

BVGer C-3076/2020 vom 12. Juni 2020

Bundesverwaltungsgericht, 2020-06-12, DE

Quelle: https://mcp.opencaselaw.ch/entscheid/bvger_C-3076_2020_d20200612

FR: TAF C-3076/2020 du 12 juin 2020

IT: TAF C-3076/2020 del 12 giugno 2020

Regeste

Zulassungen (inkl. Änderungen) | Arzneimittel, Anpassung der
Arzneimittelinformation, Urteil des Bundesgerichts 2C_844/2018 vom 12. Juni 2020.
Entscheid bestätigt durch BGer.

Erwägungen

E. 1

Gemäss Art. 31 VGG (SR 173.32) beurteilt das Bundesverwaltungsgericht unter Vorbehalt der in Art. 32 VGG genannten Ausnahmen Beschwerden gegen Verfügungen nach Art. 5 VwVG (SR 172.021), welche von Vorinstanzen gemäss Art. 33 VGG erlassen wurden. Das Schweizerische Heilmittelinstitut Swissmedic ist eine Vorinstanz im Sinn von Art. 33 Bst. e VGG. Anfechtungsobjekt ist vorliegend die Verfügung der Vorinstanz vom 14. Juli 2015, da das Urteil des Bundesverwaltungsgerichts [BVGer] C- 5649/2015 vom 24. Juli 2018 betreffend die Verfügung vom 14. Juli 2015 mit Urteil des Bundesgerichts vom 12. Juni 2020 wieder aufgehoben und die Sache zur Neuurteilung an das Bundesverwaltungsgericht zurückgewiesen wurde. Zu beurteilen ist somit eine Verfügung im Sinn von Art. 5 VwVG, welche gemäss Art. 84 Abs. 1 des Heilmittelgesetzes vom 15. Dezember 2000 (HMG, SR 812.21) in Verbindung mit Art. 47 Abs. 1 Bst. b VwVG beim Bundesverwaltungsgericht angefochten werden kann. Da keine Ausnahme im Sinn von Art. 32 VGG vorliegt, ist das Bundesverwaltungsgericht für die Behandlung der vorliegenden Streitsache zuständig.

E. 2.1

Das Verfahren vor dem Bundesverwaltungsgericht richtet sich im Wesentlichen nach den Vorschriften des VwVG und des VGG.

E. 2.2

Mit der Beschwerde an das Bundesverwaltungsgericht kann gerügt werden, die angefochtene Verfügung verletze Bundesrecht (einschliesslich der Überschreitung oder des Missbrauchs von Ermessen), beruhe auf einer unrichtigen oder unvollständigen Feststellung des rechtserheblichen Sachverhalts oder sei unangemessen (Art. 84 Abs. 1 HMG in Verbindung mit Art. 49 VwVG). Nach ständiger Rechtsprechung können Verwaltungsjustizbehörden des Bundes aber bei der Überprüfung Zurückhaltung üben, soweit die Natur der Streitsache einer unbeschränkten Sachprüfung des angefochtenen Entscheides entgegensteht. So ist insbesondere dann, wenn die Beurteilung hochstehende, äusserst spezialisierte technische

C-3076/2020 Seite 9 oder wissenschaftliche Kenntnisse erfordert, die der Beschwerdeinstanz nicht zur Verfügung stehen, eine Zurückhaltung bei der Überprüfung

vorinstanzlicher Bewertungen angezeigt (vgl. VPB 67.31 E. 2, 68.133 E. 2.4; vgl. auch BGE 130 II 449 E. 4.1, 121 II 378 E. 1e; BEATRICE WAGNER PFEIFFER, Zum Verhältnis von fachtechnischer Beurteilung und rechtlicher Würdigung im Verwaltungsverfahren, in: ZSR, NF 116, I. Halbband, S. 442 f.). Voraussetzung für diese Zurückhaltung ist allerdings, dass es im konkreten Fall keine Anhaltspunkte für eine unrichtige oder unvollständige Feststellung des Sachverhaltes gibt und davon ausgegangen werden kann, dass die Vorinstanz die für den Entscheid wesentlichen Gesichtspunkte geprüft und die erforderlichen Abklärungen sorgfältig und umfassend vorgenommen hat (vgl. BGE 126 II 43 E. 4c). 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).

E. 2.3

Nach den allgemeinen intertemporalen Regeln sind in verfahrensrechtlicher Hinsicht diejenigen Rechtssätze massgebend, welche im Zeitpunkt der Beschwerdebeurteilung Geltung haben (BGE 130 V 1 E. 3.2), unter Vorbehalt spezialgesetzlicher Übergangsbestimmungen. In materiellrechtlicher Hinsicht sind grundsätzlich diejenigen Rechtssätze massgebend, die bei der Erfüllung des zu Rechtsfolgen führenden Tatbestandes Geltung haben, wobei nach ständiger Praxis auf den im Zeitpunkt des Erlasses des angefochtenen Verwaltungsaktes eingetretenen Sachverhalt abgestellt wird (BGE 130 V 329, BGE 129 V 1 E. 1.2 mit Hinweisen). Demnach ist vorliegend auf den Sachverhalt abzustellen, wie er zum Zeitpunkt der angefochtenen Verfügung vom 14. Juli 2015 bestand, respektive ist die Gesetzmässigkeit der Anpassung der Arzneimittelinformation nach ständiger Praxis grundsätzlich nach der Rechtslage in diesem Zeitpunkt zu beurteilen (vgl. Urteil des BVGer C-5170/2012 vom 2. Juli 2014 E. 3.5 mit Hinweisen). Im Folgenden werden Erlasse nach ihren am 14. Juli 2015 in Kraft gestandenen Fassungen zitiert.

E. 3.1

Heisst das Bundesgericht eine Beschwerde gut und weist es die Angelegenheit zur neuen Beurteilung an die Vorinstanz zurück, darf sich diese

C-3076/2020 Seite 10 von Bundesrechts wegen nur noch mit jenen Punkten befassen, die das Bundesgericht kassierte. Die anderen Teile des Urteils haben Bestand und sind in das neue Urteil zu übernehmen. Irrelevant ist, dass das Bundesgericht mit seinem Rückweisungsentscheid formell in der Regel das ganze angefochtene Urteil aufhebt. Entscheidend ist nicht das Dispositiv, sondern die materielle Tragweite des bundesgerichtlichen Entscheids (vgl. Urteile 6B_765/2015 vom 3. Februar 2016 E. 4; 6B_372/2011 vom 12. Juli 2011 E. 1.3.2 mit Hinweisen). Die neue Entscheidung der unteren (i.d.R. kantonalen) Instanz ist somit auf diejenige Thematik beschränkt, die sich aus den bundesgerichtlichen Erwägungen als Gegenstand der neuen Beurteilung ergibt. Das Verfahren wird nur insoweit neu in Gang gesetzt, als dies notwendig ist, um den verbindlichen Erwägungen des Bundesgerichts Rechnung zu tragen (BGE 123 IV 1 E. 1; BGE 117 IV 97 E. 4; Urteile 6B_408/2013 vom 18. Dezember 2013 E. 3.1; 6B_35/2012 vom 30. März 2012 E. 2.2; vgl. zum Ganzen: BGE 143 IV 214 E. 5.2).

E. 3.2

Die Bindungswirkung bundesgerichtlicher Rückweisungsentscheide ergibt sich aus ungeschriebenem Bundesrecht (BGE 135 III 334 E. 2.1 S. 335; Urteile 6B_35/2012 vom 30. März 2012 E. 2.2; 6B_372/2011 vom 12. Juli 2011 E. 1.1.1).

E. 3.3

Die zitierte Rechtsprechung kommt zum Tragen, wenn das Bundesgericht eine Angelegenheit lediglich zur neuen rechtlichen Würdigung an die Vorinstanz zurückweist. Dies ist der Fall, wenn die vorinstanzliche Sachverhaltsfeststellung vor Bundesgericht nicht angefochten war, wenn die Sachverhaltsrügen vom Bundesgericht als unbegründet abgewiesen und daher definitiv entschieden wurden (vgl. BGE 131 III 91 E. 5.2 S. 94 mit Hinweisen) oder wenn auf Rügen betreffend die Beweiswürdigung nicht eingetreten wurde, da sie den gesetzlichen Begründungsanforderungen nicht genügten. Steht im Rückweisungsverfahren nur noch die rechtliche Würdigung zur Diskussion, muss die mit der Neuurteilung befasste Vorinstanz keine neue mündliche Verhandlung durchführen und sie darf, abgesehen von allenfalls zulässigen Noven, auch keine neue Beweiswürdigung vornehmen. Wegen der Bindungswirkung von bundesgerichtlichen Rückweisungsentscheiden ist es dem Gericht in solchen Fällen in der Regel daher verwehrt, auf seine Sachverhaltsfeststellungen zurückzukommen (vgl. BGE 135 III 334 E. 2 und E. 2.1 S. 335 f. mit Hinweisen; vgl. zum Ganzen: BGE 143 IV 214 E. 5.3.3).

C-3076/2020 Seite 11

E. 3.4

Das Bundesgericht stellte in seiner Rückweisungsentscheid vom 12. Juni 2020 fest, dass das Bundesverwaltungsgericht seine Begründungspflicht verletzt habe (vgl. E. 5.5). Ferner hat es das Bundesverwaltungsgericht angewiesen, sich mit den Einwänden der Beschwerdeführerin vertieft auseinanderzusetzen und dabei insbesondere die Belege daraufhin zu prüfen, ob sie für den Nachweis der therapeutischen Wirkung mit den methodisch an sie gestellten Anforderungen genügen (vgl. E. 5.6 ff.). Nachfolgend sind die vorgenannten Punkte zu prüfen; zusätzliche Beweise sind nicht einzuholen.

E. 4.1

Gemäss Art. 9 Abs. 1 HMG dürfen verwendungsfertige Arzneimittel in der Schweiz – abgesehen von hier nicht massgebenden Ausnahmen (Art. 9 Abs. 2 HMG) – nur in Verkehr gebracht werden, wenn sie vom Institut zugelassen sind. Vorbehalten sind internationale Abkommen über die Anerkennung von Zulassungen. Wer um die Zulassung eines Arzneimittels oder eines Verfahrens ersucht, muss gemäss Art. 10 Abs. 1 HMG belegen, dass das Arzneimittel oder das Verfahren qualitativ hoch stehend, sicher und wirksam ist (Bst. a.); über eine Herstellungs-, Einfuhr- oder Grosshandelsbewilligung der zuständigen Behörde verfügen (Bst. b.); Wohnsitz, Geschäftssitz oder eine Zweigniederlassung in der Schweiz begründet haben (Bst. c.). Das Institut überprüft die Zulassungsvoraussetzungen. Es kann dazu produktespezifische Inspektionen durchführen (Art. 10 Abs. 2 HMG). Ein Zulassungsgesuch muss sämtliche für die Beurteilung der Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit erforderlichen Angaben und Unterlagen enthalten (Art. 11 Abs. 1 HMG); dazu gehören unter anderem die Herstellungsmethode, die Zusammensetzung, die Qualität und die Haltbarkeit (Bst. c), die Heilwirkungen und die unerwünschten Wirkungen (Bst. e), die Kennzeichnung, die Arzneimittelinformation, die Abgabe- und die Anwendungsart (Bst. f), die Ergebnisse der physikalischen, chemischen, galenischen und biologischen oder mikrobiologischen sowie der pharmakologischen und toxikologischen Prüfungen (Bst. g)

und die Ergebnisse der klinischen Prüfungen (Bst. h). Der Bundesrat bestimmt unter Berücksichtigung international anerkannter Richtlinien und Normen die Anforderungen an die Organisation, Durchführung und Aufzeichnung der pharmakologischen und toxikologischen Prüfungen nach Absatz 1 Bst. g und erlässt Vorschriften über das Kontrollverfahren. Das Institut umschreibt die Angaben und Unterlagen nach Abs. 1 näher. Es kann weitere Angaben und Unterlagen vorsehen (Art. 11 Abs. 2 Bst. a und Abs. 3 HMG).

C-3076/2020 Seite 12 Die Zulassung eines Arzneimittels 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 grundsätzlich 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 Zulassungsgesuch muss eine vollständige Dokumentation enthalten, die dem aktuellen Stand von Wissenschaft entspricht und Qualität und Wirksamkeit des Arzneimittels belegt (Art. 2 Satz 1 AMZV). Gemäss Art. 3 Abs. 1 AMZV muss die Dokumentation über die analytischen, chemischen und pharmazeutischen Prüfungen belegen, dass die Prüfverfahren dem aktuellen Stand der Wissenschaft entsprechen und validiert sind. Insbesondere muss sie Angaben und Unterlagen enthalten über die qualitative und die quantitative Zusammensetzung aller Bestandteile (Bst. a), die Herstellungsverfahren (Bst. b), die Kontrolle der Ausgangsstoffe (Bst. c), die Kontrolle der Zwischenprodukte (Bst. d), die Kontrolle des Fertigproduktes (Bst. e) und Haltbarkeitsversuche (Bst. f). Die Prüfverfahren sind so zu beschreiben, dass sie sich bei einer Kontrolle nachvollziehen lassen (Art. 3 Abs. 2 AMZV). Wie wirksam ein Medikament sein muss und welche Risiken und unerwünschten Nebenwirkungen einer Zulassung entgegenstehen, ist gesetzlich nicht geregelt. Der historische Gesetzgeber stellte sich auf den Standpunkt, dass die Vermeidung von Schäden zur sicheren Anwendung von Arzneimitteln gehöre, weshalb insbesondere bei der Zulassung das Nutzen-Risiko-Verhältnis zu prüfen sei (Botschaft zu einem Bundesgesetz über Arzneimittel und Medizinprodukte vom 1. März 1999 [Botschaft HMG], BBl 1999 III 3453, hier: 3484). Ist ein Arzneimittel oder ein Verfahren bereits in einem anderen Land mit vergleichbarer Arzneimittelkontrolle zugelassen, so werden die Ergebnisse der dafür durchgeführten Prüfungen berücksichtigt (Art. 13 HMG).

E. 4.2

Das Institut verfügt die Zulassung, wenn die Voraussetzungen erfüllt sind. Es kann die Zulassung mit Auflagen und Bedingungen verknüpfen (Art. 16 Abs. 1 HMG). Bei der Zulassung handelt es sich um eine Polizeibewilligung, auf deren Erteilung eine Gesuchstellerin dann Anspruch hat, wenn sie die gesetzlichen Voraussetzungen erfüllt (vgl. BVGE 2008/30)

C-3076/2020 Seite 13 E. 4.3; 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 über einen gewissen Beurteilungsspielraum verfügt, den sie in rechtmässiger, insbesondere verhältnismässiger, rechtsgleicher und willkürfreier Weise zu nutzen hat (vgl. etwa

HÄFELIN/MÜLLER/UHLMANN, Allgemeines Verwaltungsrecht, 7. Aufl. 2016, Rz. 2661). Als Bewilligungsbehörde hat das Institut zu beurteilen, ob die Zulassungsvoraussetzungen, die gerade auch im Heilmittelgesetz und den gestützt darauf erlassenen Verordnungen nur relativ unbestimmt umschrieben sind, ausreichend nachgewiesen werden. Dabei hat es den ihm zustehenden Beurteilungsspielraum in rechtmässiger, insbesondere verhältnismässiger und rechts- gleicher Weise zu nutzen. 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. 1 und 3 der Verordnung vom 17. Oktober 2001 über die Arzneimittel [Arzneimittelverordnung, VAM, SR 812.212.21]; vgl. auch Botenschaft HMG, BBl 1999 III 3453 hier: 3497). Gegenstand des Zulassungsverfahrens bildet damit nicht etwa die Frage, ob ein Arzneimittel den Qualitäts-, Sicherheits- und Wirksamkeitsanforderungen genügt, sondern ob mit den beigebrachten Unterlagen bewiesen worden ist, dass diese Zulassungsvoraussetzungen kumulativ erfüllt sind (REKO HM 05.147 vom 20. September 2006 E. 3.1).

E. 4.3

Die Zulassung gilt für fünf Jahre. Das Institut kann den Zulassungsentscheid während der Zulassungsdauer von sich aus oder auf Gesuch hin veränderten Verhältnissen anpassen oder widerrufen (Art. 16 Abs. 2 HMG). Das Institut kann die zugelassenen Arzneimittel unabhängig von der Zulassungsdauer gruppenweise überprüfen und den Zulassungsentscheid nötigenfalls anpassen oder widerrufen (Art. 16 Abs. 3 HMG). Das Institut überprüft die Arzneimittel einzeln oder als Gruppe nach Artikel 16 Absatz 3 HMG periodisch (Art. 13 Abs. 1 VAM). Gemäss Art. 13 Abs. 2 VAM bestimmt es die Periodizität der Überprüfung für die Arzneimittel oder Arzneimittelgruppen, indem es insbesondere folgende Kriterien berücksichtigt: das Anwendungsgebiet des Arzneimittels (Bst. a); das Risikoprofil des Arzneimittels (Bst. b); die Entwicklung von Wissenschaft und Technik (Bst. c). Es fordert jede betroffene Zulassungsinhaberin auf, die für

C-3076/2020 Seite 14 die Überprüfung notwendigen Angaben und Unterlagen vorzulegen. Es setzt ihr dafür eine angemessene Frist (Art. 13 Abs. 3 VAM). Swissmedic ist in diesem Rahmen insbesondere auch befugt, Änderungen der Arzneimittelinformationen anzuordnen, wenn diese den gesetzlichen Vorgaben nicht mehr entsprechen. Die Zulassungsinhaberin muss ihrerseits dem aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik entsprechend die Arzneimittelinformation neuen Ereignissen und Bewertungen anpassen, wobei sie die nötigen Änderungen in der Regel vorgängig dem Institut zur Bewilligung vorzulegen hat (vgl. Art. 16 VAM). Die Genehmigung erfolgt aufgrund einer wissenschaftlichen Begutachtung, sofern von der Gesuchstellerin eine Dokumentation vorgelegt wird oder die Änderung sicherheitsrelevant ist; ansonsten wird auf eine (erneute) wissenschaftliche Begutachtung verzichtet (vgl. Ziff. 2 Abs. 1 Subziff. 2 und 3 sowie Ziff. 3 Abs. 1 Subziff. 1 bis 3 Anhang 7 AMZV). Im Rahmen des Genehmigungsverfahrens wird geprüft, ob der vorgeschlagene Text (noch) dem aktuellen Wissensstand entspricht. Dabei kommt dem Institut als Fachbehörde ein pflichtgemäss wahrzunehmender Beurteilungsspielraum zu, den es gestützt auf eigene Erkenntnisse, allgemein zugängliche wissenschaftliche Arbeiten, Richtlinien schweizerischer und internationaler (Fach-)Organisationen und den von der Gesuchstellerin beigebrachten Unterlagen sachgerecht wahrzunehmen hat (vgl. Urteil des BVGer C-1699/2016 vom 13. Dezember 2017 E. 7.5).

E. 5

Aufgrund der Bindungswirkung bundesgerichtlicher Rückweisungsentscheide (vgl. E. 3 hiervor) ist als erwiesen zu erachten, dass die Vorinstanz zu Recht ein UPV eingeleitet hat; diese Frage ist somit vorliegend nicht mehr zu prüfen (Urteil des Bundesgerichts [BGer] 2C_844/2018 vom 12. Juni 2020 E. 3.5).

E. 6.1

Wurde der geforderte Nachweis dafür erbracht, dass veränderte Verhältnisse vorliegen, ist ein Überprüfungsverfahren durchzuführen, in welchem die Untersuchungsmaxime (Art. 12 VwVG) Anwendung findet (Urteile des BGer 2C_1153/2016 vom 29. Mai 2017 E. 2.3.4, 2A.669/2005 und 2A.677/2005 vom 10. Mai 2006 E. 3.5.2). Entsprechend hat Swissmedic für die richtige und vollständige Abklärung des rechtserheblichen Sachverhaltes zu sorgen, wobei der Untersuchungsgrundsatz allerdings durch die Mitwirkungspflicht der Parteien relativiert wird (vgl. Art. 13 VwVG; vgl. dazu

C-3076/2020 Seite 15 PATRICK KRAUSKOPF/KATRIN EMMENEGGER/FABIO BABEY, Praxiskommentar VwVG, 2. Aufl. 2018, N. 4 f. zu Art. 13 VwVG; CHRISTIAN MEYER, Die Mitwirkungsmaxime im Verwaltungsverfahren des Bundes, Diss. Luzern 2019, S. 30 ff.). Für die Zulassung von Heilmitteln ist freilich beachtlich, dass der Gesuchsteller zunächst klinische Studien beizubringen hat (vgl. nachfolgend E. 6.2; vgl. zur materiellen Beweislast BGE 136 I 184 E. 1.2). Die Untersuchungspflicht der Behörde bezieht sich entsprechend darauf, die Schlüssigkeit dieser Studien zu überprüfen.

E. 6.2

Der auch in einem Überprüfungsverfahren (vgl. dazu oben, E. 6.1) geforderte Nachweis der Zulassungsvoraussetzung (aArt. 10 Abs. 1 Bst. a HMG) der Wirksamkeit des Arzneimittels (Art. 9 Abs. 1 HMG) wird insbesondere durch klinische Prüfungen erbracht (THOMAS GÄCHTER/BERNHARD RÜTSCHKE, Gesundheitsrecht, 4. Aufl. 2018, S. 230). Die durchgeführten klinischen Prüfungen sind zu belegen (vgl. zur Dokumentation unten, E. 6.4). In der Lehre wird ein klinischer Versuch mit Heilmitteln als jegliche Forschung am Menschen zur systematischen Überprüfung der Sicherheit, der Wirksamkeit oder weiterer Eigenschaften eines Arzneimittels oder eines Medizinprodukts bezeichnet (JUANA VASELLA, Das heilmittelrechtliche Vorbehaltsverbot – Korruptionsbekämpfung im Gesundheitswesen, Diss. Zürich 2016, S. 45, mit zahlreichen Hinweisen). Untersucht werden soll, wie ein Arzneimittel im Organismus wirkt (GÄCHTER/RÜTSCHKE, a.a.O., S. 230). Die für die Zulassung eines Arzneimittels durchgeführten klinischen Versuche werden in drei Phasen unterteilt. In der Phase I wird ein Wirkstoff zum ersten Mal an einer Gruppe gesunder Personen getestet, wobei der Versuch in dieser Phase die Verträglichkeit und die Prozesse, denen der Wirkstoff im Körper unterliegt, eruieren soll (GÄCHTER/RÜTSCHKE, a.a.O., S. 231; VASELLA, a.a.O., S. 45 f.). In der Phase II wird der Wirkstoff an Patienten getestet, die an der entsprechenden Krankheit leiden, und der Dosierungsbereich untersucht (GÄCHTER/RÜTSCHKE, a.a.O., S. 231; VASELLA, a.a.O., S. 46). In der Phase III wird der Wirkstoff an einer grösseren Patientengruppe getestet. Der Wirkstoff wird meist an zufällig ausgewählte Personen der Gruppe verabreicht, und gleichzeitig wird einer Kontrollgruppe ein Placebo verteilt (randomisierte Studie), ohne dass die betreffenden Personen oder die Prüfpersonen über die betreffenden Informationen verfügen würden (Doppelblind-Studie) (GÄCHTER/RÜTSCHKE, a.a.O., S. 231).

E. 6.3

Die rechtlichen Anforderungen an die Organisation, Durchführung und Aufzeichnung der pharmakologischen und toxikologischen Prüfungen und

C-3076/2020 Seite 16 das Kontrollverfahren werden vom Bundesrat festgesetzt, wobei international anerkannte Richtlinien und Normen zu berücksichtigen sind (aArt. 11 Abs. 5 Bst. a HMG [AS 2001 2790]). Gemäss Art. 5 Abs. 1 der Verordnung vom 20. September 2013 über klinische Versuche in der Humanforschung (KlinV; SR 810.305; in der ursprünglichen, am 1. Januar 2002 in Kraft getretenen Fassung [AS 2001 3437]) müssen klinische Versuche betreffend Arzneimittel nach den Regeln der Guten Klinischen Praxis gemäss Anhang 1 Ziffer 2 durchgeführt werden. Gemäss diesem Anhang 1 Ziffer 2 waren als Regeln der Guten Klinischen Praxis bei klinischen Versuchen mit Arzneimitteln und Transplantatprodukten die Leitlinie der Guten Klinischen Praxis der Internationalen Harmonisierungskonferenz (The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use) in der Fassung vom

E. 6.4

Die Anforderungen an die Dokumentation für die Zulassung eines Arzneimittels der Humanmedizin sind insbesondere in aArt. 11 HMG und in den aArt. 3 ff. AMZV enthalten. Die Dokumentation über die pharmakologischen (Abklärungen über die Wirkung eines Wirkstoffes im Organismus in der präklinischen Phase, so GÄCHTER/RÜTSCHKE, a.a.O., S. 230) und toxikologischen (Abklärungen über die Verträglichkeit des getesteten Wirkstoffes durch den Organismus sowie dessen Risiken und Nebenwirkungen in der präklinischen Phase, so GÄCHTER/RÜTSCHKE, a.a.O., S. 230) Prüfungen muss gemäss aArt. 4 AMZV belegen, dass die Untersuchung am Tier oder, wo sinnvoll, an validierten Alternativmodellen im Rahmen der anwendbaren Vorschriften und Empfehlungen (Abs. 1 Bst. a) sowie nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft (Abs. 1 Bst. b) geplant und durchgeführt worden sind sowie Angaben und Unterlagen zu Pharmakodynamik, Pharmakokinetik, Toxikologie und Ökotoxizität (Abs. 2) enthalten, wobei Swissmedic zusätzliche Unterlagen und Auskünfte verlangen kann (Abs. 3). Gemäss Art. 5 AMZV muss die Dokumentation über die klinischen Prüfungen unverändert insbesondere belegen, dass die Untersuchungen am Menschen nach den anerkannten Regeln der Guten Praxis der klinischen Versuche (vgl. oben, E. 5.3) durchgeführt worden sind (Abs. 1 Bst. a) sowie die prophylaktische oder die therapeutische Wirkung, die klinische Verträglichkeit, den Wirkungscharakter sowie die unerwünschten Arzneimittelwirkungen des Humanarzneimittels nachweisen (Abs. 1 Bst. b). Des Weiteren

C-3076/2020 Seite 17 muss die Dokumentation über die klinischen Prüfungen Angaben und Unterlagen über die klinische Pharmakologie (Abs. 2 Bst. a) sowie die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Interaktionen (Abs. 2 Bst. b) enthalten. Swissmedic kann zusätzliche Unterlagen und Auskünfte verlangen (Abs. 3). 7.

Nachfolgend ist zu prüfen, ob die Beschwerdeführerin mit den eingereichten Studien den Nachweis der Wirksamkeit von B._____ in der Teilindikation A (Behandlung von Muskelspasmen bei schmerzhaften Erkrankungen der Skelettmuskulatur, vor allem der Wirbelsäule und der stammnahen Gelenke) erbringen konnte. 7.1 7.1.1 Die Vorinstanz bemängelte bei fast allen Studien eine zu kurze Beobachtungsdauer. Die Beschwerdeführerin machte demgegenüber geltend, auch wenn eine Beobachtungsdauer von einer Woche als kurz erscheinen möge, entspreche diese Beobachtungsdauer dem bei einer Mehrzahl der publizierten Studien angewandten Beobachtungszeitraum und sei somit angemessen. 7.1.2 Nachfolgend ist zu prüfen, ob die Kritik der Vorinstanz an der Stu-

diendauer berechtigt ist. Die nachfolgende Auflistung über die Studiendauer der fraglichen Studien soll einen ersten Überblick verschaffen: Rao et al.: 7 Tage, Bhattacharjya et al.: 14 Tage, Chernysheva et al.: 10 Tage, Prabhoo et al.: 7 Tage, Stamenova: 12 Wochen, Ketenci et al.: 5-7 Tage, Pratzel et al.: 21 Tage und Struck et al.: 3 Wochen. Daraus erhellt, dass die minimale Studiendauer in der Regel 7 Tage betrug, was jedoch – entgegen der Annahme der Beschwerdeführerin – noch nicht heisst, dass diese Dauer angemessen ist und die Resultate entsprechend aussagekräftig sind. Die Studie Stamenova, die während 12 Wochen durchgeführt worden war, beinhaltete eine Phase zur Auftitrierung der Dosis, die im Schnitt rund

E. 7

Nachfolgend ist zu prüfen, ob die Beschwerdeführerin mit den eingereichten Studien den Nachweis der Wirksamkeit von B._____ in der Teilindikation A (Behandlung von Muskelspasmen bei schmerzhaften Erkrankungen der Skelettmuskulatur, vor allem der Wirbelsäule und der stammnahen Gelenke) erbringen konnte.

E. 7.1.1

Die Vorinstanz bemängelte bei fast allen Studien eine zu kurze Beobachtungsdauer. Die Beschwerdeführerin machte demgegenüber geltend, auch wenn eine Beobachtungsdauer von einer Woche als kurz erscheinen möge, entspreche diese Beobachtungsdauer dem bei einer Mehrzahl der publizierten Studien angewandten Beobachtungszeitraum und sei somit angemessen.

E. 7.1.2

Nachfolgend ist zu prüfen, ob die Kritik der Vorinstanz an der Studiendauer berechtigt ist. Die nachfolgende Auflistung über die Studiendauer der fraglichen Studien soll einen ersten Überblick verschaffen: Rao et al.: 7 Tage, Bhattacharjya et al.: 14 Tage, Chernysheva et al.: 10 Tage, Prabhoo et al.: 7 Tage, Stamenova: 12 Wochen, Ketenci et al.: 5-7 Tage, Pratzel et al.: 21 Tage und Struck et al.: 3 Wochen. Daraus erhellt, dass die minimale Studiendauer in der Regel 7 Tage betrug, was jedoch - entgegen der Annahme der Beschwerdeführerin - noch nicht heisst, dass diese Dauer angemessen ist und die Resultate entsprechend aussagekräftig sind. Die Studie Stamenova, die während 12 Wochen durchgeführt worden war, beinhaltete eine Phase zur Auftitrierung der Dosis, die im Schnitt rund 14 Tage betrug. Die Studiendauer mit der üblichen therapeutischen Dosis betrug demnach noch ungefähr 10 Wochen. Keiner der Studien sind indes Informationen darüber zu entnehmen, welche Gründe zur gewählten Studiendauer geführt haben. Der Nationalen VersorgungsLeitlinie «Nicht-spezifischer Kreuzschmerz» S. 59 (2. Auflage, 2017, Version 1, AWMF-Register-Nr.: nvl-007; abrufbar unter: www.versorgungsleitlinien.de > Kreuzschmerz, letztmals abgerufen am 11. November 2021), ist zu entnehmen, dass die Leitlinienautoren vom Einsatz von Muskelrelaxanzien bei nicht-spezifischem Kreuzschmerz grundsätzlich abraten. In Ausnahmefällen (z.B. bei unzureichender Besserung der akuten Kreuzschmerzsymptomatik durch andere empfohlene medikamentöse oder nicht-medikamentöse Massnahmen) könne eine zeitlich befristete Verschreibung von maximal zwei fortlaufenden Wochen in Betracht gezogen werden. Den Studien Rao et al. und Prabhoo et al. ist zu entnehmen, dass am 3. und am 7. Tag der Studie jeweils die erheblichsten Verbesserungen in Bezug auf Beweglichkeit (Lasègue-Test) und Schmerzempfinden festgestellt wurden. Mit Blick auf die am 3. und 7. Tag festgestellten Verbesserungen und die gemäss Leitlinie empfohlene Anwendungsdauer von maximal 14

Tagen ist davon auszugehen, dass eine Studiendauer von 7 bis 14 Tagen grundsätzlich angemessen ist, sodass die eingereichten Studien nicht bereits wegen ihrer (zu geringen) Dauer als nicht relevant angesehen werden können.

E. 7.2

Die Studie Rao et al. (2012) wurde von der Vorinstanz als «am ehesten verwertbar» angesehen. Die Vorinstanz anerkannte, dass mittels visueller Analogskala (VAS) aufgezeigt werden konnte, dass sich die Schmerzen unter Tolperison im Vergleich zu Thiocolchicosid statistisch durchaus signifikant verbesserten. In Bezug auf die weiteren untersuchten Parameter Finger-Boden-Abstand (FBA) und Schober-Test kritisierte die Vorinstanz, dass die Beschwerdeführerin nicht aufzuzeigen vermochte, weshalb mit diesen beiden Tests Aussagen zu «Muskelspasmen bei schmerzhaften Erkrankungen der Skelettmuskulatur, vor allem der Wirbelsäule und der stammnahen Gelenke» möglich sein sollten. Zur Begründung führte die Vorinstanz aus, der FBA sei eine medizinische Untersuchung zur Einschätzung der Gesamtbeweglichkeit von Wirbelsäule, Hüfte und Becken, werde allerdings auch durch Beugekontrakturen mitbeeinflusst, sodass sich nur sehr eingeschränkt Rückschlüsse auf das eigentlich untersuchte Phänomen ziehen liessen. Auch beim untersuchten Lasègue-Zeichen sei nicht nachgewiesen, dass damit zuverlässige Aussagen zu Muskelspasmen bei schmerzhaften Erkrankungen der Skelettmuskulatur, vor allem der Wirbelsäule und der stammnahen Gelenke möglich seien. Weiter bemängelte die Vorinstanz, dass die Studie nicht verblindet durchgeführt worden sei, die verwendeten Wirksamkeitsendpunkte und deren Validität in der Studie nicht diskutiert und keine konfundierenden Faktoren untersucht worden seien. Die Beschwerdeführerin führte dagegen aus, es sei den Ausführungen der Vorinstanz nicht zu entnehmen, nach welchen Kriterien sie den Wirksamkeitsnachweis überprüfe und welchen konkreten Anforderungen ein genügender Wirksamkeitsnachweis genügen müsste. Die Vorinstanz bemängle einzelne Aspekte der eingereichten Studien, um diesen schliesslich jeglichen Beweiswert abzusprechen. Aus der Studie Rao et al. (2012) ist ersichtlich, dass sich unter Gabe von Tolperison und Thiocolchicosid im Wesentlichen das Schmerzempfinden (gemessen auf der VAS) in Ruhe und in Bewegung sowie der FBA und die Ergebnisse des Lasègue-Tests verbessert haben. Die Ergebnisse des modifizierten Schober-Tests lieferten nur geringe Anhaltspunkte für das Vorliegen von Verbesserungen. Die untersuchten Patienten wurden in der Studie wie folgt umschrieben: «patients [...] with spasm of spinal muscles with acute or relapsing low back pain, of moderate to severe intensity and no finding of severe spinal diseases». Aufgrund der vorgenannten Umschreibung und der ermittelten Resultate ist davon auszugehen, dass es gestützt auf die Studie Rao et al. (2012) grundsätzlich möglich ist, gewisse Aussagen über die vorliegend zu untersuchende Fragestellung zu machen, wobei mit der Vorinstanz zumindest fraglich ist, ob drei der vier gewählten Endpunkte tatsächlich primär als Mass für die vorliegend strittige Indikation herangezogen werden können. Entgegen der Ansicht der Vorinstanz ist der Umstand, dass die Studie nicht verblindet durchgeführt worden ist, nicht unbedingt ein Argument gegen die Aussagekraft dieser Studie. Untersucht wurden zwei verschiedene Präparate (ohne Placebo), sodass von beiden Präparaten eine gewisse Wirksamkeit zu erwarten war und der Placebo-Effekt somit höchstens bei einer Präferenz für das eine oder andere Präparat zum Tragen hätte kommen können. Eine Verblindung hätte somit in Bezug auf die Validität der Resultate wohl keinen erheblichen Mehrwert gebracht. Was die konfundierenden Faktoren anbelangt, ist festzuhalten, dass die Studie immerhin mit 250 Probanden durchgeführt worden ist, wobei diese zufällig den Gruppen zugeteilt worden sind, womit zwar eine gewisse «Verteilung»

allfälliger konfundierender Faktoren erreicht werden kann, was jedoch nicht heisst, dass die konfundierenden Faktoren in einer statistisch korrekten Weise erfasst und entsprechend berücksichtigt worden sind. Zusammenfassend ist somit festzuhalten, dass die Studie Rao et al. (2012) Hinweise dafür liefert, dass sich unter Gabe von Tolperison sowohl das Schmerzempfinden als auch die Beweglichkeit verbessert haben. Unbestritten ist, dass die Ermittlung der Schmerzen mittels VAS ein valider Wirksamkeitsendpunkt ist und zumindest in diesem Punkt die Wirksamkeit von Tolperison nachgewiesen ist. Allerdings ist - wie bereits erwähnt - die Nichtberücksichtigung der konfundierenden Faktoren zu kritisieren und ferner bemängelte die Vorinstanz sowohl die weiteren ausgewählten Wirksamkeitsendpunkte (unter Hinweis auf entsprechende Fachliteratur) als auch das (ungünstige) Anstellen von multiplen statistischen Vergleichen. Dieses sogenannte «multiple comparison problem» hätte statistisch kontrolliert werden sollen (vgl. zur «multiple comparison» Ziff. 11.4.2.5 der ICH-Leitlinie «Structure and content of clinical study reports E3»), was vorliegend jedoch nicht der Fall war, und deshalb kam die Vorinstanz insgesamt zu Recht zum Schluss, dass es der Beschwerdeführerin nicht gelungen ist, mit dieser Studie den erforderlichen Nachweis zu erbringen. Wenn die Beschwerdeführerin der Vorinstanz vorwirft, sie habe es unterlassen, aufzuzeigen, mit welchen Methoden der gewünschte Nachweis stattdessen hätte erbracht werden können, übersieht jene, dass es eben gerade nicht Aufgabe der Vorinstanz ist, diesen Nachweis zu erbringen, weil die Beschwerdeführerin beweisbelastet ist (vgl. E. 6.2 hiervor). Es ist somit nicht zu beanstanden, dass sich die Vorinstanz nicht zu weiteren möglichen und geeigneten Methoden geäussert hat.

E. 7.3

Die Studie Ketenci et al. (2005) befasste sich mit der Wirksamkeit von Thiocolchicosid und Tizanidine im Vergleich mit Placebo. Untersucht wurden Patientinnen und Patienten mit akuten Beschwerden im unteren Rücken, die mit Muskelspasmen assoziiert wurden. Die Vorinstanz kritisierte die Studie dahingehend, dass Patientenpopulation, Studienkonzeption und Behandlung ungenügend umschrieben worden seien. Auch könne - so die Vorinstanz weiter - aus dem Resultat der Studie nicht abgeleitet werden, dass Tolperison, das in der Studie gar nicht untersucht wurde, wirksam sei. Die Beschwerdeführerin machte hingegen geltend, es sei die Wirksamkeit von Thiocolchicosid als aktives Referenzpräparat untersucht worden. Dabei sei die Annahme zugrunde gelegt worden, dass Tolperison Thiocolchicosid nicht unterlegen sei. Die Resultate zeigten eine sehr signifikante und klinisch bedeutsame Überlegenheit (insbesondere von Thiocolchicosid) im Vergleich zu Placebo. In Bezug auf die Kritik an der Studie Ketenci et al. (2005) ist der Vorinstanz beizupflichten. Es ist nicht ersichtlich, wie aus dieser Studienanlage Aussagen zur Wirksamkeit von Tolperison möglich sein sollen, da dieser Wirkstoff in der Studie gar nicht untersucht wurde. Eine Begründung respektive Belege zur Annahme, wieso Tolperison Thiocolchicosid nicht unterlegen sei, liefert die Beschwerdeführerin - abgesehen von der Studie von Rao et al., auf die aus den zuvor genannten Gründen (vgl. E. 7.2) nicht abgestellt werden kann - nicht. Es ist daher in Übereinstimmung mit den Ausführungen der Vorinstanz davon auszugehen, dass die Studie Kenteci et al. (2005) nicht geeignet ist nachzuweisen, dass Tolperison in der strittigen Indikation wirksam ist.

E. 7.4

Die Studie Bhattacharijya et al. (2012) wurde von der Vorinstanz kritisiert, da sie weder verblindet noch randomisiert durchgeführt wurde. Sie erachtet die Studie daher lediglich als

hypothesengenerierend und als unterstützende Studie zu anderen, beweiskräftigen Studien. Ausserdem bemängelte die Vorinstanz, dass die untersuchten Patientinnen und Patienten an akuten lumbalen Rückenschmerzen litten und die Beschwerdeführerin nicht dargelegt habe, inwiefern die Ergebnisse der Studie auf das Krankheitsbild «Muskelspasmen bei schmerzhaften Erkrankungen der Skelettmuskulatur, vor allem der Wirbelsäule und der stammnahen Gelenke» übertragen werden könne. Ausserdem stellte die Vorinstanz in Frage, inwiefern eine Übertragung der Resultate der Studie überhaupt auf die zu prüfende Frage möglich sei, zumal in der Studie eine Add-on-Therapie untersucht worden sei und vorliegend jedoch eine Zweitlinientherapie zur Diskussion stehe. Die Beschwerdeführerin wandte dagegen ein, in der Studie sei ein Vergleich mit 242 Personen gemacht worden, die entweder ein NSAID (non-steroidal anti-inflammatory drug) alleine oder ein NSAID in Kombination mit Tolperison erhalten hätten. Die Behandlungsdauer habe 14 Tage betragen und der primäre Endpunkt der Untersuchung sei die Schmerzintensität auf einer VAS. Die Studie zeige, dass die akuten Schmerzen im unteren Rücken nach der Behandlung mit NSAID in Kombination mit Tolperison geringer seien als bei Behandlung nur mit dem NSAID alleine. Ausserdem träten nur geringe Nebenwirkungen auf. Die Studie wurde an Patientinnen und Patienten mit akuten Schmerzen im unteren Rücken durchgeführt. Es ist - wie die Vorinstanz zu Recht bemängelte - nicht ersichtlich, inwiefern die Resultate auf das vorliegend interessierende Beschwerdebild übertragen werden können. Ausserdem wurde - wie die Vorinstanz korrekt festgestellt hatte - in der Studie Tolperison in einer sogenannten Add-on-Therapie zusammen mit einem NSAID untersucht, wohingegen vorliegend die Wirksamkeit von Tolperison in einer Therapie ohne zusätzliche Gabe von NSAID zur Diskussion steht. Die Studie Bhattacharijya et al. (2012) eignet sich somit nicht als Wirksamkeitsnachweis für Tolperison (als alleinige Gabe). Im Übrigen wird in der Studie selbst eingeräumt, dass deren Aussagekraft dadurch limitiert ist, dass sie nicht randomisiert und verblindet durchgeführt wurde, weshalb darauf hingewiesen wird, dass weitere Studien zwecks Erhebung von zusätzlichen Daten hilfreich wären (vgl. Studie, S. 78; zur Randomisierung und Verblindung vgl. Ziff. 2.3 der ICH-Leitlinie «Statistical Principles for Clinical Trials E9» und Kapitel A.4, S. 14 des Addendums dazu, sowie Ziff. 5.5 der ICH-Leitlinie «E8 (R1) on general considerations for clinical studies»).

E. 7.5

In Bezug auf die Studie Chernysheva et al. (2005) bemängelte die Vorinstanz insbesondere, dass die Studie lediglich mit 50 Patientinnen und Patienten durchgeführt wurde, wobei 25 davon ein NSAID und die anderen 25 ein NSAID und zusätzlich auch Tolperison erhalten hatten. Ausserdem seien die Ergebnisse - so die Kritik der Vorinstanz - mit den Attributen «verbessert» oder «hoch effektiv» umschrieben worden. Konkrete Kennzeichengrössen oder statistische Kennwerte fehlten, weshalb der Studie keine Beweiskraft zukommen könne. Immerhin räume auch die Beschwerdeführerin ein, dass der Studie lediglich unterstützender Charakter zukommen könne. Die Beschwerdeführerin führte in Bezug auf diese Studie aus, sie zeige die Wirksamkeit von B. _____ bei schmerzhaften Erkrankungen der Skelettmuskulatur, weshalb die bisherige Indikation beizubehalten sei. Ausserdem sei eine geringe Zahl von Nebenwirkungen festgestellt worden und die hohe Wirksamkeit für Patienten mit chronischen Schmerzen im unteren Rückenbereich führe dazu, dass das Bedürfnis nach einer langdauernden Anwendung von NSAIDs mit möglichen schwerwiegenden Nebenwirkungen reduziert werde, sodass B. _____ auf jeden Fall als Second-Line-Therapie oder als Alternative zu Entzündungshemmern zu empfehlen sei. Eine Phase-III-Studie wird, im Gegensatz zu den

Phase-II-Studien, bei welchen ein paar Dutzend bis ein paar hundert Teilnehmende genügen, üblicherweise mit mehreren hundert bis mehreren tausend Teilnehmenden durchgeführt, damit sie aussagekräftig ist (vgl. Valérie Junod, Clinical drug trials, Genf/Zürich/Basel 2005, S. 182 f.). Mit Blick auf die geringe Anzahl Studienteilnehmer (50) der Studie Chernysheva et al. (2005), welche sogar für eine Phase-II-Studie als eher gering zu bezeichnen wäre, bleibt festzustellen, dass dieser Studie keine eigenständige Beweiskraft zukommen und sie höchstens unterstützend verwendet werden kann.

E. 7.6

Die Studie Prabhoo et al. (2012) kritisierte die Vorinstanz dahingehend, dass es sich um eine offene, nicht vergleichende Phase-IV-Studie handle. Die Studie sei nicht verblindet und nicht kontrolliert («Postmarketing surveillance») durchgeführt worden, sodass sie höchstens hypothesengenerierend sein könne; als heilmittelrechtlicher Wirksamkeitsnachweis sei sie untauglich. Ausserdem leide die Publikation an einem methodischen Mangel: Die Ergebnisse seien nicht nach den bekannten konfundierenden Faktoren «Geschlecht» und/oder «Alter» aufgeschlüsselt und ausgewiesen worden. Ebenso wenig sei bekannt, ob weitere konfundierende Variablen kontrolliert worden seien. Die Beschwerdeführerin setzte dieser Argumentation entgegen, dass es sich um eine Untersuchung von 920 Patientinnen und Patienten in der realen klinischen Praxis gehandelt habe und deshalb keine Verblindung möglich gewesen sei. Der Beobachtungszeitraum habe sieben Tage betragen und die Studie zeige, dass Tolperison eine sichere, wirksame und nicht-sedative Alternative bei der Linderung akuter schmerzhafter Spasmen im Zusammenhang mit degenerativen Erkrankungen oder Entzündungen des muskuloskelettalen Systems sei. Gemessen worden sei der Schmerzverlauf auf einer VAS von 0-10 sowie die Veränderungen der Muskelverkrampfungen und der Mobilität auf einer Likert-Skala von 0-3. Das Argument der Vorinstanz, dass eine Phase-IV-Studie keinesfalls als heilmittelrechtlicher Wirksamkeitsnachweis gelten könne, ist nicht von der Hand zu weisen. Ist doch allgemein bekannt, dass das Studien-Design von Phase-IV-Studien nicht so strikt ausfällt und die Studien zumeist auch nicht verblindet durchgeführt werden, was der Aussagekraft ebenso abträglich ist (vgl. Valérie Junod, a.a.O., S. 186). Diese Studie kann somit für sich alleine den erforderlichen Wirksamkeitsnachweis nicht erbringen.

E. 7.7

Auf die bereits über 20-jährige Studie Struck et al. (1998) kann bereits aufgrund der zu kleinen Probandenzahl (74 Probanden; vgl. zur Probandenzahl bei Phase-III-Studien E. 7.5) und weil weder eine Randomisierung noch eine Verblindung der Studie ausgewiesen ist, nicht abgestellt werden. Die Schlussfolgerung der Vorinstanz, wonach diese Studie keine wissenschaftliche Aussagekraft hat, ist somit nicht zu beanstanden.

E. 7.8

Bei den von der Beschwerdeführerin ins Verfahren eingebrachten Guidelines handelt es sich lediglich um Empfehlungen zur Anwendung von Muskelrelaxanzien bei Schmerzen im unteren Rücken («low back pain»), ohne dass darin spezifisch auf das vorliegende Präparat eingegangen würde. Die Formulierungen bezüglich der Wirksamkeit dieser Medikamente bei den genannten Leiden sind entsprechend vorsichtig (vgl. z.B. C-5649/2015, Beschwerde-Beilage 12/34: «Leur efficacité semble démontrée par rapport au placebo.»; Beilage 12/35: «muscle relaxants [...] could be considered as second-line drugs in acute low back pain»). In der Studie in Beilage 12/36 wird überdies darauf hingewiesen, dass die

Ähnlichkeit der Guidelines darauf zurückzuführen sein könnte, dass sich die Autoren gegenseitig abschreiben, und in den Guidelines in Beilage 12/37 wird das Nutzen-Risiko-Profil von Muskelrelaxanzien zur Behandlung von Rückenschmerzen gar in Frage gestellt. Somit vermögen die Guidelines den erforderlichen Wirksamkeitsnachweis jedenfalls nicht zu erbringen.

E. 7.9

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die Beschwerdeführerin den erforderlichen Wirksamkeitsnachweis in der fraglichen Indikation mit den eingereichten Studien nicht erbringen konnte, zumal diese die methodisch an sie gestellten Anforderungen (vgl. E. 6.3 und 6.4) nach dem Gesagten nicht erfüllen. Entgegen der Ansicht der Beschwerdeführerin ist somit in diesem Fall auch keine Zweitlinienindikation möglich, zumal auch bei dieser ein Wirksamkeitsnachweis vorausgesetzt wäre und diese lediglich dann zum Tragen käme, wenn aufgrund der Risiko-Nutzen-Abwägung keine Erstlinienindikation möglich wäre (vgl. Christoph Schmidt, Die Zulassung von Arzneimitteln nach dem Heilmittelgesetz, Diss. Basel 2008, S. 119 f.).

E. 8

Zu prüfen bleibt, ob die Vorinstanz der Beschwerdeführerin zu Recht eine Verletzung der Meldepflicht vorgeworfen hat. Diese Frage wurde vom Bundesgericht im Urteil vom 12. Juni 2020 nicht beantwortet, weshalb sie vorliegend zu prüfen ist.

E. 8.1

Das Institut überprüft die in Verkehr gebrachten Heilmittel. Es überprüft die Arzneimittel auf ihre Übereinstimmung mit der Zulassung und die Medizinprodukte auf ihre Übereinstimmung mit den gesetzlich vorgesehenen Anforderungen hin (Art. 58 Abs. 2 HMG). Das Institut ist zuständig für die Überwachung der Sicherheit der Heilmittel. Zu diesem Zweck sammelt es insbesondere Meldungen nach Artikel 59, wertet sie aus und trifft die erforderlichen Verwaltungsmassnahmen (Art. 58 Abs. 3 HMG). Wer Heilmittel herstellt oder verwendungsfertige Heilmittel vertreibt, muss für ein Meldesystem sorgen. Er muss dem Institut unerwünschte Wirkungen und Vorkommnisse melden, die auf das Heilmittel selbst, seine Anwendung oder auf unsachgemässe Kennzeichnung oder Gebrauchsanweisung zurückzuführen sind oder zurückgeführt werden könnten (Art. 59 Abs. 1 Bst. a HMG); die Gesundheit von Konsumentinnen und Konsumenten, Patientinnen und Patienten sowie Dritter und behandelte Tiere gefährden oder beeinträchtigen könnten (Art. 59 Abs. 1 Bst. b HMG). Wer Heilmittel herstellt oder vertreibt, muss dem Institut zudem Qualitätsmängel sowie weitere Erkenntnisse und Bewertungen, welche die Bewertungsgrundlagen beeinflussen können, melden (Art. 59 Abs. 2 HMG). Die Herstellerin oder die Zulassungsinhaberin müssen gemäss Art. 35 Abs. 1 VAM folgende in der Schweiz festgestellten Arzneimittelrisiken melden: schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen (Bst. a), bisher nicht bekannte unerwünschte Arzneimittelwirkungen (Bst. b), Häufungen bekannter oder bisher nicht bekannter unerwünschter Arzneimittelwirkungen, einschliesslich schwerwiegenden Missbrauchs und schwerwiegender Intoxikationen (Bst. c), Qualitätsmängel (Bst. d) und ungewöhnliche Einschränkungen des Vertriebs (Bst. e). Gemäss Art. 35 Abs. 4 VAM müssen die Herstellerin oder die Zulassungsinhaberin von Arzneimittelrisiken, die im Ausland festgestellt werden, dem Institut melden: bisher nicht bekannte unerwünschte Arzneimittelwirkungen, wenn Massnahmen zur Wahrung der Arzneimittelsicherheit oder

weitere Abklärungen im Hinblick auf solche Massnahmen erforderlich sind (Bst. a), Häufungen bekannter oder bisher nicht bekannter unerwünschter Arzneimittelwirkungen, einschliesslich schwerwiegenden Missbrauchs und schwerwiegender Intoxikationen (Bst. b) und Qualitätsmängel, wenn davon Chargen betroffen sind, die in der Schweiz in Verkehr gebracht wurden (Bst. c). Die Fristen, innert derer die jeweiligen Meldungen zu erstatten sind, sind in Art. 36 VAM aufgeführt. Je nach Schweregrad des meldepflichtigen Ereignisses steht dem Meldepflichtigen eine Frist von maximal 15 Tagen bis sechs Monaten zur Verfügung (vgl. Art. 36 Abs. 1 bis 3 VAM).

E. 8.2

Die Vorinstanz stellte in der Verfügung vom 14. Juli 2015 fest (Dispositiv-Ziffer 5), die Beschwerdeführerin habe die Meldepflicht gemäss Art. 59 Abs. 2 HMG verletzt, indem sie es seit Juli 2011 unterlassen habe, die von den europäischen Zulassungsbehörden eingeleiteten Untersuchungen und deren Ergebnisse in Bezug auf die Indikation von B._____ zu melden. Zur Begründung führte sie aus, die bei der Reevaluation des Nutzen-Risiko-Verhältnisses erlangten neuen Erkenntnisse seien als "weitere Erkenntnisse und Bewertungen, welche die Beurteilungsgrundlagen beeinflussen können" im Sinne von Art. 59 Abs. 2 HMG einzustufen und wären deshalb meldepflichtig gewesen. Es dürfe von der Zulassungsinhaberin erwartet werden, dass sie die wesentlichen Entwicklungen im Ausland in Bezug auf alle von ihr vertriebenen Wirkstoffe mitverfolge und allfällige Massnahmen Swissmedic anzeige.

E. 8.3

Die Beschwerdeführerin machte geltend, es liege keiner der in Art. 35 VAM aufgelisteten Tatbestände vor. Die Vorinstanz leite die Meldepflicht aus der Formulierung "weitere Erkenntnisse und Bewertungen, welche die Beurteilungsgrundlagen beeinflussen können" von Art. 59 Abs. 2 HMG ab. Dies sei nicht korrekt. Meldepflichtig seien gemäss Art. 59 HMG in Verbindung mit Art. 35 VAM unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Qualitätsmängel und ungewöhnliche Einschränkungen des Vertriebs. Die die Gesetzesbestimmung konkretisierende Aufzählung in Art. 35 VAM sei abschliessend. Die blosser Einschätzung von Zulassungsvoraussetzungen durch (ausländische) Zulassungsbehörden sei hingegen nicht meldepflichtig.

E. 8.4

Art. 59 HMG in Verbindung mit Art. 35 VAM bildet die Grundlage für die Meldepflicht. Die Formulierung im Gesetz ist sehr offen und bedurfte daher der Konkretisierung in der Verordnung. Die Verordnung listet deshalb die meldepflichtigen Sachverhalte auf. In der Literatur wird die Auffassung vertreten, dass die Aufzählung in der Verordnung vollständig und zurzeit abschliessend ist (vgl. Thomas Eichenberger, in Basler Kommentar, Heilmittelgesetz, 2006, Art. 59 N. 40). Mit Blick auf die Rechtssicherheit scheint es in der Tat notwendig, die meldepflichtigen Sachverhalte zu konkretisieren, zumal die Verletzung von Meldepflichten Sanktionen zur Folge haben können (vgl. Art. 87 Abs. 1 Bst. c HMG). Wie die Beschwerdeführerin zutreffend ausführt, sind gemäss Verordnung unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Qualitätsmängel und ungewöhnliche Einschränkungen des Vertriebs meldepflichtig. Auch Risiken, die im Ausland festgestellt worden sind, sind meldepflichtig (vgl. Art. 35 Abs. 4 VAM, E. 6.1 hiervor). Weder im Gesetz noch in der Verordnung finden sich konkrete Hinweise darauf, dass - wie die Vorinstanz geltend macht - namentlich auch ein im Ausland eröffnetes Verfahren und im Rahmen dieses Verfahrens

gewonnene Erkenntnisse zu melden wären. Auch den von der Vorinstanz herausgegebenen Merkblättern und Informationen (vgl. C-5649/2015, Beschwerde-Beilage 28 ff.) sind - wie die Beschwerdeführerin zu Recht geltend macht - keine diesbezüglichen Hinweise zu entnehmen. Ferner ist darauf hinzuweisen, dass in Art. 36 VAM die Meldefristen für die einzelnen meldepflichtigen Tatbestände aufgelistet werden. Der Sachverhalt, den die Vorinstanz als meldepflichtigen Sachverhalt deklariert, lässt sich nicht in Art. 36 VAM einreihen. Es bleibt daher unklar, innert welcher Frist der entsprechende Sachverhalt hätte gemeldet werden müssen. Dies ist ein weiteres Argument dafür, dass es sich dabei eben gerade nicht um eine meldepflichtige Tatsache handelt. Vorkommnisse im Ausland sind Swissmedic gemäss Art. 35 Abs. 4 VAM zu melden. Es handelt sich dabei um bisher nicht bekannte unerwünschte Arzneimittelwirkungen, wenn Massnahmen zur Wahrung der Arzneimittelsicherheit oder weitere Abklärungen im Hinblick auf solche Massnahmen erforderlich sind (Art. 35 Abs. 4 Bst. a VAM), Häufungen bekannter oder bisher nicht bekannter unerwünschter Arzneimittelwirkungen, einschliesslich schwerwiegenden Missbrauchs und schwerwiegender Intoxikationen (Art. 35 Abs. 4 Bst. b VAM) und Qualitätsmängel, wenn davon Chargen betroffen sind, die in der Schweiz in Verkehr gebracht würden (Art. 35 Abs. 4 Bst. c VAM). Es ist davon auszugehen, dass ein im Ausland eingeleitetes Überprüfungsverfahren in der Regel durch Vorkommnisse ausgelöst wird, die gemäss Art. 35 Abs. 4 VAM meldepflichtig sind. Dadurch ist sichergestellt, dass Swissmedic auch über relevante Entwicklungen im Ausland informiert ist. Es ist deshalb nicht sachgerecht, mittels Interpretation einen zusätzlichen meldepflichtigen Tatbestand zu schaffen, der weder vom Wortlaut des Gesetzes noch von demjenigen der Verordnung gedeckt ist. Demnach ist weiterhin davon auszugehen, dass es sich bei den in der VAM aufgelisteten meldepflichtigen Tatbestände um eine abschliessende Aufzählung handelt und der Beschwerdeführerin vorliegend somit nicht vorzuwerfen ist, sie habe die Meldepflicht verletzt, indem sie die Einleitung eines Verfahrens durch die EMA nicht gemeldet hat, die entsprechende Ziffer 5 in der Verfügung vom 14. Juli 2015 ist deshalb aufzuheben.

E. 8.5

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die Beschwerde insoweit gutzuheissen ist, als Ziffer 5 der angefochtenen Verfügung aufzuheben ist. Im Übrigen ist die Beschwerde abzuweisen und die angefochtene Verfügung zu bestätigen.

E. 9

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

E. 9.1

Die Verfahrenskosten setzen sich aus der Gerichtsgebühr und den Auslagen zusammen (Art. 1 des Reglements vom 21. Februar 2008 über die Kosten und Entschädigungen vor dem Bundesverwaltungsgericht [VGKE, SR 173.320.2]) und sind in der Regel der unterliegenden Partei aufzuerlegen (Art. 63 Abs. 1 VwVG). Die Gerichtsgebühr bemisst sich nach Umfang und Schwierigkeit der Streitsache, Art der Prozessführung und finanzieller Lage der Parteien (Art. 63 Abs. 4bis VwVG und Art. 2 Abs. 1 VGKE). Für das vorliegende Verfahren sind die Verfahrenskosten auf Fr. 4'000.- festzusetzen. Als weitgehend unterliegende Partei hat die Beschwerdeführerin Fr. 3'000.- der Verfahrenskosten zu tragen. Diese werden dem geleisteten Kostenvorschuss von Fr. 4'000.- entnommen; der Rest (Fr. 1'000.-) ist der Beschwerdeführerin nach Eintritt der Rechtskraft des vorliegenden Entscheids auf ein von ihr bekannt zu gebendes Konto zurückzuerstatten.

Der teilweise unterliegenden Vorinstanz sind keine Verfahrenskosten aufzuerlegen (vgl. Art. 63 Abs. 2 VwVG).

E. 9.2

Die Beschwerdeinstanz kann der ganz oder teilweise obsiegenden Partei von Amtes wegen oder auf Begehren eine Entschädigung für ihr erwachsene notwendige und verhältnismässig hohe Kosten zusprechen (Art. 64 Abs. 1 VwVG in Verbindung mit Art. 7 Abs. 1 VGKE). Die Parteientschädigung umfasst die Kosten der Vertretung sowie allfällige weitere notwendige Auslagen der Partei (Art. 8 VGKE). Die Beschwerdeführerin war im vorliegenden Verfahren anwaltlich vertreten, weshalb ihr zu Lasten der (teilweise) unterliegenden Vorinstanz eine (reduzierte) Parteientschädigung zuzusprechen ist. Da die Rechtsvertreter der Beschwerdeführerin keine Kostennote eingereicht haben, ist die reduzierte Parteientschädigung unter Berücksichtigung des gebotenen und aktenkundigen Aufwands auf Fr. 2'000.- (inkl. Auslagen und Mehrwertsteuer) festzulegen (vgl. Art. 14 Abs. 1 und 2 VGKE). Die Vorinstanz hat als Bundesbehörde keinen Anspruch auf eine Parteientschädigung (Art. 7 Abs. 3 VGKE).

E. 10

Juni 1996 (ICH-Leitlinie) anwendbar. Heute verweist Ziff. 2 des Anhangs 1 zur KlinV auf die Fassung der ICH-Leitlinie vom 9. November 2016.

E. 14

Tage betrug. Die Studiendauer mit der üblichen therapeutischen Dosis betrug demnach noch ungefähr 10 Wochen. Keiner der Studien sind indes Informationen darüber zu entnehmen, welche Gründe zur gewählten Studiendauer geführt haben. Der Nationalen Versorgungsleitlinie «Nicht-spezifischer Kreuzschmerz» S. 59 (2. Auflage, 2017, Version 1, AWMF-Registernr.: nvl-007; abrufbar unter: www.versorgungsleitlinien.de > Kreuzschmerz, letztmals abgerufen am 11. November 2021), ist zu entnehmen, dass die Leitlinienautoren vom Einsatz von Muskelrelaxanzien bei nicht-

C-3076/2020 Seite 18 spezifischem Kreuzschmerz grundsätzlich abraten. In Ausnahmefällen (z.B. bei unzureichender Besserung der akuten Kreuzschmerzsymptomatik durch andere empfohlene medikamentöse oder nicht-medikamentöse Massnahmen) könne eine zeitlich befristete Verschreibung von maximal zwei fortlaufenden Wochen in Betracht gezogen werden. Den Studien Rao et al. und Prabhoo et al. ist zu entnehmen, dass am 3. und am 7. Tag der Studie jeweils die erheblichsten Verbesserungen in Bezug auf Beweglichkeit (Lasègue-Test) und Schmerzempfinden festgestellt wurden. Mit Blick auf die am 3. und 7. Tag festgestellten Verbesserungen und die gemäss Leitlinie empfohlene Anwendungsdauer von maximal 14 Tagen ist davon auszugehen, dass eine Studiendauer von 7 bis 14 Tagen grundsätzlich angemessen ist, sodass die eingereichten Studien nicht bereits wegen ihrer (zu geringen) Dauer als nicht relevant angesehen werden können. 7.2 Die Studie Rao et al. (2012) wurde von der Vorinstanz als «am ehesten verwertbar» angesehen. Die Vorinstanz anerkannte, dass mittels visueller Analogskala (VAS) aufgezeigt werden konnte, dass sich die Schmerzen unter Tolperison im Vergleich zu Thiocolchicosid statistisch durchaus signifikant verbesserten. In Bezug auf die weiteren untersuchten Parameter Fininger-Boden-Abstand (FBA) und Schober-Test kritisierte die Vorinstanz, dass die Beschwerdeführerin nicht aufzuzeigen vermochte, weshalb mit diesen beiden Tests Aussagen zu «Muskelspasmen bei schmerzhaften Erkrankungen der Skelettmuskulatur, vor allem der Wirbelsäule und der stammnahen Gelenke» möglich sein sollten. Zur

Begründung führte die Vorinstanz aus, der FBA sei eine medizinische Untersuchung zur Einschätzung der Gesamtbeweglichkeit von Wirbelsäule, Hüfte und Becken, werde allerdings auch durch Beugekontrakturen mitbeeinflusst, sodass sich nur sehr eingeschränkt Rückschlüsse auf das eigentlich untersuchte Phänomen ziehen liessen. Auch beim untersuchten Lasègue-Zeichen sei nicht nachgewiesen, dass damit zuverlässige Aussagen zu Muskelspasmen bei schmerzhaften Erkrankungen der Skelettmuskulatur, vor allem der Wirbelsäule und der stammnahen Gelenke möglich seien. Weiter bemängelte die Vorinstanz, dass die Studie nicht verblindet durchgeführt worden sei, die verwendeten Wirksamkeitsendpunkte und deren Validität in der Studie nicht diskutiert und keine konfundierenden Faktoren untersucht worden seien. Die Beschwerdeführerin führte dagegen aus, es sei den Ausführungen der Vorinstanz nicht zu entnehmen, nach welchen Kriterien sie den Wirksamkeitsnachweis überprüfe und welchen konkreten Anforderungen ein genügender Wirksamkeitsnachweis genügen müsste. Die Vorinstanz bemängle

C-3076/2020 Seite 19 einzelne Aspekte der eingereichten Studien, um diesen schliesslich jeglichen Beweiswert abzusprechen. Aus der Studie Rao et al. (2012) ist ersichtlich, dass sich unter Gabe von Tolperison und Thiocolchicosid im Wesentlichen das Schmerzempfinden (gemessen auf der VAS) in Ruhe und in Bewegung sowie der FBA und die Ergebnisse des Lasègue-Tests verbessert haben. Die Ergebnisse des modifizierten Schober-Tests lieferten nur geringe Anhaltspunkte für das Vorliegen von Verbesserungen. Die untersuchten Patienten wurden in der Studie wie folgt umschrieben: «patients [...] with spasm of spinal muscles with acute or relapsing low back pain, of moderate to severe intensity and no finding of severe spinal diseases». Aufgrund der vorgenannten Umschreibung und der ermittelten Resultate ist davon auszugehen, dass es gestützt auf die Studie Rao et al. (2012) grundsätzlich möglich ist, gewisse Aussagen über die vorliegend zu untersuchende Fragestellung zu machen, wobei mit der Vorinstanz zumindest fraglich ist, ob drei der vier gewählten Endpunkte tatsächlich primär als Mass für die vorliegend strittige Indikation herangezogen werden können. Entgegen der Ansicht der Vorinstanz ist der Umstand, dass die Studie nicht verblindet durchgeführt worden ist, nicht unbedingt ein Argument gegen die Aussagekraft dieser Studie. Untersucht wurden zwei verschiedene Präparate (ohne Placebo), sodass von beiden Präparaten eine gewisse Wirksamkeit zu erwarten war und der Placebo-Effekt somit höchstens bei einer Präferenz für das eine oder andere Präparat zum Tragen hätte kommen können. Eine Verblindung hätte somit in Bezug auf die Validität der Resultate wohl keinen erheblichen Mehrwert gebracht. Was die konfundierenden Faktoren anbelangt, ist festzuhalten, dass die Studie immerhin mit 250 Probanden durchgeführt worden ist, wobei diese zufällig den Gruppen zugeteilt worden sind, womit zwar eine gewisse «Verteilung» allfälliger konfundierender Faktoren erreicht werden kann, was jedoch nicht heisst, dass die konfundierenden Faktoren in einer statistisch korrekten Weise erfasst und entsprechend berücksichtigt worden sind. Zusammenfassend ist somit festzuhalten, dass die Studie Rao et al. (2012) Hinweise dafür liefert, dass sich unter Gabe von Tolperison sowohl das Schmerzempfinden als auch die Beweglichkeit verbessert haben. Unbestritten ist, dass die Ermittlung der Schmerzen mittels VAS ein valider Wirksamkeitsendpunkt ist und zumindest in diesem Punkt die Wirksamkeit von Tolperison nachgewiesen ist. Allerdings ist – wie bereits erwähnt – die Nichtberücksichtigung der konfundierenden Faktoren zu kritisieren und fer-

C-3076/2020 Seite 20 ner bemängelte die Vorinstanz sowohl die weiteren ausgewählten Wirksamkeitsendpunkte (unter Hinweis auf entsprechende Fachliteratur) als auch das

(ungünstige) Anstellen von multiplen statistischen Vergleichen. Dieses sogenannte «multiple comparison problem» hätte statistisch kontrolliert werden sollen (vgl. zur «multiple comparison» Ziff. 11.4.2.5 der ICH- Leitlinie «Structure and content of clinical study reports E3»), was vorliegend jedoch nicht der Fall war, und deshalb kam die Vorinstanz insgesamt zu Recht zum Schluss, dass es der Beschwerdeführerin nicht gelungen ist, mit dieser Studie den erforderlichen Nachweis zu erbringen. Wenn die Beschwerdeführerin der Vorinstanz vorwirft, sie habe es unterlassen, aufzuzeigen, mit welchen Methoden der gewünschte Nachweis stattdessen hätte erbracht werden können, übersieht jene, dass es eben gerade nicht Aufgabe der Vorinstanz ist, diesen Nachweis zu erbringen, weil die Beschwerdeführerin beweisbelastet ist (vgl. E. 6.2 hiervor). Es ist somit nicht zu beanstanden, dass sich die Vorinstanz nicht zu weiteren möglichen und geeigneten Methoden geäußert hat.

7.3 Die Studie Ketenci et al. (2005) befasste sich mit der Wirksamkeit von Thiocolchicosid und Tizanidine im Vergleich mit Placebo. Untersucht wurden Patientinnen und Patienten mit akuten Beschwerden im unteren Rücken, die mit Muskelspasmen assoziiert wurden. Die Vorinstanz kritisierte die Studie dahingehend, dass Patientenpopulation, Studienkonzeption und Behandlung ungenügend umschrieben worden seien. Auch könne – so die Vorinstanz weiter – aus dem Resultat der Studie nicht abgeleitet werden, dass Tolperison, das in der Studie gar nicht untersucht wurde, wirksam sei. Die Beschwerdeführerin machte hingegen geltend, es sei die Wirksamkeit von Thiocolchicosid als aktives Referenzpräparat untersucht worden. Dabei sei die Annahme zugrunde gelegt worden, dass Tolperison Thiocolchicosid nicht unterlegen sei. Die Resultate zeigten eine sehr signifikante und klinisch bedeutsame Überlegenheit (insbesondere von Thiocolchicosid) im Vergleich zu Placebo. In Bezug auf die Kritik an der Studie Ketenci et al. (2005) ist der Vorinstanz beizupflichten. Es ist nicht ersichtlich, wie aus dieser Studienanlage Aussagen zur Wirksamkeit von Tolperison möglich sein sollen, da dieser Wirkstoff in der Studie gar nicht untersucht wurde. Eine Begründung respektive Belege zur Annahme, wieso Tolperison Thiocolchicosid nicht unterlegen sei, liefert die Beschwerdeführerin – abgesehen von der Studie von Rao et al., auf die aus den zuvor genannten Gründen (vgl. E. 7.2) nicht abgestellt

C-3076/2020 Seite 21 werden kann – nicht. Es ist daher in Übereinstimmung mit den Ausführungen der Vorinstanz davon auszugehen, dass die Studie Kenteci et al. (2005) nicht geeignet ist nachzuweisen, dass Tolperison in der strittigen Indikation wirksam ist.

7.4 Die Studie Bhattacharijya et al. (2012) wurde von der Vorinstanz kritisiert, da sie weder verblindet noch randomisiert durchgeführt wurde. Sie erachtet die Studie daher lediglich als hypothesengenerierend und als unterstützende Studie zu anderen, beweiskräftigen Studien. Ausserdem bemängelte die Vorinstanz, dass die untersuchten Patientinnen und Patienten an akuten lumbalen Rückenschmerzen litten und die Beschwerdeführerin nicht dargelegt habe, inwiefern die Ergebnisse der Studie auf das Krankheitsbild «Muskelspasmen bei schmerzhaften Erkrankungen der Skelettmuskulatur, vor allem der Wirbelsäule und der stammnahen Gelenke» übertragen werden könne. Ausserdem stellte die Vorinstanz in Frage, inwiefern eine Übertragung der Resultate der Studie überhaupt auf die zu prüfende Frage möglich sei, zumal in der Studie eine Add-on-Therapie untersucht worden sei und vorliegend jedoch eine Zweitlinientherapie zur Diskussion stehe. Die Beschwerdeführerin wandte dagegen ein, in der Studie sei ein Vergleich mit 242 Personen gemacht worden, die entweder ein NSAID (non-steroidal anti-inflammatory drug) alleine oder ein NSAID in Kombination mit Tolperison erhalten hätten. Die Behandlungsdauer habe 14 Tage betragen und der primäre Endpunkt der Untersuchung sei die

Schmerzintensität auf einer VAS. Die Studie zeige, dass die akuten Schmerzen im unteren Rücken nach der Behandlung mit NSAID in Kombination mit Tolperison geringer seien als bei Behandlung nur mit dem NSAID alleine. Ausserdem träten nur geringe Nebenwirkungen auf. Die Studie wurde an Patientinnen und Patienten mit akuten Schmerzen im unteren Rücken durchgeführt. Es ist – wie die Vorinstanz zu Recht bemängelte – nicht ersichtlich, inwiefern die Resultate auf das vorliegend interessierende Beschwerdebild übertragen werden können. Ausserdem wurde – wie die Vorinstanz korrekt festgestellt hatte – in der Studie Tolperison in einer sogenannten Add-on-Therapie zusammen mit einem NSAID untersucht, wohingegen vorliegend die Wirksamkeit von Tolperison in einer Therapie ohne zusätzliche Gabe von NSAID zur Diskussion steht. Die Studie Bhattacharijya et al. (2012) eignet sich somit nicht als Wirksamkeitsnachweis für Tolperison (als alleinige Gabe). Im Übrigen wird in der Studie selbst eingeräumt, dass deren Aussagekraft dadurch limitiert ist, dass sie nicht

C-3076/2020 Seite 22 randomisiert und verblindet durchgeführt wurde, weshalb darauf hingewiesen wird, dass weitere Studien zwecks Erhebung von zusätzlichen Daten hilfreich wären (vgl. Studie, S. 78; zur Randomisierung und Verblindung vgl. Ziff. 2.3 der ICH-Leitlinie «Statistical Principles for Clinical Trials E9» und Kapitel A.4, S. 14 des Addendums dazu, sowie Ziff. 5.5 der ICH-Leitlinie «E8 (R1) on general considerations for clinical studies»). 7.5 In Bezug auf die Studie Chernysheva et al. (2005) bemängelte die Vorinstanz insbesondere, dass die Studie lediglich mit 50 Patientinnen und Patienten durchgeführt wurde, wobei 25 davon ein NSAID und die anderen 25 ein NSAID und zusätzlich auch Tolperison erhalten hatten. Ausserdem seien die Ergebnisse – so die Kritik der Vorinstanz – mit den Attributen «verbessert» oder «hoch effektiv» umschrieben worden. Konkrete Kennzeichengrössen oder statistische Kennwerte fehlten, weshalb der Studie keine Beweiskraft zukommen könne. Immerhin räume auch die Beschwerdeführerin ein, dass der Studie lediglich unterstützender Charakter zukommen könne. Die Beschwerdeführerin führte in Bezug auf diese Studie aus, sie zeige die Wirksamkeit von B._____ bei schmerzhaften Erkrankungen der Skelettmuskulatur, weshalb die bisherige Indikation beizubehalten sei. Ausserdem sei eine geringe Zahl von Nebenwirkungen festgestellt worden und die hohe Wirksamkeit für Patienten mit chronischen Schmerzen im unteren Rückenbereich führe dazu, dass das Bedürfnis nach einer langdauernden Anwendung von NSAIDs mit möglichen schwerwiegenden Nebenwirkungen reduziert werde, sodass B._____ auf jeden Fall als Second-Line-Therapie oder als Alternative zu Entzündungshemmern zu empfehlen sei. Eine Phase-III-Studie wird, im Gegensatz zu den Phase-II-Studien, bei welchen ein paar Dutzend bis ein paar hundert Teilnehmende genügen, üblicherweise mit mehreren hundert bis mehreren tausend Teilnehmenden durchgeführt, damit sie aussagekräftig ist (vgl. VALÉRIE JUNOD, Clinical drug trials, Genf/Zürich/Basel 2005, S. 182 f.). Mit Blick auf die geringe Anzahl Studienteilnehmer (50) der Studie Chernysheva et al. (2005), welche sogar für eine Phase-II-Studie als eher gering zu bezeichnen wäre, bleibt festzustellen, dass dieser Studie keine eigenständige Beweiskraft zukommen und sie höchstens unterstützend verwendet werden kann. 7.6 Die Studie Prabhoo et al. (2012) kritisierte die Vorinstanz dahingehend, dass es sich um eine offene, nicht vergleichende Phase-IV-Studie handle.

C-3076/2020 Seite 23 Die Studie sei nicht verblindet und nicht kontrolliert («Postmarketing surveillance») durchgeführt worden, sodass sie höchstens hypothesengenerierend sein könne; als heilmittelrechtlicher Wirksamkeitsnachweis sei sie untauglich. Ausserdem leide

die Publikation an einem methodischen Man- gel: Die Ergebnisse seien nicht nach den bekannten konfundierenden Fak- toren «Geschlecht» und/oder «Alter» aufgeschlüsselt und ausgewiesen worden. Ebenso wenig sei bekannt, ob weitere konfundierende Variablen kontrolliert worden seien. Die Beschwerdeführerin setzte dieser Argumentation entgegen, dass es sich um eine Untersuchung von 920 Patientinnen und Patienten in der re- alen klinischen Praxis gehandelt habe und deshalb keine Verblindung mög- lich gewesen sei. Der Beobachtungszeitraum habe sieben Tage betragen und die Studie zeige, dass Tolperison eine sichere, wirksame und nicht- sedative Alternative bei der Linderung akuter schmerzhafter Spasmen im Zusammenhang mit degenerativen Erkrankungen oder Entzündungen des muskuloskelettalen Systems sei. Gemessen worden sei der Schmerzver- lauf auf einer VAS von 0-10 sowie die Veränderungen der Muskelverkramp- fungen und der Mobilität auf einer Likert-Skala von 0-3. Das Argument der Vorinstanz, dass eine Phase-IV-Studie keinesfalls als heilmittelrechtlicher Wirksamkeitsnachweis gelten könne, ist nicht von der Hand zu weisen. Ist doch allgemein bekannt, dass das Studien-Design von Phase-IV-Studien nicht so strikt ausfällt und die Studien zumeist auch nicht verblindet durchgeführt werden, was der Aussagekraft ebenso abträglich ist (vgl. VALÉRIE JUNOD, a.a.O., S. 186). Diese Studie kann somit für sich alleine den erforderlichen Wirksamkeitsnachweis nicht erbringen. 7.7 Auf die bereits über 20-jährige Studie Struck et al. (1998) kann bereits aufgrund der zu kleinen Probandenzahl (74 Probanden; vgl. zur Proban- denzahl bei Phase-III-Studien E. 7.5) und weil weder eine Randomisierung noch eine Verblindung der Studie ausgewiesen ist, nicht abgestellt werden. Die Schlussfolgerung der Vorinstanz, wonach diese Studie keine wissen- schaftliche Aussagekraft hat, ist somit nicht zu beanstanden. 7.8 Bei den von der Beschwerdeführerin ins Verfahren eingebrachten Gui- delines handelt es sich lediglich um Empfehlungen zur Anwendung von Muskelrelaxanzien bei Schmerzen im unteren Rücken («low back pain»), ohne dass darin spezifisch auf das vorliegende Präparat eingegangen würde. Die Formulierungen bezüglich der Wirksamkeit dieser Medika- mente bei den genannten Leiden sind entsprechend vorsichtig (vgl. z.B.

C-3076/2020 Seite 24 C-5649/2015, Beschwerde-Beilage 12/34: «Leur efficacité semble démon- trée par rapport au placebo.»; Beilage 12/35: «muscle relaxants [...] could be considered as second-line drugs in acute low back pain»). In der Studie in Beilage 12/36 wird überdies darauf hingewiesen, dass die Ähnlichkeit der Guidelines darauf zurückzuführen sein könnte, dass sich die Autoren gegenseitig abschreiben, und in den Guidelines in Beilage 12/37 wird das Nutzen-Risiko-Profil von Muskelrelaxanzien zur Behandlung von Rücken- schmerzen gar in Frage gestellt. Somit vermögen die Guidelines den erfor- derlichen Wirksamkeitsnachweis jedenfalls nicht zu erbringen. 7.9 Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die Beschwerdeführerin den erforderlichen Wirksamkeitsnachweis in der fraglichen Indikation mit den eingereichten Studien nicht erbringen konnte, zumal diese die methodisch an sie gestellten Anforderungen (vgl. E. 6.3 und 6.4) nach dem Gesagten nicht erfüllen. Entgegen der Ansicht der Beschwerdeführerin ist somit in diesem Fall auch keine Zweitlinienindikation möglich, zumal auch bei die- ser ein Wirksamkeitsnachweis vorausgesetzt wäre und diese lediglich dann zum Tragen käme, wenn aufgrund der Risiko-Nutzen-Abwägung keine Erstlinienindikation möglich wäre (vgl. CHRISTOPH SCHMIDT, Die Zu- lassung von Arzneimitteln nach dem Heilmittelgesetz, Diss. Basel 2008, S. 119 f.). 8. Zu prüfen bleibt, ob die Vorinstanz der Beschwerdeführerin zu Recht eine Verletzung der Meldepflicht vorgeworfen hat. Diese Frage wurde vom Bun- desgericht im Urteil vom 12. Juni 2020 nicht beantwortet, weshalb sie vor- liegend zu

prüfen ist. 8.1 Das Institut überprüft die in Verkehr gebrachten Heilmittel. Es überprüft die Arzneimittel auf ihre Übereinstimmung mit der Zulassung und die Medizinprodukte auf ihre Übereinstimmung mit den gesetzlich vorgesehenen Anforderungen hin (Art. 58 Abs. 2 HMG). Das Institut ist zuständig für die Überwachung der Sicherheit der Heilmittel. Zu diesem Zweck sammelt es insbesondere Meldungen nach Artikel 59, wertet sie aus und trifft die erforderlichen Verwaltungsmassnahmen (Art. 58 Abs. 3 HMG). Wer Heilmittel herstellt oder verwendungsfertige Heilmittel vertreibt, muss für ein Meldesystem sorgen. Er muss dem Institut unerwünschte Wirkungen und Vorkommnisse melden, die auf das Heilmittel selbst, seine Anwendung oder auf unsachgemässe Kennzeichnung oder Gebrauchsanweisung zurückzuführen sind oder zurückgeführt werden könnten (Art. 59 Abs. 1

C-3076/2020 Seite 25 Bst. a HMG); die Gesundheit von Konsumentinnen und Konsumenten, Patientinnen und Patienten sowie Dritter und behandelte Tiere gefährden oder beeinträchtigen könnten (Art. 59 Abs. 1 Bst. b HMG). Wer Heilmittel herstellt oder vertreibt, muss dem Institut zudem Qualitätsmängel sowie weitere Erkenntnisse und Bewertungen, welche die Bewertungsgrundlagen beeinflussen können, melden (Art. 59 Abs. 2 HMG). Die Herstellerin oder die Zulassungsinhaberin müssen gemäss Art. 35 Abs. 1 VAM folgende in der Schweiz festgestellten Arzneimittelrisiken melden: schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen (Bst. a), bisher nicht bekannte unerwünschte Arzneimittelwirkungen (Bst. b), Häufungen bekannter oder bisher nicht bekannter unerwünschter Arzneimittelwirkungen, einschliesslich schwerwiegenden Missbrauchs und schwerwiegender Intoxikationen (Bst. c), Qualitätsmängel (Bst. d) und ungewöhnliche Einschränkungen des Vertriebs (Bst. e). Gemäss Art. 35 Abs. 4 VAM müssen die Herstellerin oder die Zulassungsinhaberin von Arzneimittelrisiken, die im Ausland festgestellt werden, dem Institut melden: bisher nicht bekannte unerwünschte Arzneimittelwirkungen, wenn Massnahmen zur Wahrung der Arzneimittelsicherheit oder weitere Abklärungen im Hinblick auf solche Massnahmen erforderlich sind (Bst. a), Häufungen bekannter oder bisher nicht bekannter unerwünschter Arzneimittelwirkungen, einschliesslich schwerwiegenden Missbrauchs und schwerwiegender Intoxikationen (Bst. b) und Qualitätsmängel, wenn davon Chargen betroffen sind, die in der Schweiz in Verkehr gebracht wurden (Bst. c). Die Fristen, innert derer die jeweiligen Meldungen zu erstatten sind, sind in Art. 36 VAM aufgeführt. Je nach Schweregrad des meldepflichtigen Ereignisses steht dem Meldepflichtigen eine Frist von maximal 15 Tagen bis sechs Monaten zur Verfügung (vgl. Art. 36 Abs. 1 bis 3 VAM). 8.2 Die Vorinstanz stellte in der Verfügung vom 14. Juli 2015 fest (Dispositiv-Ziffer 5), die Beschwerdeführerin habe die Meldepflicht gemäss Art. 59 Abs. 2 HMG verletzt, indem sie es seit Juli 2011 unterlassen habe, die von den europäischen Zulassungsbehörden eingeleiteten Untersuchungen und deren Ergebnisse in Bezug auf die Indikation von B._____ zu melden. Zur Begründung führte sie aus, die bei der Reevaluation des Nutzen-Risiko-Verhältnisses erlangten neuen Erkenntnisse seien als „weitere Erkenntnisse und Bewertungen, welche die Beurteilungsgrundlagen beeinflussen können“ im Sinne von Art. 59 Abs. 2 HMG einzustufen und wären deshalb meldepflichtig gewesen. Es dürfe von der Zulassungsinhaberin er-

C-3076/2020 Seite 26 wartet werden, dass sie die wesentlichen Entwicklungen im Ausland in Bezug auf alle von ihr vertriebenen Wirkstoffe mitverfolge und allfällige Massnahmen Swissmedic anzeige. 8.3 Die Beschwerdeführerin machte geltend, es liege keiner der in Art.

35 VAM aufgelisteten Tatbestände vor. Die Vorinstanz leite die Meldepflicht aus der Formulierung „weitere Erkenntnisse und Bewertungen, welche die Beurteilungsgrundlagen beeinflussen können“ von Art. 59 Abs. 2 HMG ab. Dies sei nicht korrekt. Meldepflichtig seien gemäss Art. 59 HMG in Verbindung mit Art. 35 VAM unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Qualitätsmängel und ungewöhnliche Einschränkungen des Vertriebs. Die die Gesetzesbestimmung konkretisierende Aufzählung in Art. 35 VAM sei abschliessend. Die blosser Einschätzung von Zulassungsvoraussetzungen durch (ausländische) Zulassungsbehörden sei hingegen nicht meldepflichtig. 8.4 Art. 59 HMG in Verbindung mit Art. 35 VAM bildet die Grundlage für die Meldepflicht. Die Formulierung im Gesetz ist sehr offen und bedurfte daher der Konkretisierung in der Verordnung. Die Verordnung listet deshalb die meldepflichtigen Sachverhalte auf. In der Literatur wird die Auffassung vertreten, dass die Aufzählung in der Verordnung vollständig und zurzeit abschliessend ist (vgl. THOMAS EICHENBERGER, in Basler Kommentar, Heilmittelgesetz, 2006, Art. 59 N. 40). Mit Blick auf die Rechtssicherheit scheint es in der Tat notwendig, die meldepflichtigen Sachverhalte zu konkretisieren, zumal die Verletzung von Meldepflichten Sanktionen zur Folge haben können (vgl. Art. 87 Abs. 1 Bst. c HMG). Wie die Beschwerdeführerin zutreffend ausführt, sind gemäss Verordnung unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Qualitätsmängel und ungewöhnliche Einschränkungen des Vertriebs meldepflichtig. Auch Risiken, die im Ausland festgestellt worden sind, sind meldepflichtig (vgl. Art. 35 Abs. 4 VAM, E. 6.1 hiervor). Weder im Gesetz noch in der Verordnung finden sich konkrete Hinweise darauf, dass – wie die Vorinstanz geltend macht – namentlich auch ein im Ausland eröffnetes Verfahren und im Rahmen dieses Verfahrens gewonnene Erkenntnisse zu melden wären. Auch den von der Vorinstanz herausgegebenen Merkblätter und Informationen (vgl. C-5649/2015, Beschwerde-Beilage 28 ff.) sind – wie die Beschwerdeführerin zu Recht geltend macht – keine diesbezüglichen Hinweise zu entnehmen. Ferner ist darauf hinzuweisen, dass in Art. 36 VAM die Meldefristen für die einzelnen meldepflichtigen Tatbestände aufgelistet werden. Der Sachverhalt, den die Vorinstanz als meldepflichtigen Sachverhalt deklariert, lässt sich nicht in Art. 36 VAM einreihen. Es bleibt daher unklar, innert welcher Frist der entsprechende

C-3076/2020 Seite 27 Sachverhalt hätte gemeldet werden müssen. Dies ist ein weiteres Argument dafür, dass es sich dabei eben gerade nicht um eine meldepflichtige Tatsache handelt. Vorkommnisse im Ausland sind Swissmedic gemäss Art. 35 Abs. 4 VAM zu melden. Es handelt sich dabei um bisher nicht bekannte unerwünschte Arzneimittelwirkungen, wenn Massnahmen zur Wahrung der Arzneimittelsicherheit oder weitere Abklärungen im Hinblick auf solche Massnahmen erforderlich sind (Art. 35 Abs. 4 Bst. a VAM), Häufungen bekannter oder bisher nicht bekannter unerwünschter Arzneimittelwirkungen, einschliesslich schwerwiegenden Missbrauchs und schwerwiegender Intoxikationen (Art. 35 Abs. 4 Bst. b VAM) und Qualitätsmängel, wenn davon Chargen betroffen sind, die in der Schweiz in Verkehr gebracht würden (Art. 35 Abs. 4 Bst. c VAM). Es ist davon auszugehen, dass ein im Ausland eingeleitetes Überprüfungsverfahren in der Regel durch Vorkommnisse ausgelöst wird, die gemäss Art. 35 Abs. 4 VAM meldepflichtig sind. Dadurch ist sichergestellt, dass Swissmedic auch über relevante Entwicklungen im Ausland informiert ist. Es ist deshalb nicht sachgerecht, mittels Interpretation einen zusätzlichen meldepflichtigen Tatbestand zu schaffen, der weder vom Wortlaut des Gesetzes noch von demjenigen der Verordnung gedeckt ist. Demnach ist weiterhin davon auszugehen, dass es sich bei den in der VAM aufgelisteten

meldepflichtigen Tatbestände um eine abschliessende Aufzählung handelt und der Beschwerdeführerin vorliegend somit nicht vorzuwerfen ist, sie habe die Meldepflicht verletzt, indem sie die Einleitung eines Verfahrens durch die EMA nicht gemeldet hat, die entsprechende Ziffer 5 in der Verfügung vom 14. Juli 2015 ist deshalb aufzuheben. 8.5 Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die Beschwerde insoweit gutzuheissen ist, als Ziffer 5 der angefochtenen Verfügung aufzuheben ist. Im Übrigen ist die Beschwerde abzuweisen und die angefochtene Verfügung zu bestätigen. 9. Zu befinden bleibt noch über die Verfahrenskosten und eine allfällige Parteientschädigung. 9.1 Die Verfahrenskosten setzen sich aus der Gerichtsgebühr und den Auslagen zusammen (Art. 1 des Reglements vom 21. Februar 2008 über die Kosten und Entschädigungen vor dem Bundesverwaltungsgericht [VGKE, SR 173.320.2]) und sind in der Regel der unterliegenden Partei aufzuerlegen (Art. 63 Abs. 1 VwVG). Die Gerichtsgebühr bemisst sich nach

C-3076/2020 Seite 28 Umfang und Schwierigkeit der Streitsache, Art der Prozessführung und finanzieller Lage der Parteien (Art. 63 Abs. 4bis VwVG und Art. 2 Abs. 1 VGKE). Für das vorliegende Verfahren sind die Verfahrenskosten auf Fr. 4'000.- festzusetzen. Als weitgehend unterliegende Partei hat die Beschwerdeführerin Fr. 3'000.- der Verfahrenskosten zu tragen. Diese werden dem geleisteten Kostenvorschuss von Fr. 4'000.- entnommen; der Rest (Fr. 1'000.-) ist der Beschwerdeführerin nach Eintritt der Rechtskraft des vorliegenden Entscheids auf ein von ihr bekannt zu gebendes Konto zurückzuerstatten. Der teilweise unterliegenden Vorinstanz sind keine Verfahrenskosten aufzuerlegen (vgl. Art. 63 Abs. 2 VwVG). 9.2 Die Beschwerdeinstanz kann der ganz oder teilweise obsiegenden Partei von Amtes wegen oder auf Begehren eine Entschädigung für ihr erwachsene notwendige und verhältnismässig hohe Kosten zusprechen (Art. 64 Abs. 1 VwVG in Verbindung mit Art. 7 Abs. 1 VGKE). Die Parteientschädigung umfasst die Kosten der Vertretung sowie allfällige weitere notwendige Auslagen der Partei (Art. 8 VGKE). Die Beschwerdeführerin war im vorliegenden Verfahren anwaltlich vertreten, weshalb ihr zu Lasten der (teilweise) unterliegenden Vorinstanz eine (reduzierte) Parteientschädigung zuzusprechen ist. Da die Rechtsvertreter der Beschwerdeführerin keine Kostennote eingereicht haben, ist die reduzierte Parteientschädigung unter Berücksichtigung des gebotenen und aktenkundigen Aufwands auf Fr. 2'000.- (inkl. Auslagen und Mehrwertsteuer) festzulegen (vgl. Art. 14 Abs. 1 und 2 VGKE). Die Vorinstanz hat als Bundesbehörde keinen Anspruch auf eine Parteientschädigung (Art. 7 Abs. 3 VGKE).

C-3076/2020 Seite 29

Export aus OpenCaseLaw (CC0). Verbindlich ist allein der vom erlassenden Gericht veröffentlichte Originaltext. Quellen-URL siehe oben.