entsprechende Ergänzung der Fachinformation zu verlangen (Art. 16 HMG; Art. 2, 13 und Anhang 4 AMZV). Welche Formulierungen dabei verlangt werden müssen, liegt weitgehend im Ermessen der Swissmedic. Die Vorinstanz ist nach eingehender Würdigung der massgebenden Kriterien zum Schluss gelangt, dass der in der streitigen Verfügung angeordnete Hinweis auf das humane Ursprungsmaterial und der Warnhinweis geeignet und erforderlich sind, um die Fachleute, an die sich die Information richtet (insb. Ärzte und weitere Medizinalpersonen), ausreichend über die bei der Verschreibung und der Information der Patienten zu berücksichtigenden potentiellen Gefahren der in Frage stehenden Arzneimittel ins Bild zu setzen. In der vorliegenden Beschwerde wird dies denn auch nicht bestritten, weshalb auf die schlüssigen Ausführungen der Vorinstanz (angefochtenes Urteil E. 5) verwiesen werden kann.
5.
5.1 Die Beschwerdeführerin wendet sich hauptsächlich dagegen, dass die getroffenen Massnahmen nur für urinäre Produkte gelten, hingegen nicht für rekombinante Produkte mit gleicher Indikation. Damit werde sie gegenüber ihren Konkurrenten, deren (doppelt so teure) Produkte rekombinant hergestelltes Gonadotropin enthalten, benachteiligt. Darin liege eine Verletzung des Gleichbehandlungsgrundsatzes bzw. des Gebotes der Wettbewerbsneutralität und damit der Wirtschaftsfreiheit (Art. 27 BV in Verbindung mit Art. 94 f. BV).
5.2 Der Wirtschaftsfreiheit (Art. 27 BV) kommt bei den gestützt auf das Heilmittelgesetz zulässigerweise getroffenen Massnahmen zwar an sich keine selbständige Bedeutung zu (Urteil 2A.200/2003 vom 18.August 2003 E.3). Beim Vollzug des Heilmittelgesetzes ist indessen sowohl beim Erlass von Verordnungen als auch bei der Anwendung im Einzelfall u.a. darauf zu achten, dass die miteinander im Wettbewerb stehenden Marktpartner den gleichen gesetzlichen Sicherheits- und Qualitätsanforderungen genügen müssen (Art.1 Abs.3 lit.c HMG). Diese Bestimmung konkretisiert somit den sich aus der Wirtschaftsfreiheit ergebenden Grundsatz der Gleichbehandlung von Konkurrenten. Es ist daher entgegen der Auffassung der Vorinstanz nicht einzusehen, weshalb ihr insoweit nicht selbständige Bedeutung zukommen sollte; sie schliesst freilich nicht aus, für die gleiche Indikation bestimmte Heilmittel unterschiedlich zu behandeln, wenn dafür hinreichende sachliche Gründe bestehen.
5.3 Eine solche ungleiche Behandlung lässt sich rechtfertigen, wenn sich die zu vergleichenden Heilmittel u.a. hinsichtlich ihrer Risiken massgeblich unterscheiden.

Die Vorinstanz hat gestützt auf die Gutachten von Prof. Aguzzi sowie die Fachliteratur eingehend dargelegt, inwiefern sich die urinären von den rekombinant hergestellten Arzneimitteln zur Gonadotropin-Behandlung der Infertilität unterscheiden, obwohl beide Produktegruppen den gleichen Wirkstoff Menotropin enthalten und für die gleichen Indikationen zur Anwendung gelangen können. Die Unterschiede bestehen danach insbesondere hinsichtlich des Ausgangsmaterials sowie der Reinheit des Präparates: Während bei urinären Präparaten - selbst in hochgereinigtem Zustand - neben Menotropin (ein menschliches Hormon) noch geringe Anteile anderer humaner Materialien enthalten sind, enthalten rekombinant hergestellte Präparate - neben allfälligen Hilfsstoffen - nur Menotropin von in der Regel extrem hoher Reinheit und ohne menschliche Bestandteile. Während bei urinären Präparaten eine direkte Infektion möglich ist, können bei rekombinant (aus tierischem Material) hergestellten Produkten die tierischen Prionen, die bei Tieren TSE bzw. BSE auslösen können, beim Menschen nur dann zur Kreutzfeldt-Jakob-Erkrankung führen, wenn sie sich verändern und dem menschlichen Organismus anpassen, d.h. die Speziesbarriere überwinden. Schliesslich gelangen bisher
nur bei den für die rekombinant hergestellten Präparate verwendeten tierischen Seren - aufgrund ausserordentlich strenger Vorschriften zum Schutz vor BSE-Übertragung - ausreichende Vorkehren zur Abreicherung bzw. Inaktivierung von Prionen zur Anwendung. Es sind denn auch in verschiedenen europäischen Ländern

ebenfalls Bestrebungen im Gange, mit entsprechenden Hinweisen auf die Risiken von Produkten aus menschlichem Urin aufmerksam zu machen; so verlangt insbesondere Frankreich (bei Gonatrophine Chorionique Endo und B._____) einen mit dem in Frage stehenden vergleichbaren Warnhinweis (vgl. angefochtenes Urteil E.5.2.3).

Auch diese aus den Gutachten und der einschlägigen Fachliteratur gezogenen Schlussfolgerungen der Vorinstanz entziehen sich weitgehend der bundesgerichtlichen Überprüfung. Dass der von der Vorinstanz beauftragte Experte (vor allem mangels entsprechender statistischer Daten) nicht näher quantifizieren kann, inwiefern das Ansteckungsrisiko von rekombinanten Produkten geringer ist als dasjenige von urinären Produkten, und dass bisher offenbar kein einziger Fall einer Infektion mit der varianten Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung durch Urin-Präparate bekannt geworden ist (dieser Umstand wird relativiert durch die ausserordentlich lange Inkubationszeit menschlicher Prionenkrankheiten), ist nicht von ausschlaggebender Bedeutung. Auf jeden Fall ergibt sich aus den Expertisen, dass der Experte unter dem Gesichtspunkt der Arzneimittelsicherheit die rekombinanten Produkte bevorzugt, weil der Reinheitsgrad dieser Produkte in der Regel sehr viel höher sei als bei den auf menschlichem Urin basierenden Präparaten. Bestehen somit insofern doch beachtliche Unterschiede zwischen den beiden Arten von Präparaten, so dürfen sie hinsichtlich der Fachinformation auch unterschiedlich behandelt werden, ohne dass darin eine Verletzung von Art. 1 Abs. 3 lit. c
HMG zu erblicken wäre.
6.
Die Beschwerde ist aus diesen Gründen abzuweisen. Bei diesem Ausgang hat die Beschwerdeführerin die Kosten des Verfahrens vor Bundesgericht zu tragen (Art. 156 Abs. 1 OG).

Demnach erkennt das Bundesgericht:
1.
Die Verwaltungsgerichtsbeschwerde wird abgewiesen.
2.
Die Gerichtsgebühr von Fr. 5'000.– wird der Beschwerdeführerin auferlegt.
3.
Dieses Urteil wird der Beschwerdeführerin, der Swissmedic und der Eidgenössischen Rekurskommission für Heilmittel schriftlich mitgeteilt.
Lausanne, 29. November 2005
Im Namen der II. öffentlichrechtlichen Abteilung
des Schweizerischen Bundesgerichts
Der Präsident: Der Gerichtsschreiber: