

Sachverhalt:**A.**

Am 24. Juni 2005 stellte die X._____ mit Sitz im Y._____ (*im Folgenden*: Beschwerdeführerin; vgl. Beschwerdebeilage 1) beim Schweizerischen Heilmittelinstitut Swissmedic (*im Folgenden*: Institut oder Vorinstanz) ein Gesuch um Zulassung des Impfstoffes A._____, einem Kombinationspräparat (_____) mit der Indikation gegen B._____ ab der sechsten Lebenswoche (vgl. act. 1 bis 147 und 817 f.).

B.

Nach einlässlicher Prüfung des Gesuches und dem Erlass der Vorbescheide vom 4. Januar 2006, 7. Februar 2007 und 31. März 2008 (vgl. act. 821 bis 883, 885 bis 925 und 1239 bis 1255) wies das Institut mit Verfügung vom 29. Mai 2008 das Zulassungsgesuch vom 25. Juni 2005 (*recte*: 24. Juni 2005) ab und auferlegte der Beschwerdeführerin eine Gebühr von Fr. 25'000.- (vgl. act. 1279).

Zur Begründung führte es im Wesentlichen aus, angesichts der limitierten Wirksamkeit („Intention-to-treat-Wirksamkeit“ [*im Folgenden*: ITT-Wirksamkeit] von C._____% und „Per-Protocol-Wirksamkeit“ [*im Folgenden*: PP-Wirksamkeit] von D._____%)) sowie mangels belegter Wirksamkeit der E._____-Komponente und offener Fragen zur Sicherheit (Risiken der D._____ und des F._____) resultiere ein negatives Nutzen/Risiko-Verhältnis von A._____. Die mittels pivotaler Studie G._____ (*im Folgenden*: Studie G._____) ermittelte PP-Wirksamkeit von D._____% sei ungenügend, da die Per-Protocol-Analyse (*im Folgenden*: PP-Analyse) ein „best-case-szenario“ widerspiegle und während noch laufender Impfung total X._____ Impflinge ausgeschlossen worden seien. Angesichts der X._____%igen PP-Wirksamkeit von A._____ in der zweiten B._____virensaison sei zudem davon auszugehen, dass der Impfschutz dieses Präparats nur kurz anhalte. Ohnehin sei primär die „Intention-to-treat-Analyse“ (*im Folgenden*: ITT-Analyse) bzw. die C._____%ige ITT-Wirksamkeit von A._____ massgebend, welche ungenügend sei. Daran änderten auch die „Health-Care-Analysen“ (*im Folgenden*: HC-Analysen) nichts, die eine X._____%ige ITT-Wirksamkeit von A._____ ergeben hätten. Zum einen bezweckten die HC-Analysen einzig eine Abklärung der Wirksamkeit von A._____ im Hinblick auf einen sekundären Endpunkt, die Vermeidung von Hospitalisationen und Arztvisiten. Zum anderen bestünden bereits angesichts des

Ausmasses der von den HC-Analysen ausgeschlossenen Probanden erhebliche Zweifel an der Validität der HC-Wirksamkeitswerte. Aufgrund der Ergebnisse der Studie H._____ (im Folgenden: Studie H._____) sei zudem nicht belegt, dass die E._____ -Komponente von A._____ bei Einzelgabe bzw. als monovalenter Impfstoff oder aber als Zusatz zu einer 4er-Vakzine (X._____) wirksam sei. Insbesondere hätten die drei 5-er Vakzinen und die 4er-Vakzine einen ähnlichen Effekt gegen alle Schweregrade der B._____ virusinfektion (primärer Endpunkt) ergeben. Auch die M._____ -Typen-Assay-Daten seien nicht geeignet, die klinische Wirksamkeit der E._____ -Komponente gegen E._____ - bzw. X._____ -Stereotypen zu belegen, könnte doch eine partielle Kreuzimmunität gegen diese Stereotypen ebenfalls durch die anderen Stereotypen (X._____) vermittelt worden sein. Überdies sei bei Verabreichung von A._____ ein erhöhtes Risiko sowohl für D._____ als auch für das F._____ nicht auszuschliessen, woran weder das Gutachten vom _____ 2007 von Dr. J._____, das nicht auf für die Schweiz repräsentativen Grundlagen beruhe, noch – mangels einer Adjustierung – die von der Beschwerdeführerin nachgereichten explorativen Analysen etwas zu ändern vermöchten (vgl. act. 1277 bis 1297).

C.

Mit Beschwerde vom 30. Juni 2008 beantragte die Beschwerdeführerin dem Bundesverwaltungsgericht, die Verfügung des Instituts vom 29. Mai 2008 sei aufzuheben und A._____ die Zulassung zu erteilen; eventuell sei der Sachverhalt zur erneuten Abklärung an das Institut zurückzuweisen – alles unter Kosten- und Entschädigungsfolge.

Zur Begründung dieser Anträge führte die Beschwerdeführerin im Wesentlichen aus, A._____ sei aufgrund derselben Belege, wie sie im vorinstanzlichen Verfahren eingereicht worden seien, von diversen ausländischen Behörden die Zulassung erteilt worden. Dies gelte es zu berücksichtigen. Indessen habe sich das Institut in der angefochtenen Verfügung nicht mit den Beurteilungen der ausländischen (Zulassungs-) Behörden zu A._____ auseinandergesetzt. Dadurch sei ihr Gehörsanspruch verletzt worden. In der Schweiz sei eine Impfung mit A._____ vornehmlich angesichts der durch B._____ viren verursachten Hospitalisationen und Arztvisiten notwendig. Die ausreichende Wirksamkeit der E._____ -Komponente von A._____ sei belegt und – angesichts der Wirksamkeitswerte (PP-Wirksamkeiten von D._____% , X._____% und X._____% sowie ITT-Wirksamkeiten von

X._____% , X._____% und X._____%) – ebenso diejenige sämtlicher Komponenten (X._____ und E._____) dieses Präparats. Die ausreichende Wirksamkeit eines Arzneimittels könne durchaus primär mittels der Ergebnisse einer PP-Analyse nachgewiesen werden – einer Analyse, bei der die statistisch relevante Probandengruppe auf echte Impfvorsager beschränkt werde bzw. auf Probanden, welche die Impfung vollständig erhalten und sich dennoch mit den Erregern infiziert hätten. Der C._____%ige ITT-Wirksamkeitswert von A._____, der auf einem "full analysis set" bzw. einer strengen ITT-Analyse mit sämtlichen Probanden beruhe, sei indessen zu konservativ, widerspiegle er doch ein die Wirklichkeit verzerrendes "worst-case-szenario". Zwecks Beurteilung der Wirksamkeit von A._____ könne daher nicht primär auf diesen Wirksamkeitswert abgestellt werden. Ohnehin hätten nicht nur diverse ausländische (Zulassungs-)Behörden, sondern auch die Eidgenössische Kommission für Impffragen (*im Folgenden*: EKIF) eine ausreichende Wirksamkeit von A._____ bestätigt. Auch könne aufgrund der ausländischen Zulassungen und der Äusserungen der EKIF darauf geschlossen werden, dass kein erhöhtes Risiko für D._____ oder das F._____ vorliege. Ferner habe das Institut verkannt, dass sich laut EKIF die Wirksamkeit von A._____ nicht mit derjenigen des in der Schweiz zugelassenen Präparates K._____ vergleichen lasse, und dass A._____ auch mit der Auflage der Durchführung von Postmarketing Studien über das F._____ und D._____ hätte zugelassen werden können. Somit habe das Institut den rechtserheblichen Sachverhalt unkorrekt festgestellt und gewürdigt, und verstosse die angefochtene Verfügung gegen die massgebenden Bestimmungen, insbesondere auch gegen die Wirtschaftsfreiheit, das Verhältnismässigkeits- und Rechtsgleichheitsprinzip sowie das Willkürverbot.

D.

Den mit Zwischenverfügung vom 4. Juli 2008 einverlangten Verfahrenskostenvorschuss von Fr. 5'000.- leistete die Beschwerdeführern am 18. Juli 2008.

E.

In seiner Vernehmlassung vom 8. September 2008 beantragte das Institut, die Beschwerde sei abzuweisen, soweit darauf eingetreten werden könne.

Zur Begründung führte es im Wesentlichen aus, es habe die Beurteilungen der ausländischen (Zulassungs-)Behörden zu A._____ durchaus gewürdigt, indessen unter Berücksichtigung der besonderen schweizerischen Gegebenheiten insb. Epidemiologie zu Recht autonom entschieden (während 10 Jahren keine Mortalität infolge von B._____virusinfektionen, harmloser Verlauf der X._____ sowie Nichtfigurieren der B._____virusimpfung im schweizerischen Impfplan). Einzig die strenge ITT-Analyse könne einen unverfälschten Nachweis der Wirksamkeit eines Arzneimittels im klinischen Alltag liefern. Sie sei der PP-Analyse vorzuziehen, bei der vorliegend nur die X._____ Probanden des Kollektivs der Studie G._____ von X._____ Personen (X._____ in der Gruppe A._____ und X._____ in der Placebogruppe) erfasst bzw. nicht ausgeschlossen worden seien, welche sich prüfkonform verhalten hätten.

Auch die Ergebnisse modifizierter ITT-Analysen stellten keinen zuverlässigen Wirksamkeitsbeleg dar. Bei dieser Analyseart würden – je nach individuell vom Arzneimittelhersteller vordefinierten, nicht immer schwerwiegenden Gründen – Probanden ausgeschlossen, Wirksamkeitsergebnisse demnach optimiert bzw. statistisch verzerrt. Immer wenn die Ergebnisse der strengen ITT-Analyse und PP-Analyse erheblich divergierten, bestünden Zweifel an der Zuverlässigkeit einer Wirksamkeitsstudie. Daher seien Ausschlussgründe präzise zu umschreiben und zu belegen. Bei insgesamt X._____ von der Studie G._____ wegen formaler Mängel ausgeschlossener Probanden mit hochgradigem klinischen Verdacht auf B._____virusinfektionen sei unklar bzw. nicht belegt, ob und wie viele Stuhlproben vollständig gefehlt hätten, oder ob ein anderer Fehler bzw. Protokollverstoss für ihren Ausschluss verantwortlich gewesen sei. Es sei davon auszugehen, dass rund X._____% der mit A._____ geimpften Probanden als echte Therapieversager von der Analyse ausgeschlossen worden seien. Die postulierte D._____%ige PP-Wirksamkeit dieses Präparats sei somit verfälscht bzw. zu hoch, und zwecks Beurteilung der Wirksamkeit sei auf den ITT-Wert von X._____% abzustellen, der ungenügend sei.

Die Studie H._____ belege zudem weder eine ausreichende "Add-on-Wirkung" der E._____Komponente zu den vier verschiedenen X._____Komponenten (X._____) noch eine statistisch signifikante Wirkung dieser Komponente als monovalenter Impfstoff. Auch die M._____ -Typen-Assays -Daten änderten daran nichts. Im Rahmen dieser Assays sei ein äusserst kleiner, ungenügender Anteil von

Stuhlproben der an den Studien G._____ und X._____ L._____ (im Folgenden: Studie L._____) gesamthaft beteiligten Probanden untersucht worden. Auch existiere kein wissenschaftlich gesicherter Zusammenhang zwischen dem Anstieg neutralisierender Antikörper gegen B._____viren im Blut und der klinischen Response und damit der Vermeidung einer X._____. Die im Vergleich zu A._____ erheblich bessere und ausreichende Wirksamkeit von K._____ lasse sich zudem weder mit der unterschiedlichen Dosierung (3 Dosen A._____ und 2 Dosen K._____) noch mit unterschiedlichen Beurteilungskriterien im Rahmen der pivotalen Studien zu diesen Präparaten erklären. Unter diesen Umständen liege kein Ausnahmefall vor, der ein Abstellen auf die PP-Wirksamkeitswerte von A._____ erlauben würde. Ferner habe die Beschwerdeführerin den wissenschaftlich plausiblen Zusammenhang zwischen der Verabreichung von A._____ und D._____ sowie dem F._____ nicht widerlegt. Auch aus diesem Grunde sei A._____ zu Recht nicht zugelassen worden.

F.

Nachdem das vorliegende Verfahren am 5. März 2009 sistiert und am 13. Oktober 2009 wieder aufgenommen worden war, bestätigte das Institut am 18. Dezember 2009 seine bisherigen Anträge sowie im Wesentlichen deren Begründung. Ergänzend führte es sinngemäss aus, auch die seitens der Beschwerdeführerin nachgereichte Postmarketing-Studie M._____ (im Folgenden: Studie M._____) sei – insbesondere mangels Anpassung der Teststärke – nicht geeignet, den wissenschaftlich plausiblen Zusammenhang zwischen der Verabreichung von A._____ und D._____ sowie dem F._____ zu widerlegen.

G.

In ihrer Replik vom 12. April 2010 bestätigte die Beschwerdeführerin ebenfalls ihre bisherigen Anträge sowie sinngemäss deren Begründung.

Ergänzend führte sie im Wesentlichen aus, wie bei A._____ seien bei den Wirksamkeitsstudien zu K._____ vor der vollständigen Impfung an X._____ erkrankte Probanden ausgeschlossen worden. K._____ enthalte auf einem Virenstrang nicht nur ein virales Antigen X._____, sondern zusätzlich ein E._____ -Antigen. Es sei daher als polyvalenter Impfstoff zu qualifizieren und nicht rechtens, dass das Institut nur bei A._____ – nicht aber bei K._____ – den Wirksamkeitsnachweis für eine einzelne virale Komponente verlangt habe. Im Rahmen der

Wirksamkeitsstudien zu K._____ habe – wie der vom Institut genehmigten Fachinformation zu diesem Präparat entnommen werden könne – ebenfalls die PP-Analyse im Vordergrund gestanden. Die Gründe für den – auf gleichen Kriterien wie bei K._____ beruhenden – Ausschluss von X._____ Probanden aus der PP-Analyse zu A._____ seien ausreichend dokumentiert. Bereits angesichts der Unterschiede in den Studienpopulationen und der sich überschneidenden Konfidenzintervalle habe sodann die EKIF zu Recht gefolgert, dass die Wirksamkeitswerte von A._____ und K._____ nicht vergleichbar seien. Demnach habe das Institut A._____ ungerechtfertigterweise nach völlig anderen Massstäben als K._____ beurteilt. Die der Bevorzugung der ITT-Analyse zugrunde liegende Annahme des Instituts, bei den im Rahmen der PP-Analyse ausgeschlossenen Probanden habe es sich mit X._____ %iger Wahrscheinlichkeit um echte Impfversager gehandelt, sei wissenschaftlich nicht belegt. Ferner bestätigten auch Postmarketingverfahren aus den USA, dass die C._____ %ige ITT-Wirksamkeit von A._____ nicht der tatsächlichen Wirksamkeit dieses Präparats in der klinischen Praxis entspreche. Bereits angesichts der Ergebnisse der Studie H._____ könne sodann die ausreichende Wirksamkeit der E._____ -Komponente von A._____ als erstellt gelten, wäre doch eine wesentliche höhere Anzahl von B._____ virusinfektionen erforderlich gewesen, um Unterschiede zwischen dem quadrivalenten und pentavalenten Impfstoff festzustellen. Entgegen der Behauptung des Instituts seien im Rahmen der M._____ -Typen-Assays keine serologischen Daten, sondern Stuhlproben analysiert worden, und Tests hätten ergeben, dass die E._____ -Komponente sowohl einen Schutz gegen die X._____ -Typen – einen in A._____ nicht enthaltenen X._____ -Virentypus – als auch gegen den E._____ -Virustypen bewirke. K._____ sei zudem keineswegs sicherer als A._____. Vielmehr sei bei K._____ eine inakzeptable Anzahl von Todesfällen wegen Q._____ festgestellt worden und laute die US-Produkteinformation zu diesem Präparat seit _____ 2010 gleich wie diejenige zu A._____.

In der Schweiz gebe es zudem keine – im Vergleich zu Europa oder den USA – besondere Epidemiologie und stehe ohnehin nicht die Vermeidung von nie ausschliessbaren Todesfällen im Vordergrund, sondern – wie in allen Industriestaaten – die Prävention vor schweren B._____ virus-erkrankungen und die Dämpfung der Kosten der öffentlichen Gesundheit. Insbesondere habe eine Studie von Dr. M._____ -Typen-Assay-Daten

ergeben, dass rund X. _____ % aller Kinder in der Schweiz infolge einer B. _____ virusinfektion hospitalisiert werden müssten und erfülle eine B. _____ virusimpfung laut EKIF die Voraussetzungen für eine empfohlene ergänzende Impfung. Einzig die relativ hohen Impfkosten, indes keineswegs Sicherheitsbedenken, seien dafür ausschlaggebend gewesen, dass die EKIF keine Empfehlung für B. _____ virenimpfstoffe abgegeben habe. Die mit 3 Dosen A. _____ zugeführte Virusmenge sei zwar grösser als diejenige bei Verabreichung von 2 Dosen K. _____. Dieser Umstand lasse aber keine zuverlässigen Rückschlüsse auf eine Beeinträchtigung der Sicherheit von A. _____ zu. Zudem sei die Studie M. _____, deren Teststärke mittels Erweiterung der ursprünglich vorgesehenen Probandenzahl angepasst worden sei, durchaus geeignet, einen Zusammenhang zwischen der Verabreichung von A. _____ und D. _____ sowie dem F. _____ zu widerlegen. Ferner habe das Institut in der angefochtenen Verfügung nicht begründet, weshalb der Gutachter Dr. J. _____ nicht alle wesentlichen Aspekte berücksichtigt habe. Auch insoweit sei der Gehörsanspruch verletzt worden. Ohnehin bestehe bereits angesichts der anwendbaren gesetzlichen Bestimmungen sowie der ab dem 1. Dezember 2008 geltenden Anleitung des Instituts betreffend die Berücksichtigung ausländischer Zulassungen Anspruch darauf, dass A. _____ – ohne weitere materielle Prüfung – in der Schweiz zugelassen werde.

H.

In der Duplik vom 30. Juni 2010 bestätigte das Institut seine bisherigen Anträge und sinngemäss auch deren Begründung. Zudem führte es weitere Gründe an, weshalb die Beschwerdeführerin einen Zusammenhang zwischen der Verabreichung von A. _____ und D. _____ sowie dem F. _____ nicht widerlegt habe.

Im Weiteren hielt das Institut im Wesentlichen fest, angesichts des bereits zugelassenen, wirksameren K. _____ bestehe in der Schweiz kein Bedarf für die Zulassung von A. _____. Für die Bevölkerung in Europa bestehe nach einer Exposition mit K. _____ kein Q. _____risiko. Es existiere auch kein Zusammenhang zwischen der Verabreichung dieses Präparats und einem erhöhten Risiko für D. _____ oder das F. _____. Auf Beurteilungen und/oder Impfeempfehlungen ausländischer (Zulassungs-) Behörden sei angesichts der besonderen epidemiologischen Verhältnisse in der Schweiz nicht abzustellen. Da die EKIF über umfangreichere B. _____ virenepidemiologiedaten als Dr. R. _____ verfügt habe, sei mit Ersterer davon auszugehen, dass

B._____virusinfektionen in der Schweiz nicht potentiell tödliche, sondern überwiegend geringfügige sowie ungefährliche Erkrankungen darstellten. Eine Impfung gegen B._____viren sei daher in der Schweiz weder medizinisch erforderlich noch wirtschaftlich vertretbar.

Von der Beschwerdeführerin behauptete, nicht belegte methodische Unterschiede der Analysen könnten die im Vergleich zu K._____ erheblich geringere ITT-Wirksamkeit von A._____ nicht erklären. Modifizierte Analysen erlaubten sodann keinen Vergleich der Wirksamkeit eines Präparats mit anderen Arzneimitteln. Auch aus diesem Grunde sei der statistische Stellenwert der modifizierten ITT-Analysen zu A._____ gering und erübrige sich eine Auseinandersetzung mit denselben. Herstellerunabhängig und somit statistisch klar definiert sei zwar eine unmodifizierte PP-Analyse; vorzuziehen sei aber die strenge ITT-Analyse, welche dem klinischen Alltag mit die optimale Einnahme des Präparats behindernden Bedingungen – insbesondere Fehlern bei der Medikamenteneinnahme sowie Unverträglichkeiten – am nächsten komme. Dass es sich bei den infolge Protokollverstößen ausgeschlossenen Probanden mit X._____%iger Wahrscheinlichkeit um echte Impfversager gehandelt habe, sei angesichts des "Ratgebers Infektionskrankheiten" des Z._____ eine wissenschaftlich plausible bzw. vertretbare Annahme.

Die ITT-Analyse, welche eine ITT-Wirksamkeit von A._____ von C._____% ergeben habe, sei zudem – entgegen den Ausführungen der Beschwerdeführerin – als (gering) modifizierte ITT-Analyse zu qualifizieren, seien doch nach Verabreichung der ersten Impfdosis nur B._____virusinfektionen mitgezählt worden, die mindestens 14 Tage nach der Impfung aufgetreten seien; also zu einem Zeitpunkt, nachdem eine endogene Immunreaktion die Basis für den Impfschutz habe bilden können. Hingegen sei bei K._____ unmittelbar nach Verabreichung der ersten Impfdosis bzw. nicht erst nach Ablauf einer Karenzfrist sowie ohne Ausschluss von in diesem Präparat nicht enthaltenen B._____virustypen eine strenge ITT-Analyse durchgeführt worden. Sekundäre Analyseendpunkte, wie die Wirksamkeit von A._____ gegen schwere B._____virusinfektionen und B._____virusinfektionen über zwei Virensaisons sowie die Inanspruchnahme des Gesundheitswesens infolge von Infektionen, könnten infolge der mit dem multiplen Testen einhergehenden, nicht korrigierten statistischen Verzerrung eine zuverlässige Abklärung des primären Endpunktes nicht ersetzen – ebenso wenig die Postmarketingstudien zu A._____, habe es sich bei diesen doch nicht um methodisch ausreichend prospektiv geplante und

kontrollierte Studien gehandelt. Im Rahmen der pivotalen ITT- und PP-Wirksamkeitsanalysen zu K._____ seien einzig statistisch vernachlässigbare Probandenanteile von X._____% bzw. X._____% ausgeschlossen worden, während die Ausschlussquote bei der pivotalen PP-Analyse zu A._____ Y._____% betragen habe. K._____ enthalte neben der X._____Komponente zwar auch eine E._____Komponente. Die E._____Komponente stamme aber natürlicherweise vom gleichen X._____Virus wie die X._____Komponente ab und es sei unmöglich – und daher nicht sinnvoll – für einzelne Virusbestandteile desselben _____ Virus getrennte Wirksamkeitsnachweise zu verlangen.

Vom monovalenten K._____ unterscheide sich das pentavalente A._____ insbesondere dadurch, dass seine E._____Komponente überwiegend von einem X._____virus abstamme und als zusätzliches Impfvirus in getrennter Form zu den vier X._____Stämmen hinzugefügt worden sei. Es sei daher zu Recht ein Nachweis der ausreichenden Wirksamkeit der E._____Komponente von A._____ gefordert worden. Die Ergebnisse der Studie H._____ seien hierzu allerdings untauglich. So sei der E._____Test nur an einem sehr kleinen Teil der Probanden durchgeführt worden und könnten sekundäre Endpunkte, wie die von der Beschwerdeführerin ins Recht gelegte Wirksamkeit von A._____ gegen Hospitalisationen und Notfallbesuche, nicht akzeptiert werden. Im Rahmen der M._____Typen-Assays seien zudem zu wenig Stuhlproben nachuntersucht worden. Da zudem die Beschwerdeführerin im vorinstanzlichen Verfahren keine direkte Zulassung von A._____ aufgrund ausländischer Zulassungen beantragt habe, bestehe kein Anspruch darauf, dass das Präparat ohne weitere materielle Prüfung in der Schweiz zugelassen werde.

I.

Mit unaufgefordert eingereicherter Eingabe vom 17. Oktober 2010 bestätigte die Beschwerdeführerin ihre bisher gestellten Anträge sowie sinngemäss deren Begründung. Ergänzend führte sie im Wesentlichen aus, die C._____%ige ITT-Wirksamkeit von A._____ beruhe durchaus auf einer strengen ITT-Analyse. Das Institut habe bei der PP-Analyse zum primären Endpunkt von K._____ – anders als bei derjenigen zu A._____ – die zweiwöchige Karenzfrist nach Verabreichung der letzten Impfdosis akzeptiert. Im Rahmen der Zulassung von K._____ seien die Ergebnisse von HC-Analysen (mit-)berücksichtigt worden. Die Teststärke der Studien zum D._____risiko

sowie zum Risiko des F._____ sei sowohl bei A._____ als auch bei K._____ ausreichend gewesen. Angesichts aktueller Postmarketingdaten zu K._____ könne sodann ein erhöhtes D._____risiko bei Verabreichung dieses Präparates nicht ausgeschlossen werden.

J.

In ihrer Stellungnahme vom 22. November 2010 bestätigte auch die Vorinstanz ihre bis dahin gestellten Anträge sowie deren Begründung, und führte ergänzend im Wesentlichen aus, eine zweiwöchige Wartefrist nach Verabreichung der letzten Impfdosis K._____ könne der schweizerischen Fachinformation zu diesem Präparat, das nicht primär aufgrund von HC-Analyseergebnissen zugelassen worden sei, nicht entnommen werden. Ausreichende Teststärken der Studien zum D._____risiko sowie zum Risiko des F._____ nach Verabreichung von A._____ seien nicht belegt. Die Ergebnisse der von der Beschwerdeführerin angeführten Postmarketingstudie zu K._____ könnten weder auf die Schweiz noch auf A._____ übertragen werden.

K.

Mit Verfügung vom 4. Januar 2011 wurde die erneut unaufgefordert eingereichte Eingabe der Beschwerdeführerin vom 17. Dezember 2010 der Vorinstanz zur Kenntnisnahme zugestellt und der Schriftenwechsel geschlossen.

L.

Auf die weiteren Ausführungen der Parteien sowie die eingereichten Unterlagen wird – soweit erforderlich – in den nachfolgenden Erwägungen näher eingegangen.

Das Bundesverwaltungsgericht zieht in Erwägung:

1.

Zu beurteilen ist die Beschwerde vom 30. Juni 2008 gegen die Verfügung vom 29. Mai 2008, mit welcher die Vorinstanz das Gesuch vom 24. Juni 2005 um Zulassung des Präparats A._____ abgewiesen sowie die Gebühr für das vorinstanzliche Verfahren auf Fr. 25'000.- festgesetzt hat.

1.1. Das Verfahren vor dem Bundesverwaltungsgericht richtet sich im Wesentlichen nach den Vorschriften des Bundesgesetzes vom 20. De-

zember 1968 über das Verwaltungsverfahren (VwVG, SR 172.021) sowie des Verwaltungsgerichtsgesetzes vom 17. Juni 2005 (VGG, SR 173.32; vgl. Art. 37 VGG; vgl. auch Art. 84 Abs. 1 des Heilmittelgesetzes vom 15. Dezember 2000 [HMG, SR 812.21]). Dabei ist grundsätzlich auf jene Verfahrensbestimmungen abzustellen, die im Zeitpunkt des gerichtlichen Urteils in Kraft stehen – abgesehen von Ausnahmen, die vorliegend ohne Belang sind (vgl. dazu ALFRED KÖLZ/ISABELLE HÄNER, Verwaltungsverfahren und Verwaltungsrechtspflege des Bundes, 2. Aufl., Zürich 1998, Rz. 79).

1.2. Gemäss Art. 31 VGG beurteilt das Bundesverwaltungsgericht Beschwerden gegen Verfügungen im Sinne von Art. 5 VwVG, die von den in Art. 33 VGG genannten Behörden erlassen wurden. Zu diesen gehört auch die Vorinstanz, welche mittels Verfügung über Gesuche um Zulassung von verwendungsfertigen Arzneimitteln befindet (vgl. Art. 33 Bst. e VGG, Art. 9 Abs. 1 und Art. 68 Abs. 2 HMG). Es liegt zudem keine Ausnahme nach Art. 32 VGG vor, so dass das Bundesverwaltungsgericht zum Entscheid in vorliegender Sache zuständig ist.

1.3. Die Beschwerdeführerin, welche als Partei am vorinstanzlichen Verfahren teilgenommen hat, ist durch die angefochtene Verfügung besonders berührt und hat an deren Aufhebung ein schutzwürdiges Interesse (vgl. Art. 48 Abs. 1 VwVG). Nachdem auch der Verfahrenskostenvorschuss von Fr. 5'000.- innert Frist geleistet worden ist, kann auf die form- und fristgerecht eingereichte Beschwerde eingetreten werden (vgl. Art. 50, 52 und 63 Abs. 4 VwVG).

2.

2.1. Das Bundesverwaltungsgericht ist nach dem Grundsatz der Rechtsanwendung von Amtes wegen nicht an die Begründung der Begehren der Parteien gebunden (vgl. Art. 62 Abs. 4 VwVG). Im Rahmen seiner umfassenden Kognition (vgl. Art. 84 Abs. 1 HMG i.V.m. Art. 49 VwVG) kann es 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).

2.2. Das Bundesverwaltungsgericht überprüft nur den Entscheid der unteren Instanz und setzt sich nicht an deren Stelle. Insbesondere dann,

wenn die Ermessensausübung, die Anwendung unbestimmter Rechtsbegriffe oder die Sachverhaltswürdigung hoch stehende, spezialisierte technische oder wissenschaftliche Kenntnisse erfordert, ist eine Zurückhaltung des Gerichts bei der Überprüfung vorinstanzlicher Bewertungen angezeigt (vgl. BGE 130 II 449 E. 4.1, BGE 126 II 43 E. 4c, BGE 121 II 384 E. 1, BGE 108 V 130 E. 4c/dd; vgl. auch VPB 67.31 E. 2, VPB 68.133 E. 2.4; MOSER/BEUSCH/KNEUBÜHLER, Prozessieren vor dem Bundesverwaltungsgericht, Basel 2008, Rz. 2.154 ff.; YVO HANGARTNER, Behördenrechtliche Kognitionsbeschränkungen in der Verwaltungsrechtspflege, in: Benoît Bovay/Minh Son Nguyen [Hrsg.], *Mélanges en l'honneur de Pierre Moor*, Bern 2005, S. 326 f., BEATRICE WAGNER PFEIFFER, Zum Verhältnis von fachtechnischer Beurteilung und rechtlicher Würdigung im Verwaltungsverfahren, in: ZSR, NF 116, I. Halbbd., S. 442 f.).

3.

In formeller Hinsicht rügt die Beschwerdeführerin, die angefochtene Verfügung beinhalte weder eine Auseinandersetzung mit den Beurteilungen der ausländischen (Zulassungs-)Behörden zu A._____ noch eine Begründung, weshalb das Institut die von Dr. J._____ in seinem Gutachten vom _____ 2007 dargelegten wesentlichen Aspekte nicht berücksichtigt habe. Dadurch sei ihr verfassungsmässiger Anspruch auf rechtliches Gehör verletzt worden.

3.1. Der in Art. 29 Abs. 2 der Bundesverfassung vom 18. April 1999 der Schweizerischen Eidgenossenschaft (BV, SR 101) garantierte Anspruch auf rechtliches Gehör umfasst die Rechte der Parteien auf Teilnahme am Verfahren und auf Einflussnahme auf den Prozess der Entscheidungsfindung. In diesem Sinne dient es einerseits der Sachabklärung, stellt andererseits aber auch ein persönlichkeitsbezogenes Mitwirkungsrecht beim Erlass von Verfügungen dar, welche in die Rechtsstellung des Einzelnen eingreifen (vgl. BGE 126 V 131 f., BGE 121 V 152; ALFRED KÖLZ/ISABELLE HÄNER, a.a.O., Rz. 292 ff.). Zum verfassungsmässigen Anspruch auf rechtliches Gehör, der für das Verwaltungsverfahren in Art. 26 ff. VwVG konkretisiert worden ist, gehören insbesondere Garantien bezüglich Beweisverfahren, Begründungspflicht der Behörden und Akteneinsicht. Darin enthalten ist ebenfalls das Recht, sich vor Erlass einer Verfügung zu allen rechtserheblichen Punkten äussern zu können (Art. 30 VwVG), sowie der Anspruch, dass sich die Behörden mit den rechtserheblichen Parteivorbringen einlässlich auseinandersetzen (vgl. etwa BGE 112 Ia 109; VPB 61.31 E. 3.1.1). Die Begründungspflicht verlangt, dass behördliche Anordnungen derart einlässlich begründet werden, dass die Be-

troffenen die Verfügung sachgerecht anfechten können (Art. 35 Abs. 1 VwVG; vgl. BGE 129 I 232 Erw. 3.2). Dabei kann sich die verfügende Behörde auf die wesentlichen Gesichtspunkte beschränken und muss auf Vorbringen, die nicht entscheidrelevant sind, nicht eingehen. Erforderlich ist, dass sich aus der Gesamtheit der Begründung ergibt, weshalb die Behörde den Vorbringen der Partei nicht folgen konnte (vgl. zum Ganzen KÖLZ/ HÄNER, a.a.O., Rz. 355 ff.; BGE 126 V 75 E 5b/dd und BGE 124 V 180 E. 1a, je mit Hinweisen).

Da die Verletzung des Gehörsanspruchs grundsätzlich ungeachtet der Erfolgsaussichten in der Sache selbst zur Aufhebung der angefochtenen Verfügung führen kann, rechtfertigt es sich, diese Rüge vorab zu beurteilen (vgl. BGE 124 V 180 E. 1a mit Hinweisen; vgl. auch ULRICH HÄFELIN/WALTER HALLER/HELEN KELLER, Schweizerisches Bundesstaatsrecht, 7. Aufl., Zürich 2008, Rz. 838 f.).

3.2. Es trifft zwar zu, dass der angefochtenen Verfügung keine Stellungnahme des Instituts zu den Beurteilungen ausländischer (Zulassungs-) Behörden entnommen werden kann. Die Vorinstanz hat aber die aus ihrer Sicht wesentlichen Gesichtspunkte ihres Entscheides ausführlich dargelegt und die Beschwerdeführerin konnte aus der fehlenden Erwähnung ausländischer Zulassungen schliessen, dass diese – in Anwendung von Art. 13 HMG – als nicht entscheidwesentlich erachtet worden sind. Zudem hat die Vorinstanz nachvollziehbar begründet, warum sie den gutachterlichen Schlussfolgerungen von Dr. med. J. _____ vom _____ 2007 nicht folgen konnte. Der Beschwerdeführerin war es denn auch durchaus möglich, in ihrer Beschwerde sachgerechte Rügen vorzubringen. Unter diesen Umständen liegt keine Verletzung des Anspruchs auf rechtliches Gehör vor.

3.3. Selbst wenn in der fehlenden Auseinandersetzung mit den Beurteilungen ausländischer (Zulassungs-) Behörden eine Verletzung des rechtlichen Gehörs gesehen würde, so wäre diese im Verfahren vor dem Bundesverwaltungsgericht, das die Sache mit voller Kognition beurteilt, und in dem ein mehrfacher Schriftenwechsel durchgeführt worden ist, ohne Zweifel geheilt worden. Auch wenn die Gehörsverletzung als schwerwiegend zu qualifizieren wäre, müsste von einer Rückweisung der Sache an die Vorinstanz abgesehen werden, würde sie doch zu einem formalistischen Leerlauf bzw. einer mit dem allseitigen prozessökonomischen Interesse an einer möglichst beförderlichen Beurteilung der

Sache unvereinbaren Verfahrensverzögerung führen (vgl. hierzu BGE 133 I 201 E. 2.2 und BGE 132 V 381 E. 5.1, je mit Hinweisen).

4.

Im Folgenden werden für die Beurteilung der Streitsache wesentliche Bestimmungen und von der Rechtsprechung dazu entwickelte Grundsätze dargestellt.

4.1. Verwendungsfertige Arzneimittel dürfen – unter Vorbehalt von vorliegend irrelevanten Ausnahmen gemäss Art. 9 Abs. 2 HMG und internationalen Abkommen über die Anerkennung von ausländischen Zulassungen – in der Schweiz nur dann in Verkehr gebracht werden, wenn sie vom Institut zugelassen worden sind (vgl. Art. 9 Abs. 1 HMG sowie PETER MOSIMANN/MARKUS SCHOTT, *in*: Thomas Eichenberger/Urs Jaisli/Paul Richli [Hrsg.], Basler Kommentar zum Heilmittelgesetz, Basel 2006 [*im Folgenden*: Kommentar HMG], Rz. 29 zu Art. 9; CHRISTA TOBLER, Kommentar HMG, Rz. 2 zu Art. 13). Zugelassen wird ein Arzneimittel nur, wenn aufgrund der vom Gesuchsteller beizubringenden Dokumentation unter anderem schlüssig belegt ist, dass es – kumulativ – qualitativ hoch stehend sowie in der gewählten Dosierung für die beanspruchten Indikationen oder Anwendungsgebiete relativ sicher und ausreichend wirksam ist, mithin ein günstiges Nutzen/Risiko-Verhältnis aufweist (vgl. Art. 16 Abs. 1 i.V.m. Art. 10 Abs. 1 Bst. a HMG; vgl. auch Botschaft des Bundesrates vom 1. März 1999 zu einem Bundesgesetz über Arzneimittel und Medizinprodukte, BBl 1999 S. 3453 ff., Separatdruck [*im Folgenden*: Botschaft HMG], S. 45). Zulassungsgesuche müssen sämtliche für die Beurteilung der Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit erforderlichen Angaben und Unterlagen enthalten, die in Art. 11 Abs. 1 HMG genannt sind. Vorzulegen sind in der Regel die in Art. 3ff. der Verordnung vom 9. November 2001 des Schweizerischen Heilmittelinstituts über die Anforderungen an die Zulassung von Arzneimitteln (AMZV, SR 812.212.22) detailliert bezeichneten Unterlagen.

4.2. Die Zulassung stellt eine Polizeibewilligung dar, auf deren Erteilung ein Gesuchsteller dann Anspruch hat, wenn er die gesetzlichen Voraussetzungen erfüllt (vgl. Art. 10 Abs. 1 HMG i.V.m. Art. 16 Abs. 1 HMG). Die Entscheidung darüber, ob die Zulassung erteilt wird oder nicht, liegt daher nicht im Ermessen der Vorinstanz als Bewilligungsbehörde. Sie muss die Zulassung erteilen, wenn der Gesuchsteller die Voraussetzungen gemäss Art. 10 HMG erfüllt, er insbesondere mit seiner Dokumentation beweisen kann, dass das Arzneimittel den Qualitäts-

anforderungen entspricht, (relativ) sicher und (ausreichend) wirksam ist (vgl. Art. 10 Abs. 1 Bst. a HMG) – und die Vorinstanz darf die Zulassung nicht erteilen, wenn dieser Nachweis nicht erbracht wird (vgl. Art. 7 Abs. 1 und 3 der Verordnung vom 17. Oktober 2001 über die Arzneimittel [VAM, SR 812.212.21]; VPB 69.21 E. 3.1; vgl. auch Botschaft HMG S. 45). Gegenstand des Zulassungsverfahrens bildet demnach nicht etwa die materielle Frage, ob ein Arzneimittel den Qualitäts-, Sicherheits- und Wirksamkeitsanforderungen genügt, sondern vielmehr die prozessuale Frage, ob mit den beigebrachten Unterlagen bewiesen worden ist, dass die Zulassungsvoraussetzungen kumulativ erfüllt sind. Allerdings verfügt das Institut auch insoweit über einen relativ weiten Beurteilungsspielraum, sind doch die Zulassungsvoraussetzungen im Heilmittelgesetz und den gestützt darauf erlassenen Verordnungen relativ unbestimmt bzw. mittels unbestimmten Rechtsbegriffen umschrieben. Diesen Beurteilungsspielraum hat die Vorinstanz in rechts- und verhältnismässiger, rechtsgleicher, willkürfreier sowie angemessener Weise zu nutzen (vgl. VPB 69.21 E. 3.1 sowie ULRICH HÄFELIN/GEORG MÜLLER/FELIX UHLMANN, Allgemeines Verwaltungsrecht, 6. Aufl., Zürich 2010, Rz. 2534).

Dies ermöglichen ihr insbesondere Nebenbestimmungen bzw. Auflagen und Bedingungen zur Zulassung. Da allerdings Zulassungen nur dann erteilt werden dürfen, wenn die vorerwähnten gesetzlichen Voraussetzungen kumulativ erfüllt sind, können Auflagen und/oder Bedingungen alleine der Sicherstellung (z.B. "monitored release") oder der Verbesserung (z.B. Nachreichung von formellen Unterlagen) eines an sich genügenden Zulassungsstatus dienen; nicht aber als Ersatz für fehlende Zulassungsvoraussetzungen. Folglich lassen sich erhebliche Mängel der Qualität, Sicherheit und/oder Wirksamkeit bzw. der diesbezüglichen Dokumentation durch Nebenbestimmungen der Zulassungsverfügung nicht beheben (vgl. Urteil des Bundesverwaltungsgerichts C-2249/2006 vom 12. März 2008 E. 5.5.1 mit Hinweis auf VPB 69.21 E. 3.1).

5.

Im vorliegenden Verfahren ist vorab umstritten, ob es der Beschwerdeführerin gelungen ist, die ausreichende Wirksamkeit und die relative Sicherheit des Arzneimittels A._____ zu belegen. In erster Linie stellt sich die Frage, ob zur Beurteilung der Wirksamkeit auf die ITT-Analyse abzustellen ist, oder ob die PP-Analyse beigezogen werden kann.

5.1. Das Institut stellt sich auf den Standpunkt, entscheidend sei die klinische Wirksamkeit, die nur anhand einer ITT-Analyse ermittelt werden

könne, welche den Behandlungsalltag widerspiegle. Die vorgelegte Analyse zeige nur eine ITT-Wirksamkeit von C._____% , was ungenügend sei. PP-Analysen könnten nur ausnahmsweise berücksichtigt werden, wenn sie in gleicher Weise wie eine ITT-Analyse geeignet seien, die klinische Wirksamkeit darzustellen. Vorliegend sei dies nicht der Fall – nicht zuletzt deshalb, weil die vorgelegten Studien Mängel aufwiesen.

Die Beschwerdeführerin räumt zwar ein, dass die vorgelegte ITT-Analyse nur eine geringe Wirksamkeit des zu beurteilenden Arzneimittels nachweise. Sie macht aber sinngemäss geltend, die vorgelegten Studien zur PP-Wirksamkeit müssten ebenfalls berücksichtigt werden. Das Institut wende einen zu strengen Massstab an und gehe unverhältnismässig vor, wenn es die Wirksamkeit allein aufgrund der ITT-Analyse beurteile. Mit der PP-Analyse sei die ausreichende Wirksamkeit belegt. Das Institut habe die PP-Analyse zu Unrecht als mangelhaft bezeichnet und damit den Sachverhalt falsch gewürdigt. Die Verweigerung der Zulassung des Arzneimittels A.____ verletz die Wirtschaftsfreiheit, wäre doch bei Anwendung eines verhältnismässigen Prüfmassstabes und richtiger Sachverhaltswürdigung die ausreichende Wirksamkeit und relative Sicherheit des Präparates nachgewiesen.

5.2. Angesichts der Vorbringen der Beschwerdeführerin ist vorab zu prüfen, ob die vom Institut an den Nachweis der ausreichenden Wirksamkeit gestellten Anforderungen vor dem verfassungsmässigen Grundsatz der Verhältnismässigkeit standhalten (vgl. Art. 5 Abs. 2 BV). Dieser Grundsatz verlangt, dass staatliche Massnahmen zur Erreichung des im öffentlichen Interesse liegenden Ziels geeignet, erforderlich sowie angesichts des Eingriffszwecks und der Eingriffswirkung zumutbar sind (vgl. etwa BGE 136 I 17 E.4.4 mit Hinweisen; PIERRE TSCHANNEN/ULRICH ZIMMERLI/MARKUS MÜLLER, Allgemeines Verwaltungsrecht, 3. Aufl., Bern 2009, § 21 Rz. 2 ff.; ULRICH HÄFELIN/GEORG MÜLLER/FELIX UHLMANN, a.a.O., Rz. 581 ff.).

5.2.1. Aufgrund der im Vergleich zum Ausland relativ unbedenklichen epidemiologischen Situation in der Schweiz hat die Vorinstanz an den Nachweis der ausreichenden Wirksamkeit unbestrittenermassen relativ hohe Anforderungen gestellt und gelangte zum Schluss, angesichts des belegten ITT-Wirksamkeitswertes von C._____% sei die ausreichende Wirksamkeit von A.____ nicht nachgewiesen.

Gemäss der Evaluation der EKIF vom _____ 2008 sowie einer Studie von Prof. W. _____ aus dem Jahre 2008 verläuft eine B. _____ in der Schweiz überwiegend harmlos, bewirkt sie doch keine bleibenden, schwerwiegenden Gesundheitsschäden und hat seit dem Jahre 1995 keinen Todesfall mehr verursacht. Angesichts der relativen Harmlosigkeit von dieser –X. _____– Erkrankung sah die EKIF denn auch davon ab, eine Impfung gegen B. _____ viren (sowohl als Basisimpfung als auch als ergänzende Impfung) zu empfehlen (vgl. Beschwerdebeilagen 20 sowie 21 S. 1 f.; vgl. auch Vernehmlassungsbeilage 2). Diese epidemiologische Situation unterscheidet sich nicht nur von jener in Drittweltländern, sondern auch von jener in den USA und in Staaten der Europäischen Union (EU), wo B. _____ virus B. _____ bleibende Gesundheitsschäden in grösserem Ausmass sowie eine erhebliche Mortalität verursachen (vgl. hierzu insb. Beschwerdebeilagen 5 S. 2, 7 S. 1 und 21 S. 8 sowie Replikbeilage 11 S. 1).

Vor diesem Hintergrund ist es nicht nachvollziehbar, dass die Beschwerdeführerin in ihrem Memorandum vom _____ 2008 (Beschwerdebeilage 5, S. 1) festhält, die Situation in der Schweiz sei gleichartig. Der sinngemäss erhobene Einwand der Beschwerdeführerin, ein durch B. _____ viren verursachter Todesfall könne sich künftig auch in der Schweiz ereignen, vermag an der besonderen epidemiologischen Lage in der Schweiz nichts Wesentliches zu ändern. Er findet im Übrigen auch keine Stütze in den beigebrachten wissenschaftlichen Belegen – insbesondere auch nicht in der Studie der Dres. R. _____ et al. vom _____ 2009, welche für die massgebenden gesamtschweizerischen Verhältnisse ohnehin bereits deshalb weniger aussagekräftig ist, als die Evaluation der EKIF, weil sie sich im Wesentlichen nur zu Patienten des X. _____ spitals X. _____ äussert (vgl. Replikbeilage 11).

Der Feststellung der Vorinstanz, dass in der Schweiz eine im Vergleich zum Ausland relativ unbedenkliche B. _____ virenepidemiologie besteht, ist daher beizupflichten. B. _____ virus B. _____ treten zwar X. _____ relativ häufig auf, sie verlaufen aber in der Regel relativ harmlos und führen nicht zu bleibenden Schäden oder gar Todesfällen. Allein schon aus diesem Grunde rechtfertigt es sich, an den Nachweis der ausreichenden Wirksamkeit von A. _____ hohe bzw. im Vergleich zum Ausland höhere Anforderungen zu stellen. In diesem Zusammenhang ist allerdings nicht nur die geringe schweizerische Gefährdungslage durch B. _____ virus B. _____ zu berücksichtigen. Darüber hinaus muss aus gesundheitspolizeilicher Sicht auch beachtet

werden, dass A._____ laut beantragter Indikation bei Kleinkindern ab der sechsten Lebenswoche eingesetzt werden soll, was angesichts des Umstandes, dass erfahrungsgemäss jedes Arzneimittel Nebenwirkungen haben kann, nach einem strengen Massstab bei der Beurteilung der Zulassungsvoraussetzungen ruft. Es muss zudem ohnehin sichergestellt sein, dass die Patienten, insbesondere auch Kleinkinder, vor ungenügend wirksamen Arzneimitteln geschützt werden.

5.2.2. Die Anforderungen an den Nachweis der ausreichenden Wirksamkeit haben sich am allgemein anerkannten, aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik zu messen (vgl. das Urteil des Bundesgerichts 2A.243/2006 vom 22. Dezember 2006 E. 3.5.1; vgl. auch den Entscheid der Eidgenössischen Rekurskommission für Heilmittel [REKO HM] HM 05.134 vom 14. Juli 2006 E. 3.1). Die vom Institut beigezogenen internationalen Leitlinien "Note for guidance on statistical principles for clinical trials" der International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) vom 5. Februar 1998 (ICH Guideline E9 [*im Folgenden*: ICH-Leitlinie], Beschwerdebeilage 22) sowie die "Guideline on clinical evaluation of new vaccines" der European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (EMA/CHMP) vom 18. Oktober 2006 (EMA/CHMP/VWP/164653/2005 [*im Folgenden*: EMA-Leitlinie], Beschwerdebeilage 23) bilden den allgemein anerkannten, aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik ab und sind daher vorliegend zu berücksichtigen, auch wenn sie in der Schweiz keine unmittelbare Anwendung finden (vgl. PETER MOSIMANN/ MARKUS SCHOTT sowie ROBERT FERRARO, *in*: Kommentar HMG, Rz. 8 zu Art. 10 und Rz. 15f. zu Art. 53).

Diesen zwei Leitlinien kann unter anderem entnommen werden, für den primären Nachweis der Wirksamkeit eines Arzneimittels im Rahmen von "superiority trials", also Studien, welche bezwecken, die Überlegenheit eines Arzneimittels gegenüber einem Placebo zu belegen, sei in der Regel ein "full analysis set" anzuwenden, also eine strenge ITT-Analyse (vgl. ICH-Leitlinie Glossary [Beschwerdebeilage 22 S. 35]). Wie das Institut mit Berufung auf die Leitlinien zu Recht betont, können ohne eine ITT-Analyse, welche die Wirksamkeit im klinischen Alltag darstellt und bei der daher ungeachtet des Auftretens von vordefinierten Protokollverstössen grundsätzlich nur diejenigen Probanden auszuschliessen sind, die kein Präparat (Arzneimittel oder Placebo) erhalten haben, zu optimistische PP-Wirksamkeitswerte nicht angemessen evaluiert und relativiert werden. Je grösser die Unterschiede der ITT- und der PP-Werte

sind, desto geringer ist die Zuverlässigkeit bzw. Validität von Wirksamkeitsstudien. Nur ausnahmsweise, mit adäquater Begründung, kann eine PP-Analyse – bei der in der Regel nur jene Probanden berücksichtigt werden, die alle Dosen (Arzneimittel oder Placebo) erhalten und sich dennoch mit den zu vermeidenden Erregern infiziert haben – als primäre Analyse beigezogen werden. In PP-Analysen sind die Ausschlussgründe für jeden einzelnen Probanden möglichst präzise zu umschreiben und zu dokumentieren (vgl. ICH-Leitlinie Ziff. 5.2 ff. und Glossary [Beschwerdebeilage 22 S. 24 ff. und 35 ff.]; EMA-Leitlinie Ziff. 4.2.1 [Beschwerdebeilage 23 S. 12]).

Bei der Studie G._____, auf welche sich das Zulassungsgesuch im Wesentlichen stützt, handelt es sich ohne Zweifel um eine Überlegenheitsstudie gegenüber Placebo ("superiority trials"). Entgegen der Behauptung der Beschwerdeführerin (Beschwerdeschrift Rz. 53) besteht bei derartigen Studien keineswegs die freie Wahl zwischen ITT- und PP-Analysen. Vielmehr ist zu *begründen*, weshalb im konkreten Einzelfall nicht auf die ITT- sondern auf eine PP-Analyse abzustellen ist (so ausdrücklich die EMA-Leitlinie Ziff. 4.2.1 [Beschwerdebeilage 23 S. 12]). Eine überzeugende Begründung bleibt die Beschwerdeführerin in ihren überaus umfangreichen, teilweise repetitiven Rechtsschriften aber schuldig. In der Beschwerdeschrift beschränkt sie sich im Wesentlichen darauf festzuhalten, vorliegend seien sowohl ITT- als PP-Analysen durchgeführt worden – ohne aber darzulegen, weshalb die PP-Analyse als primäre Analyse gelten soll, weshalb also auf die (günstigeren) Ergebnisse der vorgelegten PP-Analyse abzustellen ist (Beschwerdeschrift Rz. 50 ff., insb. 53). Die Beschwerdeführerin legt zwar in der Beschwerdeschrift und auch in der Replik dar, dass bei ITT-Analysen auch Probanden berücksichtigt werden, die gar nicht mit B._____viren infiziert sind und/oder bei denen Protokollverstöße festgestellt wurden. Daraus schliesst sie, ITT-Analysen seien zum Wirksamkeitsnachweis nicht geeignet, so dass PP-Analysen vorzuziehen seien. Dieser Auffassung kann nicht gefolgt werden. Ziel von Wirksamkeitsstudien und deren Auswertung ist der Nachweis des Nutzens eines Arzneimittels im klinischen Alltag. Dieser ist sehr wohl geprägt durch ungenau oder gar unzutreffende Diagnosen und Probleme mit der Compliance der Patienten. Es liegt nahe, die Wirksamkeit in der Regel aufgrund von ITT-Analysen zu bestimmen – wie dies die ICH-Leitlinie fordert und die EMA-Leitlinie speziell für Impfstoffe bestätigt. Die Kritik der Beschwerdeführerin ist grundsätzlicher Natur und auf alle klinischen Wirksamkeitsstudien (gegenüber Placebo) übertragbar. Sie ist nicht auf das vorliegende

Verfahren bezogen und nicht geeignet zu belegen, warum hier ein Ausnahmefall vorliegen soll, in welchem einer PP-Analyse der Vorzug zu geben wäre. Vielmehr richtet sie sich letztlich gegen das Erfordernis des Nachweises der *klinischen* Wirksamkeit an sich und gegen die Grundsätze der internationalen Leitlinien.

Wie das Institut bereits in der angefochtenen Verfügung – unwidersprochen – festgehalten hat, fallen die nachgewiesene ITT-Wirksamkeit von C. _____% und die behauptete PP-Wirksamkeit von D. _____% weit auseinander. Unter diesen Umständen bestehen grösste Zweifel an der Zuverlässigkeit der Resultate der Wirksamkeitsstudie G. _____. Es kann nicht davon ausgegangen werden, dass die *in concreto* vorgelegte PP-Analyse, die sich ohnehin als mangelhaft erweist (vgl. E. 5.3.2 ff. hiernach), in gleicher Weise wie die ITT-Analyse geeignet ist, die klinische Wirksamkeit von A. _____ nachzuweisen. Allein schon aus dieser Sicht hat das Institut zu Recht entsprechend der ICH-Leitlinie auf die Ergebnisse der ITT-Analyse als Primäranalyse abgestellt. Andere Gründe, welche den ausnahmsweisen Beizug der Ergebnisse der PP-Analyse rechtfertigen könnten, sind nicht ersichtlich.

5.2.3. Als Zwischenergebnis ist festzuhalten, dass der Massstab, den die Vorinstanz an den Beleg der ausreichenden Wirksamkeit von A. _____ gestellt hat, sowohl geeignet als auch erforderlich ist, um den mit der Zulassungspflicht bezweckten Schutz der öffentlichen Gesundheit zu gewährleisten. Es finden sich keine Anhaltspunkte dafür, dass der mit diesem Massstab angestrebte gesundheitspolizeiliche Zweck in einem Missverhältnis zu den der Beschwerdeführerin damit auferlegten Belastungen stehen könnte. Damit steht fest, dass das Institut bei der Beurteilung der Wirksamkeit von A. _____ ohne Verletzung des Grundsatzes der Verhältnismässigkeit von der nachgewiesenen ITT-Wirksamkeit ausgegangen ist.

5.3. Unter Anwendung des angezeigt strengen Beurteilungsmassstabs ist weiter zu prüfen, ob es der Beschwerdeführerin gelungen ist, mit den beigebrachten Unterlagen die ausreichende klinische Wirksamkeit von A. _____ nachzuweisen.

5.3.1. Es ist unbestritten, dass die aufgrund der (leicht modifizierten) ITT-Analyse der zentralen Studie G. _____ ermittelte Wirksamkeit von A. _____ bloss C. _____% beträgt – was angesichts der besonderen epidemiologischen Situation in der Schweiz, insbesondere der relativen

Harmlosigkeit von B._____vireninfektionen, ohne Zweifel ungenügend ist.

Die Ergebnisse der stark modifizierten ITT-Analysen zu primären oder sekundären Endpunkten sind vorliegend nicht geeignet, einen ausreichenden Wirksamkeitsnachweis zu erbringen. Bei derartigen modifizierten Analysen werden die zu Ausschlüssen führenden Protokollverstöße individuell festgelegt, was zu erheblichen Abweichungen zu nicht oder nur gering modifizierten ITT-Analysen führen kann. Die Modifikationen müssen daher einlässlich begründet werden und es muss nachgewiesen sein, dass sie nicht zu einer Verfälschung der klinischen Wirksamkeitswerte führen. Vorliegend hat die Beschwerdeführerin aber nicht belegt, dass die Ergebnisse modifizierter ITT-Analysen zu A._____ Gewähr für ein statistisch unverzerrtes, den klinischen Alltag bestmöglich widerspiegelndes Wirksamkeitsergebnis bieten und die – laut ICH-Richtlinien erforderliche – angemessene Evaluation sowie Relativierung der Wirksamkeitswerte von A._____ erlauben. Weitere rechtsgenügeliche Beweismittel, welche die klinische Wirksamkeit belegen könnten, wurden nicht beigebracht (vgl. zur Postmarketingstudie und zu den ausländischen Zulassungen E. 5.4 und E. 6 ff. hiernach).

Das Institut hat daher zu Recht festgestellt, dass der Nachweis der ausreichenden klinischen Wirksamkeit mit der ermittelten ITT-Wirksamkeit nicht erbracht worden ist. Hieran vermag nichts zu ändern, dass die EKIF nach Darstellung der Beschwerdeführerin die Auffassung vertreten habe, A._____ sei ausreichend wirksam. Diese Behörde ist nicht zuständig zur heilmittelrechtlichen Prüfung von Arzneimitteln (vgl. Art. 10 Abs. 2 HMG) – und sie hat durchaus auf den fehlenden Zulassungsstatus dieses Präparats hingewiesen (vgl. Beschwerdebeilage 21 S. 3 und 9).

5.3.2. Selbst wenn vorrangig die PP-Analyse berücksichtigt würde, könnte dies am dargestellten Ergebnis nichts ändern. Zwar weist die PP-Analyse eine D._____ %ige Wirksamkeit von A._____ im primären Endpunkt aus. Das Institut weist aber zu Recht auf verschiedene Mängel der von der Beschwerdeführerin vorgelegten PP-Analyse hin, welche sie als ungeeignet zum Nachweis der ausreichenden Wirksamkeit erscheinen lässt. Die von der Beschwerdeführerin gegen die Kritiken des Instituts vorgebrachten Argumente vermögen keine Zweifel an der Richtigkeit der auf hoch stehenden, spezialisierten wissenschaftlichen Kenntnisse beruhenden Beurteilung durch das Institut zu wecken,

weshalb sich das Bundesverwaltungsgericht bei deren Überprüfung zurückzuhalten hat (vgl. E. 2.2 hiervor).

5.3.2.1 Von insgesamt X._____ Probanden der Studie G._____ (X._____ in der Verumgruppe [mit A._____ behandelt] und X._____ in der Placebogruppe) wurden X._____ Probanden (also rund X._____ %) wegen multipler Verstösse gegen das PP-Analyseprotokoll von der Auswertung ausgeschlossen. Bei X._____ der aus der Verumgruppe ausgeschlossenen Probanden wurden in den Stuhlproben vor Ablauf von 14 Tagen nach Verabreichung der letzten Impfdosis – und somit unbestrittenermassen nachdem ein Impfschutz hätte entstehen sollen – B._____ typ-B._____ viren nachgewiesen (vgl. etwa act. 237, Replikbeilagen 13 S. 80, 23 S. 17 und 19). Obwohl nur bei einem einzigen der Ausgeschlossenen eine akute X._____ diagnostiziert werden konnte (vgl. hierzu Replikbeilage 13 S. 80), erweist sich die Annahme der Vorinstanz, dass es sich bei den X._____ ausgeschlossenen, zuvor mit A._____ geimpften Probanden mit relativ hoher (wenn möglicherweise auch nicht X._____ %igen) Wahrscheinlichkeit um echte Impfversager gehandelt hat, als wissenschaftlich plausibel – umso mehr, als im Rahmen der Studie G._____ insgesamt X._____ Probanden der Verumgruppe als B._____ virus B._____ -Fälle klassifiziert worden waren (vgl. Replikbeilage 38). Die Nichtberücksichtigung dieser Probanden lässt grosse Zweifel an der Validität der PP-Analyse aufkommen.

5.3.2.2 Bei X._____ Probanden (X._____ in der Verumgruppe und X._____ in der Placebogruppe) wurden ferner als Ausschlussgründe unvollständige klinische Resultate und/oder Laborresultate sowie fehlende Stuhlproben aufgeführt (vgl. act. 237, Replikbeilagen 13 S. 80, 23 S. 19 und 25). Obwohl – wie dargelegt – jeder einzelne Probandenausschluss möglichst präzise zu umschreiben und zu belegen ist, beinhalten die Akten indessen keine auf den einzelnen Ausschlussfall Bezug nehmenden, mit wissenschaftlichen Belegen untermauerte Begründung dafür, weshalb die klinischen Resultate und/oder Laborresultate als unvollständig bzw. ungenügend qualifiziert worden sind. Ebenso wenig kann den Akten entnommen werden, ob beim jeweils ausgeschlossenen Probanden Stuhlproben vollständig fehlten, oder aber andere Gründe, wie etwa eine zu späte Abgabe der Stuhlprobe, ursächlich für seinen Ausschluss waren (vgl. hierzu insb. Replikbeilage 25; vgl. auch Replikbeilage 13 S. 80 f. und act. 237). Angesichts dieser erheblichen Mängel der primären PP-Wirksamkeitsanalyse ist der

Vorinstanz darin zuzustimmen, dass der wesentlich von der C._____ %igen ITT-Wirksamkeit divergierende D._____ %ige PP-Wirksamkeitswert von A._____ statistisch verzerrt und nicht geeignet ist, eine ausreichende Wirksamkeit von A._____ zu belegen.

5.3.2.3 Dasselbe muss hinsichtlich der im Rahmen der Studie G._____ zu A._____ erhobenen Wirksamkeitswerte zu sekundären Endpunkten der PP-Analyse (HC-Analysen) – wie der Anzahl von Hospitalisationen, Notfallstationskonsultationen und Arztvisiten, schweren B._____ virusinfektionen sowie B._____ vireninfectionen über zwei Virensaisons – gelten. Die ICH-Richtlinien sehen nicht vor, dass der primäre Wirksamkeitsnachweis mittels solcher (sekundären) Analysen erbracht werden kann. Diese können nicht an die Stelle der hierfür grundsätzlich vorgesehenen strengen ITT-Analyse im primären Endpunkt treten. Zudem ist aktenkundig, dass im Rahmen der zu sekundären Endpunkten durchgeführten Analysen ebenfalls ein relativ hoher Probandenanteil von rund X._____ % wegen Protokollverstößen ausgeschlossen worden ist (X._____ in der Gruppe A._____ und X._____ in der Placebogruppe; vgl. Replikbeilage 43 S. 10f.). Auch in diesen Analysen werden die Ausschlüsse nicht näher definiert und belegt, so dass an der Validität auch dieser Analyseergebnisse erhebliche Zweifel bestehen. Weiter hat die Beschwerdeführerin die wissenschaftlich plausible Annahme der Vorinstanz, dass auch ein multiples Testen ohne Vornahme von Korrekturen zu einer Verzerrung dieser Analyseergebnisse geführt hat, nicht widerlegt. Ohnehin können Ergebnisse von Analysen zum Einfluss des Einsatzes von A._____ auf Hospitalisationen, Notfallstationskonsultationen oder Arztvisiten den Nachweis der klinischen Wirksamkeit nicht ersetzen, da die Zulassungspflicht nicht etwa der Kostensenkung im Gesundheitswesen dient, sondern einzig dem Schutz der öffentlichen Gesundheit (vgl. VPB 68.31 E. 7).

5.3.3. Unter den Parteien ist weiter umstritten, ob aufgrund der Ergebnisse der Studie H._____ eine ausreichende Wirksamkeit der E._____ -Komponente von A._____ als Zusatz zu einer 4er-Vakzine (X._____) oder bei Einzelgabe bzw. als monovalenter Impfstoff (E._____) belegt ist, und in diesem Zusammenhang auch, ob die nachträglich bzw. ausserhalb der Studie H._____ erhobenen M._____ -Typen-Assay-Daten geeignet sind, um eine ausreichende Wirksamkeit der E._____ -Komponente zu belegen.

Bei A._____ handelt es sich um ein aus fünf verschiedenen, künstlich

geschaffenen X._____ Mischviren (X._____ und E._____) zusammengesetztes Präparat (vgl. etwa Replikbeilage 41, insb. S. 2 f., "Description of vaccine"). Wie bei jeder fixen Arzneimittelkombination hat die Beschwerdeführerin daher nicht nur zu belegen, dass alle in der Kombination enthaltenen Wirkstoffe medizinisch gerechtfertigt sind (vgl. Art. 6 Abs. 1 Bst. e AMZV), sondern auch, dass die Kombination als solche ausreichend wirksam ist und gegenüber den Einzelkomponenten einen potentiellen Vorteil aufweist (Art. 6 Abs. 1 Bst. c und d AMZV).

Wie bereits dargelegt wurde, konnte die Beschwerdeführerin die Wirksamkeit des Kombinationspräparates als Ganzes nicht rechtsgenügend nachweisen (vgl. E. 5.3 hiavor). Es kann daher offen bleiben, ob allenfalls die E._____Komponente allein ausreichend wirksam ist bzw. eine "Add-on-Wirksamkeit" zu den übrigen Komponenten aufweist.

5.4. Zusammenfassend ist festzuhalten, dass es der Beschwerdeführerin mit den beigebrachten Unterlagen nicht gelungen ist, die ausreichende klinische Wirksamkeit von A._____ nachzuweisen. Von einer willkürlichen Beweiswürdigung, wie sie die Beschwerdeführerin verschiedentlich rügt, kann keine Rede sein.

Unter diesen Umständen kann offen bleiben, ob der Nachweis der relativen Sicherheit erbracht worden ist, müssen doch die Zulassungsvoraussetzungen der hohen Qualität, der ausreichenden Wirksamkeit und der relativen Sicherheit *kumulativ* erfüllt sein (vgl. E. 4.2 hiavor). Es erübrigt sich insbesondere auf die im Beschwerdeverfahren nachgereichte Postmarketingstudie einzugehen, diente diese doch einzig der Abklärung von Sicherheitsrisiken (D._____ und F._____), wie dies auch die Beschwerdeführerin festhält (vgl. insb. die Replik vom 12. April 2010, Rz. 10 ff.). Weitere Abklärungen zur Sicherheit von A._____ können unterbleiben und der diesbezügliche Antrag der Beschwerdeführerin auf Einholung eines gerichtlichen Gutachtens ist abzuweisen. Angesichts des fehlenden Wirksamkeitsnachweise ist zudem nicht erstellt, dass A._____ ein günstiges Nutzen/Risiko-Verhältnis aufweist.

6.

Die Beschwerdeführerin macht allerdings wiederholt geltend, diverse ausländische Zulassungsbehörden hätten A._____ als ausreichend wirksam qualifiziert und zugelassen. Das Arzneimittel müsse daher auch in der Schweiz zugelassen werden.

6.1. Nach Art. 13 HMG sind zwar, sofern ein Arzneimittel in einem Land mit vergleichbarer Arzneimittelkontrolle bereits zugelassen ist, die Ergebnisse der dafür durchgeführten Prüfungen im schweizerischen Zulassungsverfahren zu berücksichtigen (vgl. auch Art. 5a VAM). Solchen Ergebnissen kommt insofern eine Bedeutung zu, als sie eine genügende wissenschaftliche Relevanz für einen zulassungsrelevanten Aspekt indizieren können. Allerdings statuiert Art. 13 HMG kein System der automatischen Anerkennung ausländischer Zulassungen (insbesondere bei Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, vgl. Art. 5c VAM). Die Vorinstanz ist daher an Bewertungen von Prüfungsergebnissen durch ausländische Heilmittel- und/oder Zulassungsbehörden nicht gebunden und hat ihrer Prüfungspflicht nach Massgabe des schweizerischen Heilmittelrechts autonom – unter Berücksichtigung der in der Schweiz gesundheitspolizeilich relevanten Aspekte – nachzukommen (vgl. hierzu Urteile des Bundesgerichts 2C_407/2009 vom 18. Januar 2010 E. 4.3 und 2A.200/2003 vom 18. August 2003; VPB 68.31 E. 6; vgl. auch Botschaft HMG S. 48).

Vorliegend rechtfertigt die besondere Gefahrenlage in der Schweiz (insb. Epidemiologie), die einen strengen Massstab bei der Prüfung des Wirksamkeitsnachweises zu Folge hat, eine von ausländischen Entscheiden abweichende Beurteilung der vorgelegten Unterlagen.

6.2. Auch der von der Vorinstanz erlassenen "Anleitung zum Vollzug von Art. 13 HMG" (*im Folgenden*: Anleitung; vgl. Replikbeilage 68) kann nicht entnommen werden, dass ausländische Zulassungsentscheide, insbesondere solche der EU, jeweils zwingend und ohne autonome materielle Beurteilung der ihnen zugrunde liegenden Dokumente anzuerkennen wären (vgl. Replikbeilage 68, insb. Ziff. 6.2.1). Die Anleitung ist als Verwaltungsverordnung zu qualifizieren, welche keine unmittelbaren Rechte und Pflichten der Bürger entstehen lässt (vgl. Ziff. 1 der Anleitung; allgemein zu Verwaltungsverordnungen ULRICH HÄFELIN/GEORG MÜLLER/FELIX UHLMANN, a.a.O., Rz. 123 ff.). Die Beschwerdeführerin kann daher gestützt auf die Anleitung nicht verlangen, dass A._____ ohne weitere materielle Prüfung zugelassen werde. Ohnehin ist zu berücksichtigen, dass Vorschriften dieser Verwaltungsverordnung übergeordnete heilmittelrechtliche Bestimmungen – insbesondere Art. 13 HMG – nicht derogieren können (vgl. etwa BGE 128 I 167 E. 4.3, Urteil des Bundesgerichts 2P. 108/2005 vom 5. Juli 2006 E. 1.3.3). Angesichts der besonderen epidemiologischen Situation in der Schweiz war das Institut auch unter

Berücksichtigung der Anleitung gehalten, die Wirksamkeit von A._____ materiell einlässlich zu prüfen.

7.

Einen grossen Teil ihrer überaus umfangreichen Rechtsschriften widmet die Beschwerdeführerin der Rüge, die angefochtene Verfügung verstosse gegen den verfassungsmässigen Grundsatz der Rechtsgleichheit (Art. 8 Abs. 1 BV). Sie macht geltend, die Vorinstanz habe der Beurteilung der Wirksamkeit von K._____ – einem Präparat, das in der Schweiz seit X._____ zugelassen ist (Swissmedic-Zulassungsnr._____; vgl. etwa Vernehmlassungsbeilage 2 S. 1) – einen weniger strengen Massstab als bei A._____ zugrunde gelegt. So sei K._____ aufgrund der Ergebnisse einer primären PP-Analyse, Analyseergebnissen zu sekundären Endpunkten, ohne Wirksamkeitsnachweis für eine einzelne virale Komponente sowie ungeachtet des Umstandes, dass in den ITT-Analysen nur bestätigte X._____fälle berücksichtigt worden seien, zugelassen worden.

7.1. Anspruch auf rechtsgleiche Behandlung besteht nur, sofern die zu beurteilenden Sachverhalte keine erheblichen Verschiedenheiten aufweisen, welche eine ungleiche Behandlung rechtfertigen oder gar verlangen (vgl. etwa JÖRG PAUL MÜLLER/MARKUS SCHEFER, Grundrechte in der Schweiz, 4. Aufl., Bern 2008, S. 653 ff.; ULRICH HÄFELIN/GEORG MÜLLER/FELIX UHLMANN, a.a.O., Rz. 495 ff.).

Nach ständiger Praxis gelten Arzneimittel grundsätzlich nur dann als gleich im Sinne der Rechtsgleichheit, wenn sie die gleichen Wirk- und Hilfsstoffe in gleicher Menge bzw. Dosierung enthalten, in gleicher galenischer Form vorliegen und für vergleichbare Indikationen eingesetzt werden, da ansonsten die gesundheitspolizeilichen Ziele des Heilmittelrechts (vgl. Art. 1 Abs. 1 HMG) nicht ausreichend gewährleistet sein könnten (vgl. hierzu etwa den Entscheid REKO HM 05.144 vom 27. Juni 2006, E. 6.1 mit Hinweis auf den Entscheid der REKO HM 04.054 vom 29. März 2005 E. 6.2). Allerdings kann sich selbst dann, wenn diese Voraussetzungen nicht gegeben sind, wenn die zu vergleichenden Präparate also unterschiedlich sind, eine Gleichbehandlung bezüglich einzelner Nebenpunkte der Zulassung aufdrängen – dann nämlich, wenn die Unterschiede auf die zu beurteilende Frage keinen Einfluss haben. Auch in diesen Fällen ist allerdings sicherzustellen, dass aufgrund einer Gleichbehandlung die gesundheitspolizeilichen Ziele des Heilmittelrechts (Art. 1 Abs. 1 HMG) nicht in Gefahr gebracht werden. Unterscheiden sich

die Präparate in ihrer Wirkungsweise, ihrer Wirksamkeit oder relativen Sicherheit, so ist eine differenzierte Wirksamkeitsabklärung erforderlich, welche eine präparatespezifische, oftmals ungleiche Behandlung nicht nur als zulässig, sondern als unabdingbar erscheinen lässt (vgl. VPB 67.58 E.3.1).

Die in Art. 8 BV garantierte Rechtsgleichheit sichert den Bürgern grundsätzlich nur den Anspruch auf eine Gleichbehandlung im Recht zu. Der Umstand, dass in einigen Fällen das Gesetz nicht oder unrichtig angewandt worden ist, lässt in der Regel keinen Anspruch darauf entstehen, ebenfalls abweichend vom Gesetz behandelt zu werden. Einzig dann, wenn eine Behörde in ständiger Praxis von geltenden Vorschriften abweicht und zum Ausdruck bringt, die gesetzeswidrige Praxis beibehalten zu wollen, kann verlangt werden, ebenfalls gesetzeswidrig, aber praxiskonform behandelt zu werden (Gleichbehandlung im Unrecht; vgl. hierzu BGE 136 I 65 E. 5.6 und 126 V 390 E. 6, je mit Hinweisen; Urteil des Bundesverwaltungsgerichts C-669/2008 vom 17. Dezember 2010 E. 7.1; VPB 69.96 E. 5.2 und VPB 67.58 E. 3.2.1, je mit Hinweisen).

7.2. Aus den Akten ergibt sich, dass K._____ einen einzigen, abgeschwächten X._____Virus (Impfstamm X._____ bzw. X._____ enthält und mit der Indikation gegen B._____ ab der sechsten Lebenswoche als _____ in zwei Dosen verabreicht wird (vgl. Vernehmlassungsbeilagen 3 S. 2 ff. und 5 S. 1 f. und Replikbeilagen 17 S. 1 ff., 18 S. 1 und 22 S. 1 ff). Hingegen ist A._____ – wie dargelegt – ein aus fünf verschiedenen X._____ (Misch-)Viren (X._____ und E._____) zusammengesetztes Arzneimittel, das mit der gleichen Indikation wie K._____ als _____ in drei Dosen verabreicht werden soll (vgl. auch Vernehmlassungsbeilage 6 S. 1 ff. sowie Replikbeilage 24 S. 2). Es ist zudem unumstritten, dass die bei vollständiger Impfung mit A._____ zugeführte Virusmenge höher ist als bei K._____. Demnach beinhalten A._____ und K._____ nicht nur unterschiedliche Viren bzw. Wirkstoffe, sondern weisen auch ein unterschiedliches Impfschema und eine unterschiedliche Verabreichungsmenge auf, so dass sie trotz übereinstimmender Indikation in ihrer Zusammensetzung und Dosierung keineswegs identisch und folglich als unterschiedliche Präparate zu qualifizieren sind. Dies schliesst grundsätzlich eine Berufung auf den Grundsatz der Rechtsgleichheit aus.

Ein Anspruch auf rechtsgleiche Behandlung könnte einzig dann entstehen, wenn die genannten Unterschiede für die von der Beschwerdeführerin geltend gemachte Ungleichbehandlung irrelevant wären, wenn also die Unterschiede in der Zusammensetzung und Dosierung für die Bestimmung der Anforderungen an den Wirksamkeitsnachweis ohne Bedeutung wären. Dies ist aber nicht der Fall: Wohl hat das Institut vorliegend den strengen Massstab bei der Überprüfung des Wirksamkeitsnachweises zu Recht mit den Kriterien der besonderen Gefahrensituation in der Schweiz (insb. der Epidemiologie von B._____vireninfektionen) und den internationalen, den aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik widerspiegelnden Leitlinien begründet – was ungeachtet der Zusammensetzung und Dosierung auch auf K._____ übertragbar ist. Dies bedeutet aber keineswegs, dass sich die Anforderungen an den Wirksamkeitsnachweis ausschliesslich nach diesen Kriterien richten. Vielmehr hat das Institut diese Anforderungen in pflichtgemässer Ermessensausübung, unter umfassender Berücksichtigung aller gesundheitspolizeilich relevanten Besonderheiten des Einzelfalls festzulegen. Von Bedeutung ist dabei durchaus auch die Zusammensetzung und Dosierung der Präparate, weisen diesbezügliche Besonderheiten doch auf potentielle gesundheitspolizeiliche Risiken hin. So ist gerade bei Kombinationspräparaten (z.B. infolge möglicher Interaktionen oder fehlender Add-on-Wirksamkeit der einzelnen Komponenten) besondere Vorsicht geboten, die hohe Anforderungen an den Wirksamkeitsnachweis rechtfertigt. Vorliegend besteht zwischen A._____ und K._____ gerade in dieser Hinsicht ein wesentlicher Unterschied, der eine differenzierte Beurteilung der Wirksamkeit der beiden Arzneimittel gebietet und eine Gleichbehandlung ausschliesst.

Die Zulassungsverfügung von K._____ ist zweifelsohne rechtskräftig und im vorliegenden Verfahren für das Bundesverwaltungsgericht bindend. Es ist davon auszugehen, dass K._____ sämtliche Zulassungsvoraussetzungen erfüllt und insbesondere ausreichend wirksam ist. Der Umstand, dass das Institut bei der Beurteilung der Wirksamkeit von K._____ im Wesentlichen die Ergebnisse einer PP-Analyse berücksichtigt hat (vgl. etwa die Angaben auf der Website des Instituts; http://www._____ zuletzt besucht am 13. Februar 2012), ist angesichts der festgestellten Unterschiede bzw. der fehlenden Vergleichbarkeit von K._____ und A._____ nicht in Frage zu stellen und führt keineswegs dazu, dass auch die Wirksamkeit von A._____ allein aufgrund der (ohnehin mangelhaften) PP-Analyse hätte beurteilt werden müssen. Es ist keine Verletzung des verfassungsmässigen

Grundsatzes der Rechtsgleichheit oder gar ein willkürliches Vorgehen des Instituts auszumachen.

7.3. Selbst wenn die beiden Präparate K._____ und A._____ als gleich im Sinne von Art. 8 Abs. 1 BV zu qualifizieren wären, könnte die Beschwerdeführerin hieraus nichts zu ihren Gunsten ableiten.

Wie bereits dargelegt wurde, ist das Institut zu Recht bei der Beurteilung des Wirksamkeitsnachweises von A._____ von den Ergebnissen der ITT-Analyse ausgegangen und hat nicht auf die PP-Wirksamkeit abgestellt (vgl. E. 5.2 ff.). Bei Annahme der Gleichheit der beiden Präparate hätte auch der Wirksamkeitsnachweis für K._____ mit dem gleichen Massstab gemessen werden müssen – was nicht der Fall ist. Daraus folgt, dass die ausreichende Wirksamkeit von K._____ allenfalls ungenügend belegt und die Zulassung zu Unrecht erteilt worden wäre. Unter diesen Umständen müsste die Rüge der rechtungleichen Behandlung unter dem Blickwinkel der Gleichbehandlung im Unrecht geprüft werden.

Die Beschwerdeführerin hat zwar aufzeigen können, dass die Wirksamkeit von K._____ im Wesentlichen aufgrund der PP-Analyse als ausreichend qualifiziert worden ist – was vom Institut auch nicht grundsätzlich in Abrede gestellt wird. Hieraus kann aber nicht geschlossen werden, dass die Vorinstanz in ständiger Praxis von den Vorgaben der internationalen Leitlinien abweichen würde und generell bei der Beurteilung von Überlegenheitsstudien von Impfstoffen gegenüber Placebo ohne präparatespezifische Begründung auf den ITT-Wirksamkeitsnachweis verzichten und gestützt auf PP-Analysen die ausreichende Wirksamkeit anerkennen würde. Eine derartige Praxis wird weder geltend gemacht, noch ist sie aus den Akten zu erkennen. Allein aus dem Umstand, dass bei einem anderen Präparat andere Anforderungen an den Wirksamkeitsnachweis gestellt worden sind, kann kein Anspruch auf Gleichbehandlung im Unrecht abgeleitet werden.

8.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass das Institut zu Recht das Gesuch der Beschwerdeführerin um Zulassung des Arzneimittels A._____ bereits wegen fehlenden Nachweises der ausreichenden Wirksamkeit abgewiesen hat.

9.

Die Beschwerdeführerin macht allerdings geltend, die Verweigerung der Zulassung verletze die verfassungsmässige Wirtschaftsfreiheit (Art. 27 BV). Es trifft zwar zu, dass der Handel mit Arzneimitteln unter dem Schutz der Wirtschaftsfreiheit steht (vgl. etwa Urteil des Bundesgerichts 2C_407/2009 vom 18. Januar 2010 E. 4.1). Diesem Schutz kommt aber bei gestützt auf das Heilmittelgesetz – wie vorliegend – zulässigerweise getroffenen Anordnungen keine selbständige Bedeutung zu (vgl. Urteile des Bundesgerichts 2A.200/2003 vom 18. August 2003, E. 3, und 2A.278/2005 vom 29. November 2005, E. 5.2). Diese Rüge der Beschwerdeführerin braucht daher nicht weiter geprüft zu werden.

10.

Beschwerdeweise angefochten ist ferner die in der vorinstanzlichen Verfügung gestützt auf Art. 65 HMG und die Verordnung vom 22. Juni 2006 über die Gebühren des Schweizerischen Heilmittelinstituts (HGebV; SR 812.214.5) auferlegte Verwaltungsgebühr von Fr. 25'000.-. Gründe, welche diese Gebühr als rechtswidrig oder unangemessen erscheinen liessen, werden indes von der Beschwerdeführerin weder substantiiert dargelegt noch sind solche aus den Akten ersichtlich. Die Gebühr entspricht der vorliegend anwendbaren Ziff. 1 Abs. 1 Bst. a des Anhangs zur HGebV und ist nicht zu beanstanden.

11.

Damit steht fest, dass die angefochtene Verfügung rechtmässig und die Beschwerde vom 30. Juni 2008 vollumfänglich abzuweisen ist.

12.

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

12.1. Als unterliegende Partei hat die Beschwerdeführerin die Verfahrenskosten zu tragen (Art. 63 Abs. 1 VwVG). Diese 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]). Die Gerichtsgebühr bemisst sich nach Umfang und Schwierigkeit der Streitsache, Art der Prozessführung und finanzieller Lage der Parteien (Art. 63 Abs. 4^{bis} VwVG und Art. 2 Abs. 1 VGKE). Für das vorliegende Verfahren – das sich insbesondere infolge übermässig umfangreicher, teilweise repetitiver Eingaben der Beschwerdeführerin als wesentlich aufwändiger erwiesen

hat, als ursprünglich angenommen – sind die Verfahrenskosten in Anwendung von Art. 2 Abs. 2 VGKE (in der Fassung vom 21. Februar 2008) auf insgesamt Fr. 7'500.- festzusetzen. Diese werden mit dem bereits geleisteten Verfahrenskostenvorschuss von Fr. 5'000.- teilweise verrechnet. Die Restanz von Fr. 2'500.- hat die Beschwerdeführerin innert 30 Tagen nach Eintritt der Rechtskraft des vorliegenden Urteils der Gerichtskasse zu überweisen.

12.2. Der obsiegenden Partei kann nach Massgabe ihres Erfolges von Amtes wegen oder auf Begehren eine Entschädigung für ihr erwachsene notwendige und verhältnismässig hohe Kosten zugesprochen werden (vgl. Art. 64 Abs. 1 VwVG). Sowohl die Beschwerdeführerin als unterliegende Partei als auch die Vorinstanz als Bundesbehörde haben keinen Anspruch auf eine Parteientschädigung (vgl. Art. 7 Abs. 3 VGKE).

Demnach erkennt das Bundesverwaltungsgericht:

1.

Die Beschwerde vom 30. Juni 2008 wird abgewiesen.

2.

Die Verfahrenskosten von Fr. 7'500.- werden der Beschwerdeführerin auferlegt und teilweise mit dem geleisteten Kostenvorschuss von Fr. 5'000.- verrechnet. Der Restbetrag von Fr. 2'500.- ist innerhalb von 30 Tagen nach Eintritt der Rechtskraft des vorliegenden Urteils der Gerichtskasse zu überweisen.

3.

Es wird keine Parteientschädigung zugesprochen.

4.

Dieses Urteil geht an:

- die Beschwerdeführerin (Gerichtsurkunde; Beilage: Einzahlungsschein)
- die Vorinstanz (Ref-Nr. _____; Gerichtsurkunde)
- das Eidgenössische Departement des Innern

Der vorsitzende Richter:

Der Gerichtsschreiber:

Stefan Mesmer

Marc Wälti

Rechtsmittelbelehrung:

Gegen diesen Entscheid kann innert 30 Tagen nach Eröffnung beim Bundesgericht, 1000 Lausanne 14, Beschwerde in öffentlich-rechtlichen Angelegenheiten geführt werden (Art. 82 ff., 90 ff. und 100 des Bundesgerichtsgesetzes vom 17. Juni 2005 [BGG, SR 173.110]). Die Rechtschrift ist in einer Amtssprache abzufassen und hat die Begehren, deren Begründung mit Angabe der Beweismittel und die Unterschrift zu enthalten. Der angefochtene Entscheid und die Beweismittel sind, soweit sie der Beschwerdeführer in Händen hat, beizulegen (Art. 42 BGG).

Versand: