



Abteilung III
C-568/2013

Urteil vom 10. Juli 2015

Besetzung

Richterin Franziska Schneider (Vorsitz),
Richter David Weiss, Richter Vito Valenti,
Gerichtsschreiber Roger Stalder.

Parteien

A. _____ AG,
vertreten durch Dr. iur. Paul Schaltegger, SBRS Rechtsan-
wältin, Florastrasse 49, 8008 Zürich,
Beschwerdeführerin,

gegen

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

Gegenstand

Bronchialpastillen, Änderung der Zusammensetzung
(Verfügung vom 21. Dezember 2012).

Sachverhalt:

A.

Mit Schreiben vom 29. Mai 2006 teilte das Schweizerische Heilmittelinstitut Swissmedic (*im Folgenden*: Institut, Swissmedic oder Vorinstanz) der A._____ AG (*im Folgenden*: A._____ AG, Gesuchstellerin oder Beschwerdeführerin) mit, das Präparat Bronchialpastillen B._____ (Zulassungs-Nr.:) werde einer periodischen Überprüfung unterzogen; für die Überprüfung sei die Einreichung einer vollständigen Dokumentation zur Qualität des Arzneimittels erforderlich (Akten von Swissmedic [*im Folgenden*: act.] 1 bis 5). Am 30. November 2006 reichte die A._____ AG Swissmedic die Formulare Volldeklaration und Herstellerangaben ein (act. 7 bis 33). Mit Datum vom 17. Januar 2007 wurde die A._____ AG darüber informiert, dass beim Vergleich der zugelassenen Zusammensetzung gemäss Formular Volldeklaration vom 30. Juni 2004 und der auf dem Formular vom 30. November 2006 aufgelisteten Zusammensetzung Diskrepanzen auf dem Formular "Volldeklaration" festgestellt worden seien (act. 35 bis 37). Nachdem die A._____ AG am 18. Januar 2007 unter anderem ausgeführt hatte, es möge sein, dass effektiv Diskrepanzen vorlägen (act. 39), nahm Swissmedic hierzu am 29. Januar 2007 Stellung (act. 41). Nach einer weiteren Stellungnahme der A._____ AG vom 20. Februar 2007 (act. 43 bis 61) liess diese Swissmedic am 6. März 2007 zwei Muster des Präparats zukommen (act. 63).

B.

Am 15. März 2007 schlug Swissmedic der A._____ AG einen Termin vor für ein Gespräch zur Erörterung und Darlegung der Möglichkeiten betreffend Modifikation der Bronchialpastillen bezüglich Wirkstoffzusammensetzung und -konzentration resp. dass diese den Anforderungen an ein Medikament genügten (act. 71); das entsprechende Hearing fand am 4. Mai 2007 statt (act. 73 bis 77). In der Folge teilte die A._____ AG am 5. Juni 2007 dem Institut mit, sie sei grundsätzlich damit einverstanden, auf C._____ und D._____ zu verzichten und eine Umformulierung zu einem zuckerfreien E._____ -Monopräparat vorzunehmen (act. 79).

C.

Mit Schreiben vom 9. Oktober 2007 schlug die A._____ AG vor, die Bronchialpastillen neu mit 5 mg F._____ anzubieten (Dosierung: 1 – 2 Pastillen mehrmals täglich bis maximal 9 Pastillen pro Tag; act. 81 bis 83). Am 10. Dezember 2007 führte Swissmedic aus, die vorgeschlagene Dosis pro Lutschpastille sowie die maximale Einzel- und Tagesdosierung seien aus

klinischer Sicht genehmigungsfähig. Für die Gutheissung der neuen Formulierung sei jedoch ein vollständiges Änderungsgesuch notwendig; Swissmedic listete der A._____ AG die benötigten Unterlagen auf (act. 85 bis 87). Mit Vorbescheid vom 7. August 2009 wurde die A._____ AG darüber in Kenntnis gesetzt, dass das Gesuch vom 22. Mai 2009 um Verlängerung der Zulassung von Bronchialpastillen B._____, Lutschpastillen, gutgeheissen werden soll mit der Auflage/Bedingung, die Diskrepanzen zwischen der zugelassenen und der auf dem Formular Volldeklaration vom 22. Mai 2009 deklarierten Zusammensetzung zu bereinigen (act. 89). Nach Kenntnis des Schreibens der A._____ AG vom 14. September 2009 (act. 91 bis 93) erliess Swissmedic am 9. Oktober 2009 eine Zwischenverfügung, mit welcher die (ursprüngliche) Zulassung der Pastillen bis zum Abschluss des Verfahrens um Verlängerung der Zulassung provisorisch verlängert wurde (act. 95 bis 97).

D.

Nachdem die A._____ AG mit Schreiben vom 26. Februar 2010 diverse Unterlagen eingereicht hatte (act. 99 bis 101), wurde ihr am 26. März 2010 mitgeteilt, dass hinsichtlich des Änderungsgesuchs vom 26. Februar 2010 verschiedene Dokumente fehlten (act. 103). Daraufhin wurden die von der A._____ AG am 26. Juli 2010 gestellten Fragen (act. 105 bis 139) von Swissmedic am 27. September 2010 beantwortet (act. 141). Mit Datum vom 15. Dezember 2010 reichte die A._____ AG ein formelles Änderungsgesuch mit weiteren Unterlagen ein (act. 145 bis 159). In der Folge erliess Swissmedic am 20. Januar 2011 eine Verfügung, mit welcher das Verfahren betreffend das Gesuch vom 26. Februar 2010 um Änderung der Zusammensetzung als gegenstandslos geworden abgeschrieben und der A._____ AG eine Gebühr in der Höhe von Fr. 500.- auferlegt wurde (act. 161 bis 163); die hiergegen am 21. Februar 2011 beim Bundesverwaltungsgericht erhobene Beschwerde wurde mit Entscheid vom 14. Mai 2014 mit der Begründung gutgeheissen, bei der Eingabe vom 15. Dezember 2010 handle es sich gegenüber derjenigen vom 26. Februar 2010 nicht um ein neues Gesuch; vielmehr handle es sich immer noch um die Prüfung der Zulassung der Bronchialpastille B._____ (Zul.-Nr.), welche noch nicht abgeschlossen sei (vgl. Akten im Beschwerdeverfahren C-1223/2011). Ebenfalls am 20. Januar 2011 nahm das Institut Stellung zum Schreiben der A._____ AG vom 2. November 2010 (act. 143 und 165).

E.

Mit Datum vom 15. April 2011 teilte Swissmedic der A._____ AG die "List of Questions" mit und orientierte dahingehend, dass das Änderungsgesuch

innert einer angemessenen Frist positiv abgeschlossen werden müsse, damit die Verlängerung der Zulassung erteilt werden könne (act. 169 bis 177). Daraufhin wurden diesbezüglich am 16. September 2011 Antworten eingereicht (act. 181 bis 187). Am 12. Januar 2012 erliess Swissmedic einen Vorbescheid, mit welchem sie der A. _____ AG die Gutheissung des Änderungsgesuchs vom 15. Dezember 2010 nach Erfüllen der Bedingungen/Auflagen in Aussicht stellte (act. 189 bis 221). Nachdem die A. _____ AG am 3. Februar, 11. April und 18. April 2012 weitere Unterlagen nachgereicht und mitgeteilt hatte, dass zurzeit noch unklar sei, ob es sich schliesslich um ein Kombi- oder ein Monopräparat handeln werde (act. 223 bis 275), erliess Swissmedic mit Datum vom 27. Juni 2012 einen weiteren Vorbescheid, mit welchem der A. _____ AG die Abweisung des Gesuchs vom 15. Dezember 2010 in Aussicht gestellt wurde (act. 277 bis 281). Daraufhin reichte diese am 25. Juli 2012 zusammen mit weiteren Unterlagen eine neue Stellungnahme ein (act. 283 bis 343). In der Folge erliess das Institut am 21. Dezember 2012 eine – dem Vorbescheid vom 27. Juni 2012 im Ergebnis entsprechende – abweisende Verfügung (act. 345 bis 355).

F.

Hiergegen erhob die A. _____ AG beim Bundesverwaltungsgericht mit Eingabe vom 1. Februar 2013 Beschwerde und beantragte, die Verfügung von Swissmedic vom 21. Dezember 2012 sei aufzuheben und das Gesuch vom 15. Dezember 2010 sei gutzuheissen; eventualiter sei das Verfahren zur neuen Entscheidung über das Änderungsgesuch vom 15. Dezember 2012 zurückzuweisen – unter Entschädigungspflicht zu Lasten der Vorinstanz (act. im Beschwerdeverfahren [*im Folgenden: B-act.*] 1).

G.

Mit Zwischenverfügung vom 11. Februar 2013 wurde die Beschwerdeführerin unter Hinweis auf die Säumnisfolgen (Nichteintreten auf die Beschwerde) aufgefordert, einen Kostenvorschuss von Fr. 3'500.- in der Höhe der mutmasslichen Verfahrenskosten zu leisten (B-act. 2 und 3); dieser Aufforderung wurde nachgekommen (B-act. 4).

H.

In ihrer Vernehmlassung vom 16. Mai 2013 beantragte die Vorinstanz – soweit darauf einzutreten sei – die vollumfängliche Abweisung der Beschwerde (B-act. 8).

I.

In ihrer Replik vom 26. August 2013 liess die Beschwerdeführerin, vertreten durch Rechtsanwalt Dr. iur. Paul Schaltegger, an den beschwerdeweise gestellten Anträgen festhalten (B-act. 13).

J.

Duplicando hielt die Vorinstanz am 17. Oktober 2013 ebenfalls an ihren Rechtsbegehren fest (B-act. 17).

K.

Mit prozessleitender Verfügung vom 24. Oktober 2013 schloss die Instruktionsrichterin den Schriftenwechsel (B-act. 18).

L.

Auf den weiteren Inhalt der Akten sowie der Rechtsschriften der Parteien ist – soweit erforderlich – in den nachfolgenden Erwägungen einzugehen.

Das Bundesverwaltungsgericht zieht in Erwägung:**1.**

1.1 Gemäss Art. 31 des Bundesgesetzes vom 17. Juni 2005 über das Bundesverwaltungsgericht (VGG, SR 173.32) beurteilt das Bundesverwaltungsgericht Beschwerden gegen Verfügungen nach Art. 5 des Bundesgesetzes vom 20. Dezember 1968 über das Verwaltungsverfahren (VwVG, SR 172.021), die von den als Vorinstanzen in Art. 33 VGG genannten Behörden erlassen wurden. Danach beurteilt das Gericht insbesondere Beschwerden gegen Verfügungen der Anstalten und Betriebe des Bundes (Art. 33 Bst. e VGG). Da es sich beim Institut um eine öffentlich-rechtliche Anstalt des Bundes handelt (Art. 68 Abs. 2 des Bundesgesetzes vom 15. Dezember 2000 über Arzneimittel und Medizinprodukte [HMG, SR 812.21]), der angefochtene Entscheid von Swissmedic vom 21. Dezember 2012 (act. 345 bis 355) als Verfügung im Sinne von Art. 5 Abs. 1 VwVG zu qualifizieren ist und zudem keine Ausnahme gemäss Art. 32 VGG vorliegt, ist das Bundesverwaltungsgericht zur Beurteilung der vorliegenden Beschwerde zuständig.

1.2

1.2.1 Das Verfahren vor Bundesverwaltungsgericht richtet sich nach dem VwVG, soweit das VGG nichts anderes bestimmt (Art. 37 Abs. 1 VGG). Das VGG enthält keine besonderen Bestimmungen über die Feststellung des Sachverhalts, womit das VwVG zur Anwendung kommt. Nach dessen Art. 12 stellt die Behörde den Sachverhalt von Amtes wegen fest und erhebt nötigenfalls folgende Beweismittel: Urkunden, Auskünfte der Parteien, Auskünfte oder Zeugnis von Drittpersonen, Augenscheine und Gutachten. Das Bundesverwaltungsgericht kann Zeugenbefragungen anordnen, wenn sich der Sachverhalt auf andere Weise nicht hinreichend abklären lässt (Art. 14 Abs. 1 lit. c VwVG). Die Zeugeneinvernahme ist im Verfahren vor Bundesverwaltungsgericht somit ein subsidiäres Beweismittel. Sie ist nur ausnahmsweise anzuordnen, etwa wenn eine Drittperson, deren Aussage für das Verfahren wesentlich erscheint, nicht freiwillig aussagt und daher nach Art. 15 VwVG zum Zeugnis verpflichtet werden muss (BGE 130 II 169 E. 2.3.3 S. 173).

1.2.2 Zur beantragten Einvernahme von Prof. G._____ und Dr. H._____ als sachverständige Zeugen (B-act. 1 S. 4 f. und B-act. 13 S. 6) besteht vorliegend für das Bundesverwaltungsgericht kein Anlass. Entsprechende Zeugenbefragungen wären nur anzuordnen gewesen, wenn sich der Sachverhalt auf andere Weise nicht hinreichend abklären liesse (Art. 14 Abs. 1 Bst. c VwVG). Dies ist vorliegend nicht der Fall, da sich die Akten als hinreichend erweisen, um die vorliegende Streitigkeit beurteilen zu können (vgl. zum Ganzen Urteil des Bundesgerichts 1C_337/2013 vom 13. September 2013 E. 3.2)

1.3 Gemäss Art. 48 Abs. 1 VwVG ist zur Beschwerdeführung vor dem Bundesverwaltungsgericht legitimiert, wer vor der Vorinstanz am Verfahren teilgenommen hat, durch die angefochtene Verfügung besonders berührt ist und ein schutzwürdiges Interesse an deren Aufhebung oder Änderung hat. Als Gesuchstellerin hat die Beschwerdeführerin am vorinstanzlichen Verfahren teilgenommen, ist als Adressatin durch die Verfügung ohne Zweifel besonders berührt und hat an deren Aufhebung bzw. Abänderung ein schutzwürdiges Interesse.

1.4 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).

1.5 Die angefochtene Verfügung vom 21. Dezember 2012 wurde der Beschwerdeführerin unbestrittenermassen am 24. Dezember 2012 zugestellt. Die am 1. Februar 2012 der Post übergebene Beschwerde (B-act. 1) wurde unter Berücksichtigung des Fristenstillstands rechtzeitig eingereicht (Art. 22a VwVG in Verbindung mit Art. 50 Abs. 1 VwVG). Sie erfüllt in formeller und inhaltlicher Hinsicht die gesetzlichen Anforderungen (Art. 52 Abs. 1 VwVG). Nachdem auch der Kostenvorschuss in der Höhe von Fr. 3'500.-- fristgerecht geleistet worden ist (B-act. 4), ergibt sich zusammenfassend, dass auf die Beschwerde einzutreten ist (vgl. hierzu E. 1.7 hiernach).

1.6 Das Bundesverwaltungsgericht ist nach 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. BGE 128 II 145 E. 1.2.2 sowie Fritz Gygi, Bundesverwaltungsrechtspflege, 2. Aufl. 1983, S. 212). 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; André Moser et al., Prozessieren vor dem Bundesverwaltungsgericht, 2. Aufl. 2013, 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, 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.).

1.7 Die A._____ AG beantragte in ihrer Beschwerde vom 1. Februar 2013 die Aufhebung der Verfügung von Swissmedic vom 21. Dezember 2012 (Ziffer 1 des Rechtsbegehrens) und die Gutheissung des Gesuchs vom 15. Dezember 2010 um Änderung der Zusammensetzung (Beibehaltung der zuckerfreien Formulierung und von F._____ [Erhöhung des Gehalts auf 5 mg], D._____ und C._____; Streichung von I._____ und J._____; Substitution von K._____ und L._____ durch M._____; act. 145) des Präparates Bronchialpastillen B._____, Lutschpastillen

(Ziffer 2); eventualiter stellte sie den Antrag auf Rückweisung zur neuen Entscheidung über das Änderungsgesuch vom 15. Dezember 2010 (Ziffer 3) – unter Entschädigungspflicht zu Lasten der Vorinstanz (Ziffer 4). Mit Blick auf die von der Beschwerdeführerin gestellten Rechtsbegehren sowie deren Ausführungen und den Ziffern 1 und 2 des Dispositivs der angefochtenen Verfügung vom 21. Dezember 2012 bezieht sich die Beschwerde nicht bloss auf einzelne der durch die Verfügung bestimmten Rechtsverhältnisse resp. wurde die Verfügung von der A._____ AG insgesamt angefochten. Demzufolge sind vorliegend der Anfechtungs- und der Streitgegenstand identisch (vgl. BGE 125 V 413 E. 2a und 131 V 164 E. 2.1). Streitig und zu prüfen ist demnach, ob die Vorinstanz das Gesuch vom 15. Dezember 2010 um Änderung der Zusammensetzung des Präparates Bronchialpastillen B._____, Lutschpastillen, zu Recht abgewiesen hat und ob die Auferlegung einer Gebühr in der Höhe von Fr. 7'000.- rechens gewesen war.

2.

Im Folgenden sind vorab weitere, im vorliegenden Verfahren massgebliche Normen und Rechtsgrundsätze darzustellen:

2.1 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 materiellechtlicher 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 21. Dezember 2012 bestand, resp. ist die Gesetzmässigkeit des vorliegend zu beurteilenden Produkts nach ständiger Praxis grundsätzlich nach der Rechtslage in diesem Zeitpunkt zu beurteilen (vgl. etwa das Urteil der Eidgenössischen Rekurskommission für Heilmittel [REKO HM] HM 02.020 vom 18. September 2003, E. 4.3 mit Hinweisen). Im Folgenden werden Erlasse nach ihrer am 21. Dezember 2012 in Kraft gestandenen Fassung zitiert.

2.2 Verwendungsfertige Arzneimittel dürfen in der Schweiz nur dann in Verkehr gebracht werden, wenn sie vom Institut zugelassen worden sind (abgesehen von Ausnahmen, die im vorliegenden Verfahren ohne Belang

sind; vgl. etwa Art. 9 Abs. 2 HMG). Die Zulassung eines Arzneimittels setzt insbesondere voraus, dass die Gesuchstellerin belegen kann, dass ihr Arzneimittel qualitativ hochstehend, 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; dazu gehören die Bezeichnung des Arzneimittels (Bst. a), den Hersteller und die Vertriebsfirma (Bst. b), die Herstellungsmethode, die Zusammensetzung, die Qualität und die Haltbarkeit (Bst. c), den Rückstandsnachweis und die Absetzfristen bei Arzneimitteln für Tiere, die für die Lebensmittelproduktion gehalten werden (Bst. d), 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). Vorzulegen sind in der Regel die in Art. 3 ff. der Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts vom 9. November 2001 über die Anforderungen an die Zulassung von Arzneimitteln (AMZV, SR 812.212.22) detailliert bezeichneten Unterlagen. Das Arzneimittel und die Dokumentation müssen dem aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik entsprechen (Art. 3 HMG).

2.3 Die Zulassung stellt eine gesundheitspolizeiliche Bewilligung dar, auf deren Erteilung eine Gesuchstellerin dann Anspruch hat, wenn sie die gesetzlichen Voraussetzungen erfüllt; das Institut kann die Zulassung mit Auflagen und Bedingungen verknüpfen (Art. 16 Abs. 1 HMG; vgl. etwa VPB 69.21 E. 3.1). Die Entscheidung darüber, ob die in der Regel für fünf Jahre erteilte Zulassung (vgl. Art. 16 Abs. 2 HMG) 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 ULRICH HÄFELIN ET. AL., Allgemeines Verwaltungsrecht, 6. Aufl., Rz.2534 S. 579). 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 rechtsgleicher 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. 2 der Verordnung vom 17. Oktober 2001 über die Arzneimittel [VAM; SR 812.212.21]; vgl. auch Botschaft des Bundesrates vom 1. März 1999 zu einem Bundesgesetz über Arzneimittel und Medizinprodukte [Botschaft HMG], BBI 1999 3453 ff.). Gemäss Art. 12 Abs. 1 VAM muss ein neues Zulassungsverfahren durchgeführt werden, wenn das Arzneimittel wesentlich geändert wird. Als wesentlich gilt bspw. das Ändern der Wirkstoffe oder der galenischen Form (Art. 12 Abs. 2 VAM).

2.4 Nach Art. 58 Abs. 1 und 2 HMG überwacht das Institut im Rahmen seiner Zuständigkeit unter anderem die Rechtmässigkeit der Herstellung, des Vertriebs und der Abgabe von Heilmitteln. Das Institut überprüft die in Verkehr gebrachten Heilmittel. Es überprüft die Arzneimittel auf ihre Übereinstimmung mit der Zulassung. Gestützt auf diese Regelungen ist Swissmedic eine Behörde, welche mit hoheitlicher Macht für die Zulassung und die Marktüberwachung von Heilmitteln ausgestattet ist. In diesem Rahmen verbleibt dem Institut für die Erteilung von Auskünften bis zur Beratung von Privaten nur ein enger Spielraum (vgl. Art. 69 Abs. 2 HMG und Botschaft HMG BBI 1999 3552). Die Aufgabe des Instituts besteht somit unter anderem darin, zugelassene Arzneimittel periodisch zu überprüfen und bei Abweichungen allenfalls Bewilligungen zu sistieren oder zu entziehen (Art. 9 ff. HMG). Im Rahmen der rechtlichen Vorgaben ist es einer ZulassungsinhaberIn demnach nicht erlaubt, ein dem HMG unterstelltes zugelassenes Arzneimittel ohne Durchlaufen eines Änderungsverfahrens in Eigenregie abzuändern, und das Institut kann (zukünftige) ZulassungsinhaberInnen nicht eingehend und detailliert darin beraten, wie sie ein zuzulassendes bzw. in Überprüfung stehendes Arzneimittel konzipieren bzw. anpassen sollen, da Swissmedic in der Folge über die Zulassung des Arzneimittels entscheidet. Entsprechend liegt die Konzeption eines Heilmittels vollumfänglich in der Disposition der (zukünftigen) ZulassungsinhaberIn. Dies gilt grundsätzlich für alle dem HMG unterstehenden Arzneimittel (vgl. Art. 4 Abs. 1 Bst. a HMG).

3.

3.1 Mit Verfügung vom 20. Januar 2011 schrieb das Institut das Gesuch um Änderung der Zusammensetzung des Produkts Bronchialpastillen

B._____, Lutschpastillen (Zulassungsnummer; E._____-Monopräparat) vom 26. Februar 2010 zufolge Rückzugs als gegenstandslos ab und erhob eine Gebühr von Fr. 500.- (act. 161 bis 163). Die hiergegen beim Bundesverwaltungsgericht mit Eingabe vom 21. Februar 2011 erhobene Beschwerde mit dem Antrag auf Erlass dieser Gebühr wurde mit Entscheidung vom 14. Mai 2014, soweit darauf eingetreten wurde, gutgeheissen und die Verfügung vom 20. Januar 2011 aufgehoben (vgl. act. im Beschwerdeverfahren C-1223/2011). Mit Blick auf die Begründung dieses Entscheids (vgl. Bst. D. hiervor) ist vorliegend das Verwaltungsverfahren zu beurteilen, welches mit dem Änderungsgesuch vom 26. Februar 2010 initiiert wurde.

3.2 Die Frage nach der konkreten Ausgestaltung und Zulassung des Präparats war nicht in jenem bundesverwaltungsgerichtlichen Verfahren zu beurteilen. Dieser Entscheid hat für das vorliegende Verfahren jedoch insoweit präjudizierende Wirkung, als darin erwogen worden war, dass die Zulassung auf verschiedene Prüfungsverfahren und offensichtlich nicht auf mündliche Zusicherungen abzustützen sei, weshalb die Beschwerdeführerin nicht darauf habe vertrauen dürfen, dass das Zulassungsgesuch gestützt auf die Aussage vom 8. März 2010 ohne weiteres (auch) bewilligungsfähig sei. Somit kann sich die Beschwerdeführerin – betreffend das vorliegend materiell zu beurteilende Zulassungsgesuch – trotz der Aussage vom 8. März 2010 bzw. des Schreibens der Vorinstanz vom 27. September 2010 (act. 141) nicht auf den in Art. 5 Abs. 3 und Art. 9 der Bundesverfassung der Schweizerischen Eidgenossenschaft vom 18. April 1999 (BV; SR 101) verankerte Grundsatz von Treu und Glauben berufen. Unter den gegebenen Umständen ist demnach auf die diesbezüglichen, unter dem Titel Verfahrensablauf gemachten Äusserungen der Parteien nicht weiter einzugehen.

4.

4.1 Im Zusammenhang mit der geltend gemachten Verletzung des rechtlichen Gehörs liess die Beschwerdeführerin ausführen, die Vorinstanz habe auf die Eingabe vom 25. Juli 2012 nicht reagiert, sondern am 21. Dezember 2012 das Änderungsgesuch abgewiesen, anstatt diesbezüglich eine Frist zur Einreichung des nochmals angepassten Validierungsplans und der neuen Dokumentationen anzusetzen (B-act. 13 S. 7). Die Vorinstanz entgegnete diesen Vorwürfen, am 25. Juli 2012 habe die Beschwerdeführerin zusätzlich weitere Unterlagen (inkl. Validierungsplan) nachgereicht,

welche vom Institut begutachtet und bewertet worden seien, bevor das Ergebnis in die "Endverfügung vom 15. Dezember 2010" eingeflossen sei (B-act. 17 S. 4).

4.2 Betreffend die geltend gemachte Verletzung des rechtlichen Gehörs ist festzustellen, dass nach Art. 29 Abs. 2 BV die Parteien Anspruch auf rechtliches Gehör haben. Diese Regelung bezweckt namentlich, verschiedene durch die bundesgerichtliche Rechtsprechung zu Art. 4 aBV konkretisierte Teilaspekte des Verbots der formellen Rechtsverweigerung in einem Verfassungsartikel zusammenzufassen. Hinsichtlich des in Art. 29 Abs. 2 BV nicht näher umschriebenen Anspruchs auf rechtliches Gehör ergibt sich daraus, dass die unter der Herrschaft der aBV hierzu ergangene Rechtsprechung nach wie vor massgebend ist (BGE 126 V 130 E. 2a). Nach der Rechtsprechung kann eine – nicht besonders schwerwiegende – Verletzung des rechtlichen Gehörs als geheilt gelten, wenn die betroffene Person die Möglichkeit erhält, sich vor einer Beschwerdeinstanz zu äussern, die sowohl den Sachverhalt wie die Rechtslage frei überprüfen kann. Die Heilung eines – allfälligen – Mangels soll aber die Ausnahme bleiben (BGE 127 V 431 E. 3d aa; 126 I 68 E. 2; 126 V 130 E. 2b; SVR 2010 IV Nr. 14 S. 45 E. 2.4.1; 2008 IV Nr. 6 S. 15 E. 3.5). Von einer Rückweisung der Sache zur Gewährung des rechtlichen Gehörs an die Verwaltung ist im Sinne einer Heilung des Mangels selbst bei einer schwerwiegenden Verletzung des rechtlichen Gehörs abzusehen, wenn und soweit die Rückweisung zu einem formalistischen Leerlauf und damit zu unnötigen Verzögerungen führen würde, die mit dem (der Anhörung gleichgestellten) Interesse der betroffenen Partei an einer beförderlichen Beurteilung der Sache nicht zu vereinbaren wären (BGE 132 V 387 E. 5.1; 116 V 182 E. 3d; SVR 2008 IV Nr. 6 S. 15 E. 3.5; vgl. auch RKUV 1998 U 309 S. 461 f. E. 4c).

4.3 Die Vorinstanz kann sich auf die für den Entscheid wesentlichen Gesichtspunkte beschränken (BGE 124 V 180 E. 1a; SVR 2009 UV Nr. 32 S. 112 E. 3.1 mit Hinweis; 1996 UV Nr. 62 E. 4; RKUV 1994 K 928 S. 12 E. 2b). Die Frage, ob die Vorinstanz das rechtliche Gehör verletzt hat oder nicht, kann vorliegend offen gelassen werden. Selbst wenn davon ausgegangen würde, dass sie ihre Begründungspflicht als wesentlichen Bestandteil des Anspruchs auf rechtliches Gehör im Sinne von Art. 29 Abs. 2 BV verletzt hätte, könnte dieser Mangel im vorliegenden Verfahren als geheilt gelten. Dies insbesondere unter den Aspekten, dass sich die Beschwerdeführerin vor dem Bundesverwaltungsgericht – welches über eine volle Kognition verfügt (vgl. E. 1.5 hiervor) – im Rahmen sowohl der Be-

schwerde vom 1. Februar 2013 (B-act. 1) als auch der Replik vom 26. August 2013 (B-act. 13) ausführlich hatte äussern können, ihr kein Nachteil erwachsen war (BGE 107 Ia 1) und die Rückweisung zu einem formalistischen Leerlauf und damit zu unnötigen Verzögerungen führen würde, die mit dem Interesse der Beschwerdeführerin an einer beförderlichen Beurteilung der Sache nicht zu vereinbaren wären.

5.

5.1

5.1.1 In materieller Hinsicht führte die A. _____ AG betreffend den Regulatory Review aus, der Antrag vom 25. Juli 2012 um eine zusätzliche Frist zur Nachreichung weiterer Unterlagen weise das Institut sinngemäss ab und bemerke dazu, dass die Geltendmachung einer nochmaligen Fristverlängerung nach Erhalt des zweiten Vorbescheids "eindeutig auf eine nicht ausreichend vorhandene Dokumentation hinweise". Diese Schlussfolgerung sei eine böse Unterstellung und in der Sache nicht zutreffend. Es gehe um die Erfüllung neuer Auflagen seitens der Vorinstanz, die erst im Vorbescheid vom 27. Juni 2012 erstmals genannt worden seien. Während des ganzen Verfahrens habe das Institut immer wieder neue Forderungen gestellt, welche von der Beschwerdeführerin teilweise postwendend erfüllt worden seien. Der Aufwand zur Erfüllung dieser Forderungen sei gross. Zunächst müssten die Spezifikationen und die Referenzsubstanzen bestellt werden. Sodann gelte es, eine geeignete Analysemethode zu finden und diese anschliessend zu validieren. Die Zusatzarbeiten könnten ohne weiteres Monate in Anspruch nehmen. Die sog. Diskrepanzen in der Zusammensetzung seien von der Beschwerdeführerin im Schreiben vom 20. Februar 2007 vollständig abgehandelt worden. Die Vorinstanz habe dieses Schreiben nie beantwortet. Hinzu komme, dass mit dem Änderungsgesuch vom 15. Dezember 2012 und den im Rahmen des Verfahrens eingereichten Unterlagen und Dokumentationen die im Jahr 2006 festgestellten Diskrepanzen bzw. Mängel in der Dokumentation Qualität vollständig behoben worden seien (B-act. 13 S. 7 f.).

5.1.2 Die Vorinstanz stellte sich auf den Standpunkt, mit Schreiben vom 14. Juli 2011 habe die Beschwerdeführerin bereits eine zusätzliche Frist von 90 Tagen beantragt und erhalten. Am 25. Juli 2012 habe sie wiederholt eine zusätzliche Frist zur Nachreichung weiterer Unterlagen beantragt, ohne ein konkretes Datum zu nennen. Das Verfahren um Änderung der Zusammensetzung sei vom Institut akzeptiert worden, um die im Jahre

2006 festgestellten Mängel in der Dokumentation Qualität (Diskrepanzen bezüglich der Zusammensetzung) zu beheben. Diese Mängel seien bis anhin von der Beschwerdeführerin nicht behoben worden. Einzig aus Verhältnismässigkeitsgründen habe das Institut den Weg über die Einreichung eines Änderungsgesuchs akzeptiert, allerdings in der Hoffnung bzw. im Glauben daran, dass die Mängel auf diesem Weg rasch und zufriedenstellend behoben würden. Trotz der bestehenden Mängel in der Dokumentation Qualität werde das Produkt jedoch gemäss eigenen Angaben der Beschwerdeführerin bis heute hergestellt und verkauft. Es liege in deren Sorgfaltspflicht (Art. 3 HMG) und im Interesse der Öffentlichkeit (Art. 1 HMG), dass die bestehenden Mängel in einem angemessenen Zeitrahmen behoben würden. Das vorliegend ausufernde Verfahren zur Behebung der Mängel könne nicht mehr als zeitnahe, verhältnismässige Lösung interpretiert werden. Das Institut sei gehalten bzw. wäre wohl schon zu einem früheren Zeitpunkt gehalten gewesen, die Verfahren abzuschliessen und den rechtmässigen Zustand herbeizuführen. Wenn die Beschwerdeführerin ausführe, dass sie die von der Vorinstanz gerügten Mängel in der Dokumentation mit Schreiben vom 20. Februar 2007 vollständig abgehandelt habe, verkenne sie die heilmittelrechtlichen Anforderungen. Ein Überprüfungsverfahren gemäss Art. 16 HMG diene zur Überprüfung, ob die Zulassungsvoraussetzung nach aktuellem Stand der Wissenschaft immer noch – im Zeitpunkt des Erlasses der Verfügung – erfüllt seien. Es bleibe festzuhalten, dass anlässlich des Schreibens vom 25. Juli 2012 die gerügten Mängel nicht vollumfänglich behoben worden seien.

5.1.3 Hinsichtlich des vorliegend zu beurteilenden Änderungsgesuchs vom 15. Dezember 2010 (act. 145 bis 159), welches mit dem Änderungsgesuch vom 26. Februar 2010 (act. 99 bis 101) initiiert wurde (vgl. Bst. D. und E. 3.1 hiervor), ist festzustellen, dass der Beschwerdeführerin die mit Schreiben vom 14. Juli 2011 beantragte Fristverlängerung von 90 Tagen bewilligt worden war (act. 179). Nach Erlass des zweiten Vorbescheids vom 27. Juni 2012 (act. 277 bis 281) beantragte die Beschwerdeführerin im Rahmen ihrer Einwendungen vom 25. Juli 2012 (act. 283 bis 343) betreffend Nachreichung weiterer Unterlagen eine weitere Fristerstreckung, ohne diese näher zu bestimmen. Mit Blick auf die Umstände, dass das Institut – welches über die Zulassung des Arzneimittels entscheidet – Zulassungsinhaberinnen und –inhaber, welche vollumfänglich über die Konzeption eines Heilmittels zu disponieren haben, nicht eingehend und detailliert darin beraten kann, wie diese ein zuzulassendes bzw. ein in Überprüfung stehendes Arzneimittel konzipieren bzw. anpassen sollen (vgl. hierzu bereits Urteil des Bundesverwaltungsgerichts C-1223/2011 vom 14. Mai 2014, E. 5.5.3), lässt sich

nicht beanstanden, dass Swissmedic das Verwaltungsverfahren mit Verfügung vom 21. Dezember 2012 abgeschlossen hatte (act. 345 bis 355). Vielmehr ist in Übereinstimmung mit der Vorinstanz darauf hinzuweisen, dass sich diese im Zusammenhang mit den festgestellten Mängeln vor Erlass der angefochtenen Verfügung vom 21. Dezember 2012 gegenüber der Beschwerdeführerin äusserst hilfsbereit gezeigt hatte. Daran vermögen die Ausführungen der Beschwerdeführerin nichts zu ändern.

5.2

5.2.1 Hinsichtlich der Prozessvalidierung im Rahmen des Quality Review hat die Beschwerdeführerin weiter ausgeführt, die neue Zusammensetzung ändere am Prozess nichts. Es sei bekannt, dass keine Daten der neuen Formulierung vorhanden seien. Das von der Vorinstanz verlangte Datum zur Nachreichung eines Validierungsberichts von noch durchzuführenden Validierungschargen sei korrekt mitgeteilt und somit die Forderung des Instituts erfüllt worden. Es genüge nicht, dass diese ohne weitere Substantiiierungen einfach behaupte, die Dokumente würden die Richtlinien nicht erfüllen. Sie habe genau zu substantiiieren, welches Dokument welchen Punkt der Richtlinien nicht erfülle. Es sei bereits am 16. September 2011 bekannt gewesen, dass noch keine Validierungsdaten der neuen Formulierung vorhanden seien, sondern dass diese erst nach der Produktion der zusätzlichen Chargen vorliegen würden. Die Forderung der Vorinstanz sei klarerweise erfüllt, es gehe diesbezüglich gar nicht um den Validierungsplan. Im Weiteren werde behauptet, die Wirkstoffe könnten den Prozess entscheidend beeinflussen, was eine falsche Behauptung darstelle. Erstens sei die Giessmasse eine echte Lösung und zweitens könne ein zusätzlicher Wirkstoff in einer Konzentration im Promillebereich den Prozess nicht beeinflussen. Dieser sei nur durch Abänderung der Prozessparameter (z.B. Temperatur, Rührgeschwindigkeit, etc.) beeinflussbar. Im Vorbescheid vom 27. Juni 2012 bestätige das Institut, keinen Validierungsplan erhalten zu haben. Der angepasste Validierungsplan sei dem Institut am 25. Juli 2012 eingereicht worden. In der angefochtenen Verfügung werde dieser fälschlicherweise bemängelt. Tatsächlich sei ein kleiner Fehler unterlaufen: Der Wirkstoff F._____ sei nicht gelöscht worden. Die Beschwerdeführerin gehe davon aus, dass die Vorinstanz nicht "Gleichförmigkeit des Gewichts", sondern "Gleichförmigkeit des Gehalts" gemeint habe. Gemäss korrigiertem Validierungsplan sollte der Vorinstanz klar sein, dass die Gleichförmigkeit des Gehalts nicht nur für den Wirkstoff F._____, sondern auch für die beiden andern Wirkstoffe D._____ und C._____

geprüft werde. Mit der Entfernung des Worts "F. _____" und dem Hinweis, dass alle Wirkstoffe auf Gleichförmigkeit des Gehalts geprüft würden, sei der formelle Fehler korrigiert worden. Content Uniformity und Gleichförmigkeit des Gehalts seien identische Prüfparameter. Die Abweisung des Validierungsplans basiere sodann einzig auf der Prüfung der Gleichförmigkeit des Gehalts. Am Prozess ändere sich durch die neue Wirkstoffzusammensetzung nichts. Würden die beiden folgenden Chargen in der geänderten Wirkstoffzusammensetzung hergestellt, könne der Prozess somit mit drei Chargen als validiert gelten.

5.2.2 Zur Prozessvalidierung machte die Vorinstanz geltend, die beim Institut vorliegenden Dokumente erfüllten die internationalen Richtlinien (ICH [International Conference on Harmonisation]) nicht. Da der präsentierte Validierungsplan zum Zeitpunkt der Verfügung nicht habe akzeptiert werden können, sei dieser Punkt nicht erfüllt worden. Die Meinung der Beschwerdeführerin über die Aussage, dass die Wirkstoffe den Prozess entscheidend beeinflussen könnten, sei eine falsche Behauptung und sei nicht korrekt. Beim besagten Arzneimittel handle es sich um ein niedrig dosiertes Präparat mit drei Wirkstoffen. Dass diese im Fertigprodukt gelöst seien, sei für das Institut nicht belegt. Die Gleichförmigkeit des Gewichts sei deshalb kritisch und müsse geprüft werden. Der im Juli 2012 eingereichte Validierungsplan sehe nicht vor, alle drei Wirkstoffe nach der Gleichförmigkeit des Gehalts zu testen, sondern nur F. _____. Diese Forderung sei wissenschaftlich begründet und richtig, durch die Beschwerdeführerin aber nicht erfüllt worden. Der im Juli 2012 eingereichte Validierungsplan behandle in Kapitel 6 die geplante Durchführung. Im Kapitel 6.3 seien die geplanten analytischen Tests und die Akzeptanzgrenzen der analytischen Testresultate aufgeführt. Die Akzeptanzgrenze für die Gleichförmigkeit des Gehalts sei nur für F. _____ angegeben worden. Akzeptanzgrenzen für D. _____ und C. _____ fehlten jedoch. Das Änderungsgesuch sei auch abgelehnt worden, weil im Verfügungszeitpunkt kein genehmigter Validierungsplan vorgelegen und kein Nachweis der Content Uniformity der Formulierung bestanden habe. Weiter hätten Stabilitätsdaten der Formulierung gefehlt. Es sei korrekt, dass das Institut fälschlicherweise an einer Stelle der Vernehmlassung von einer Gleichförmigkeit des Gewichts anstatt des Gehalts geschrieben habe. Bereits im Vorbescheid habe sie aber klar die "Gleichförmigkeit des Gehaltes" verlangt. Der mit Replik nachgereichte Plan vom 20. August 2013 sei geprüft worden. Es liege nun ein überarbeiteter Validierungsplan für den Herstellprozess vor. Neu hinzugekommen seien die Prüfpunkte Gleichförmigkeit des Gehalts für die beiden Wirkstoffe D. _____ und C. _____. Es handle sich beim Hinzufügen der

beiden Prüfpunkte nicht um die Beseitigung einer Unklarheit zum Zeitpunkt der abweisenden Verfügung, sondern um die Erfüllung eines bisher offenen Nachweises. Der überarbeitete Validierungsplan vom 20. August 2013 entspreche erst im Zeitpunkt der Erarbeitung der Duplik den heilmittelrechtlichen Anforderungen. Die Sachverhaltswürdigung und der sich daraus ergebende Entscheid der Verfügung vom 21. Dezember 2012 blieben daher weiterhin richtig. Der überarbeitete Validierungsplan vermöge aber auch jetzt noch nicht, diesen Entscheid umzustossen, da weiterhin nicht alle Punkte, die zu einer Genehmigung des Änderungsgesuches führen würden, erfüllt seien.

5.2.3 Im Rahmen ihrer Einwendungen zum Vorbescheid vom 27. Juni 2012 (act. 277 bis 281) reichte die Beschwerdeführerin am 25. Juli 2012 unter anderem – als Bestandteil des Validierungsplans – eine Tabelle ein, welche die Akzeptanzgrenzen beinhaltete (Ziffer 6.3; act. 341). Die Akzeptanzgrenze für die Gleichförmigkeit des Gehalts wurde dabei nur für F._____, nicht jedoch für D._____, und C._____ angegeben. Aufgrund der im Rahmen der angefochtenen Verfügung vom 21. Dezember 2012 gemachten Ausführungen der Vorinstanz, wonach eine Prüfung der Gleichförmigkeit des Gehalts aller drei Wirkstoffe für die Prozessvalidierung essentiell sei, ist insbesondere auch mit Blick auf den Umstand, dass sich das Bundesverwaltungsgericht zufolge Vorliegens hochstehender, spezialisierter technischer/wissenschaftlicher Kenntnisse bei der Überprüfung vorinstanzlicher Bewertungen zurückhaltend zeigt (vgl. E. 1.6 hiervor), festzustellen, dass diese Ausführungen der Vorinstanz nicht in Zweifel zu ziehen sind. Die Beurteilung von Swissmedic, dass Tests, die gemäss der Europäischen Pharmakopöe (Ph.Eur.) durchgeführt werden müssen, nicht als marginal einzustufen sind, ist nachvollziehbar. Dabei verwies die Vorinstanz auf Ph.Eur. 2.9.6 und 2.9.40. Unter Punkt 2.9.6 (S. 375) wird in der mit Blick auf den Verfügungszeitpunkt massgeblichen Ph.Eur. (7. Ausgabe, Grundwerk 2011, Band 1, Allgemeiner Teil, Monographiegruppen, Stuttgart) ausgeführt, die Prüfung auf Gleichförmigkeit des Gehalts einzeldosierter Arzneiformen beruhe auf der Bestimmung des einzelnen Wirkstoffgehalts oder der einzelnen Wirkstoffgehalte einer Anzahl einzeldosierter Einheiten. Die Prüfung werde durchgeführt, um festzustellen, ob der Gehalt einer Einheit (Einzelgehalt) innerhalb der festgesetzten Grenzen liege, die auf den Durchschnittsgehalt eines Musters bezogen würden. Da im Zeitpunkt der angefochtenen Verfügung vom 21. Dezember 2012 betreffend die beiden Wirkstoffe D._____, und C._____ hinsichtlich Gleichförmigkeit des Gehalts keine Prüfungsergebnisse und Akzeptanzgrenzen vorlagen, ist nicht zu beanstanden, dass die Vorinstanz im Verfügungszeitpunkt von der

Nichterfüllung der heilmittelrechtlichen Anforderungen ausgegangen war. Unter diesen Umständen kann die Frage, ob der überarbeitete, zusammen mit der Replik vom 26. August 2013 eingereichte, revidierte Validierungsplan vom 20. August 2013 die Anforderungen des Heilmittelrechts erfüllt, offengelassen werden.

5.3

5.3.1 Betreffend den Clinical Review machte die Beschwerdeführerin geltend, die Bronchialpastillen in der Kombination F._____, C._____, und D._____ seien seit rund 30 Jahren zugelassen. Prof. G._____ habe schriftlich bestätigt, dass gegen diese Kombination prima vista auch aus klinischer Sicht nichts einzuwenden sei. Die Klinik sei im Zeitpunkt der Einleitung des Überprüfungsverfahrens im Jahre 2006 nicht zur Diskussion gestanden. Dies sei erst im Zusammenhang mit dem Änderungsgesuch der Fall gewesen. Prof. G._____ habe sich bereits am 8. März 2010 mit der neuen (und vorliegend zu beurteilenden) Wirkstoffkombination und Dosierungsstärke konkret auseinandergesetzt. Die Meinungsäusserung von Prof. G._____ sei somit nicht genereller Art gewesen, sondern habe sich auf die konkret ins Auge gefasste Änderung des bisherigen Präparats bezogen.

5.3.2 Dem entgegenete die Vorinstanz, die Beschwerdeführerin habe sich entschieden, die Diskrepanzen in der Dokumentation Qualität durch eine Änderung der Formulierung zu beheben. Diese erfordere gemäss Art. 12 VAM als wesentliche Änderung die Durchführung eines neuen Zulassungsverfahrens. Sowohl die Dokumentation Qualität als auch die Dokumentation Klinik müssten dem aktuellen Stand des Wissens entsprechen (Art. 10 HMG i.V.m. Art. 6 AMZV). Mit dem Änderungsgesuch vom 15. Dezember 2010 habe die Beschwerdeführerin eine fixe Arzneimittelkombination aus den drei Wirkstoffen E._____, D._____ und C._____ beantragt und die Menge E._____ erhöht. Die Dokumentation Qualität für die neue Zusammensetzung sei mangelhaft gewesen. Die allgemeine Prima-vista-Aussage von Prof. G._____ bezüglich Medikamente mit den Wirkstoffen D._____ und C._____ habe sich nicht auf die beantragte neue Formulierung bezogen. Aktuell festgestellte Qualitätsmängel bei einem Arzneimittel würden nicht durch eine lange Zulassungsdauer eines Präparates kompensiert. In der Schweiz zugelassene Arzneimittel müssten dem aktuellen wissenschaftlichen Stand entsprechen.

5.3.3 Art. 12 Abs. 1 VAM besagt, dass ein neues Zulassungsverfahren durchgeführt werden muss, wenn das Arzneimittel wesentlich geändert wird. Als wesentlich gilt beispielsweise das Ändern der Wirkstoffe oder der galenischen Form (Art. 12 Abs. 2 VAM). Indem die Beschwerdeführerin im Rahmen der Eingabe vom 15. Dezember 2010 eine fixe Arzneimittelkombination aus den drei Wirkstoffen E._____, D._____ und C._____ beantragt und die Menge E._____ erhöht hatte, hat sie eine wesentliche Änderung des Arzneimittels beantragt, was gemäss Art. 12 VAM die Durchführung eines neuen Zulassungsverfahrens zur Folge hat. Gemäss Art. 10 Abs. 1 Bst. a HMG muss im Rahmen der Zulassung eines Arzneimittels belegt werden, dass das Arzneimittel oder das Verfahren qualitativ hochstehend, sicher und wirksam ist. Gemäss Art. 6 Abs. 1 AMZV muss die Dokumentation bei fixen Arzneimittelkombinationen insbesondere Unterlagen enthalten über deren pharmakologisches und toxikologisches Profil sowie über das pharmakologische und toxikologische Profil ihrer Komponenten (Bst. a.), Angaben machen über die Pharmakokinetik der Wirkstoffe unter kombinierter Applikation (Bst. b.), klinische Daten enthalten, die im Vergleich zu den Einzelkomponenten die Wirksamkeit und Sicherheit der fixen Kombination belegen (Bst. c.), belegen, dass die potenziellen Vorteile oder Nachteile der fixen Kombination im Vergleich zu den Einzelkomponenten geprüft wurden (Bst. d.), belegen, dass alle in einer Kombination enthaltenen Wirkstoffe medizinisch gerechtfertigt sind (Bst. e.). Die im Zusammenhang mit dem Zulassungsverfahren von der Beschwerdeführerin eingereichten Unterlagen entsprechen keiner vollständigen Dokumentation, welche im Verfügungszeitpunkt vom 21. Dezember 2012 dem aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik entsprach und Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit des Arzneimittels belegte (Art. 2 AMZV).

5.4

5.4.1 Beschwerdeweise wurde weiter geltend gemacht, immerhin akzeptiere das Institut, dass eine Wirkungsverstärkung der Komponenten C._____ und E._____ unwahrscheinlich sei und akzeptiere diesen Punkt. Neu werde nun aber die Kombination für die beantragte Indikation hinterfragt. Zurzeit laute die Indikation immer noch Husten und Heiserkeit. Weshalb das Institut die Indikation Heiserkeit nicht mehr akzeptiere, entziehe sich der Kenntnis der Beschwerdeführerin. Es könne nicht angehen, dass das Institut die Indikation einschränke und anschliessend behaupte, die Zusammensetzung eines Präparates sei für die neue Indikation ungeeignet. Die Beschwerdeführerin habe nie bestätigt, die C._____konzentration sei analgetisch zu wenig wirksam. Vielmehr habe sie dargelegt, dass

C._____ als Lokalanästhetikum schmerzlindernd und anti-inflammatorisch an der betroffenen Schleimhaut wirke. Die Behauptung, die Wirkung von C._____ sei in der beantragten Dosierung nicht belegt, entbehre jeglicher Grundlage. Eine Lutschpastille enthalte 1.2 mg C._____ als Base. Eine sehr ähnliche Dosierung sei in vielen zugelassenen Lutschtabletten vorhanden. Die Wirkung von C._____ in dieser Dosierung sei damit sehr wohl belegt. Die Aussage des Instituts sei falsch und nicht nachvollziehbar. Die Umformulierung der Indikation von "Husten und Heiserkeit" auf "trockener Husten" sei von der Vorinstanz nicht vorgeschlagen, sondern als Forderung gestellt worden. Damit sei es der Vorinstanz anzulasten, dass C._____ und D._____ nun überflüssig würden. Der Nutzen der Kombination basiere auf der zusätzlichen Behandlung der Begleitscheinungen durch die Wirkstoffe C._____ und D._____. Die Vorinstanz führe aus, dass die schmerzstillende und antientzündliche Komponente von C._____ in der beantragten Dosierung von 1.2 mg nicht belegt sei. In Widerspruch dazu vertrete sie die Auffassung, dass andere C._____ haltige Arzneimittel (1 bis 1.1 mg) für Halsschmerzen und Entzündungen zugelassen seien. Es erstaune sehr, dass eine C._____ haltige Lutschtablette in der Dosierung von 1 mg bzw. 1.1 mg schmerzstillend und antientzündlich wirke, bei einer Dosierung von 1.2 mg dieser Effekt jedoch nicht vorhanden sein soll. Der Nutzen eines Kombipräparates bestehe generell darin, durch mehrere Wirkstoffe mit unterschiedlichen Wirkungen gemeinsam auftretende Symptome zu bekämpfen, so dass der Patient nur ein Präparat zu sich nehmen müsse. Die gemeinsame Bekämpfung einerseits des Hustenreizes durch E._____ und andererseits der Begleitscheinungen (Schmerzen und Entzündungen im Hals und Rachenraum) durch die Wirkstoffe C._____ und D._____ stelle den Vorteil der Kombination gegenüber einem E._____ monopräparat dar. C._____ soll in der vorliegenden Kombination nicht hustenreizstillend, sondern zur Behandlung der Begleitscheinungen wirken. Die Beschwerdeführerin habe es als Analgeticum bezeichnet; dabei werde auch im Arzneimittelkompendium von Oberflächen- oder Lokalanästhesie gesprochen. In dieser Eigenschaft wirke C._____ schmerzlindernd und entzündungshemmend. Der Verweis auf andere Präparate sei sehr wohl zielführend, da C._____ seine Wirkung unabhängig des Zusatzes von D._____ und E._____ entfalte.

5.4.2 Hierzu führte die Vorinstanz aus, zum Beleg des Begriffs Heiserkeit in der beantragten Indikation sei keine Literatur eingereicht worden. Daher habe sie vorgeschlagen, die Indikation umzuformulieren. Der Nutzen und die Wirkung seien für die beantragte Indikation Husten und Heiserkeit

durch die vorgelegte Literatur nicht belegt worden. Die neue Zusammensetzung sei somit für die beantragte Indikation Husten und Heiserkeit nicht adäquat dokumentiert. Für die Wirkung von C._____ als antientzündliche Komponente gebe es keine Belege. Ebenso seien für die lokal schmerzlindernde Wirkung keine klinischen Studien mit der beantragten Dosisstärke vorhanden. Der Hinweis der Beschwerdeführerin auf andere zugelassene Präparate sei absolut nicht zielführend, da es sich bei den zitierten Arzneimitteln gerade um C._____ -Präparate ohne E._____ und D._____ handle; es seien Präparate mit einem anderen Anwendungsgebiet. Die Änderung der Indikation auf "Husten, insbesondere trockener Reizhusten" sei festgehalten worden, weil die Indikation "Heiserkeit" nicht habe belegt werden können.

5.4.3 C._____ wird als Koronartherapeutikum, Antiarrhythmikum und Lokalanästhetikum verwendet. Als unerwünschte Arzneimittelwirkungen werden in nicht hohen Dosen Euphorie oder Schläfrigkeit und Zuckungen einzelner Muskelfasern genannt. Gebräuchlich(er) ist jedoch C._____ -hydrochlorid; betreffend dessen Indikation wird auf C._____ verwiesen (vgl. H.P.T. AMMON [Hrsg.], Hunnius, Pharmazeutisches Wörterbuch, 10. Auflage, Berlin/New York 2010, S. ... f.; PSYCHREMBEL, Klinisches Wörterbuch, 264. Auflage, Berlin/Boston 2013, S.). Betreffend den Wirkstoff C._____ ist festzustellen, dass die Beschwerdeführerin die Wirkung und den Nutzen dieses Stoffes in der beantragten Dosis von 1.2 mg für die beantragte Indikation Husten und Heiserkeit nicht adäquat hatte belegen und dokumentieren können. Mit Blick auf die Akten trifft es in Übereinstimmung mit der Vorinstanz zu, dass die antientzündliche und lokal schmerzlindernde Wirkung von C._____ in der beantragten Dosis nicht mittels klinischer Studien belegt worden ist. Betreffend den Hinweis der Beschwerdeführerin auf andere zugelassene Präparate kann auf die diesbezüglichen Ausführungen der Vorinstanz verwiesen werden, welchen das Bundesverwaltungsgericht nichts weiter beizufügen hat. Dem Argument der Beschwerdeführerin, dass keine Belege notwendig seien, da die antientzündliche Wirkung von C._____ in ihrem Produkt gar nicht beansprucht werde, kann mit Blick auf die beantragte Dreifachkombination nicht gefolgt werden (vgl. E. 5.5 ff. hiernach).

5.5

5.5.1 Betreffend die Kombination E._____/C._____ (Nutzen) machte die Beschwerdeführerin weiter geltend, klinische Studien dazu existierten nicht. Zum einen habe sich die Kombination während 30 Jahren bewährt.

Zum anderen würden täglich gleichzeitig E._____ - und C._____ haltige Medikamente verabreicht. Dieser Tatsache sei sich auch Prof. G._____ bewusst gewesen, als er sich zur Kombination geäußert habe. Es sei darauf hingewiesen worden, dass bei E._____ - resp. C._____ haltigen Arzneimitteln in keiner Fachinformation ein Hinweis zu finden sei, wonach diese Wirkstoffe nicht gleichzeitig verabreicht werden dürften. Tatsächlich habe C._____ eine antientzündliche Wirkung. Im Produkt der Beschwerdeführerin werde diese Wirkung nicht beansprucht, womit auch keine Belege notwendig seien. Dem Institut sei informativ mitgeteilt worden, C._____ wirke schmerzlindernd und anti-inflammatorisch. Von einer postulierten Wirkung könne keine Rede sein. Es bestehe somit auch kein Mangel. Auch durch die von der Vorinstanz geforderte Erhöhung auf 5 mg für F._____ bleibe die Kombination der Wirkstoffe dieselbe. Zur Bemerkung, dass E._____ haltige Arzneimittel gegen Husten und C._____ haltige Arzneimittel gegen Halsschmerzen wirkten, könne angemerkt werden, dass einerseits die Indikation "trockener Reizhusten" von der Vorinstanz gefordert worden sei und weiter, wie bereits mehrmals ausgeführt, C._____ nicht direkt hustenreizstillend wirken soll, sondern schmerzlindernd und entzündungshemmend – analog der Indikation der aufgeführten Vergleichspräparate. Zur Sicherheit der Kombination sei eine ausführliche Stellungnahme eingereicht worden, auf welche verwiesen werde. Der Verweis auf die Fachinformationen von E._____ und C._____ sei in Anbetracht der Sicherheit der Kombination und nicht des Nutzens erfolgt. Für die Sicherheit der Kombination sei der Verweis auf die Fachinformation entscheidend.

5.5.2 Die Vorinstanz vertrat hierzu den Standpunkt, E._____ haltige Arzneimittel seien für Husten, C._____ haltige für Halsschmerzen auf dem Markt. Die von der Beschwerdeführerin genannten Arzneimittel seien für Halsschmerzen und Entzündungen zugelassen, aber nicht für Husten. Die beantragte Kombination einer Dosis von 1.2 mg C._____ und 5 mg E._____ sei bisher in der Schweiz nicht zugelassen und sei nach heutigem Stand des Wissens hinterfragbar. Da beide Substanzen sich in Wirksamkeit und unerwünschten Wirkungen kombinieren könnten, sei folgerichtig auch eine Stellungnahme zur Wirksamkeit und Sicherheit der Kombination zu erbringen. Entscheidend sei, dass bei einer fixen Kombination der Nutzen der Kombination nachgewiesen werden müsse. Es sei also nicht alleine die Frage zu beantworten, ob diese Wirkstoffe gleichzeitig verabreicht werden dürften. Die Beschwerdeführerin habe mit der eingereichten Dokumentation den kombinierten Nutzen durch ihr Kombipräparat ge-

rade nicht belegen können; dies sei massgebend gewesen. Die Kombination von E._____ in der beantragten Dosis mit C._____ sei gerade nicht Praxis seit 30 Jahren. Daher könne nicht von einer bewährten Kombination gesprochen werden. Bei der Dreifachkombination sei es notwendig, den Nutzen und die Sicherheit der drei Komponenten zu belegen. C._____ soll gemäss der Beschwerdeführerin auch schmerzlindernd und entzündungshemmend wirken. Es reiche aber nicht, einfach darauf hinzuweisen, dass man alle Begleiterscheinungen von Husten damit abdecken wollte. Die Beschwerdeführerin müsse dazu auch Belege der Wirksamkeit erbringen, was sie durch die eingereichten Referenzen gerade nicht getan habe. Die Sicherheit der Kombination durch die Wirkungsverstärkung der Komponente C._____ und E._____ sei bereits bejaht worden. Dies ändere nichts an der Tatsache, dass gerade der Nutzen (Wirksamkeit) weiterhin durch die Beschwerdeführerin nicht habe dokumentiert werden können, was diese konsequent zu verkennen scheine. Der fehlende Nachweis über eine ausreichende Wirksamkeit und nicht Sicherheitsaspekte des Kombinationspräparates habe mitunter zur Ablehnung des Änderungsgesuchs geführt.

5.5.3 Vorab ist festzuhalten, dass Swissmedic die Sicherheit des Kombipräparates bejaht. Die Beschwerdeführerin räumt ein, dass keine klinischen Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit der beantragten Fixkombination vorhanden sind (act. 237). Gemäss Art. 6 Abs. 1 Bst. c. AMZV muss die Dokumentation bei fixen Arzneimittelkombinationen insbesondere klinische Daten enthalten, die im Vergleich zu den Einzelkomponenten die Wirksamkeit und Sicherheit der fixen Kombination belegen. Weiter wird ein Beleg dafür benötigt, dass die potenziellen Vorteile oder Nachteile der fixen Kombination im Vergleich zu den Einzelkomponenten geprüft wurden (Art. 6 Abs. 1 Bst. d. AMZV). Vor dem Hintergrund dieser Verordnungsbestimmungen ist nicht zu beanstanden, dass die Vorinstanz betreffend die beantragte Kombination von 1.2 mg C._____ und 5 mg E._____ – welche bisher in der Schweiz nicht zugelassen ist – das Einreichen einer klinischen Dokumentation zur Wirksamkeit und Sicherheit dieser Kombination, strukturiert nach Dosis, Wirksamkeit, Sicherheit und Altersgruppen gefordert hat (vgl. act. 195 und 196). Unter diesen Umständen kann die Frage, ob sich in den vom Institut zugelassenen, E._____haltigen Arzneimittel unter der Rubrik "Interaktionen" Hinweise auf eine Wechselwirkung mit C._____ finden oder nicht (vgl. act. 225), offengelassen werden. Immerhin ist auch für die Vorinstanz unwahrscheinlich, dass aufgrund der niedrigen Dosis von C._____ eine eventuelle Wirkungsverstärkung der Kom-

ponenten C._____ und E._____ auftreten kann (act. 355). Festzuhalten bleibt jedoch, dass weder die Wirkung von C._____ in der beantragten Dosis von 1.2 mg noch der Nutzen der Kombination mit E._____ betreffend die von der Beschwerdeführerin postulierte antientzündliche Wirkung belegt worden sind. Auch trifft entgegen der Auffassung der Beschwerdeführerin nicht zu, dass sich die Kombination E._____ in der beantragten Dosis von 5 mg mit C._____ (1.2 mg) bereits während 30 Jahren bewährt hat. Entsprechend der vorinstanzlichen Beurteilung kann das Risiko einer Aspirationspneumonie bei Unterdrückung des Hustenreizes für die beantragte Kombination E._____ (mit Reduktion des Hustenreflexes) und C._____ (mit Unterdrückung des Schluckreflexes aufgrund der lokalanästhetischen Wirkung im Pharynx/Larynx-Bereich) demnach nicht ausgeschlossen werden. Da die Beschwerdeführerin nach dem Dargelegten die Wirksamkeit des Kombipräparates nicht hatte nachweisen können, ist auch in diesbezüglicher Hinsicht die Ablehnung des Änderungsgesuchs nicht zu beanstanden.

5.6

5.6.1 Betreffend D._____ legte die Beschwerdeführerin dar, im Modul 2 (Punkt 2.7 Clinical Summary) und im Schreiben vom 25. Juli 2012 sei die Wirkung von D._____ erörtert und belegt worden. Die Beschwerdeführerin habe nie erwähnt, die Wirkung bei oraler Verabreichung sei nicht geklärt worden, sondern dass D._____ in der beantragten Kombination lokal abschwellend und dadurch der Schwellung der entzündeten Schleimhaut entgegen wirken soll. Dabei habe sie angemerkt, dass aufgrund der langjährigen Erfahrung keine Studien mit D._____ bei lokaler Applikation vorhanden seien, und es sei auf Literaturreferenzen in Lehrbüchern verwiesen worden. In dieser Stellungnahme habe die Beschwerdeführerin auch die Bereitschaft zur Erhöhung der D._____dosis erklärt. Die Literatur habe sie mit Verweis auf den Applikationsweg und in Anbetracht einer systemischen Wirkung eingereicht.

5.6.2 Die Vorinstanz führte diesbezüglich aus, die Behauptungen der Beschwerdeführerin seien unzutreffend. Es sei überwiegend Literatur zur Beeinflussung des Blutdrucks vorgelegt worden. Eine abschwellende Wirkung von D._____ habe durch die eingereichten Daten nicht belegt werden können, und auch in den Lehrbüchern fände sich dazu kein Hinweis. Somit sei auch der Nachweis über die Wirkung im Gesamten unbelegt geblieben. Eine Frage zur Dosiserhöhung von D._____ habe die Be-

schwerdeführerin dem Institut nicht vorgelegt und habe daher nicht beantwortet werden können. Im Änderungsgesuch müsse aber belegt werden, dass die höhere Dosis die gewünschte Wirkung habe. Da der Nutzen von D. _____ in der Kombination insgesamt nicht adäquat dokumentiert sei, sei auch eine Erhöhung der Dosis nicht sinnvoll. Weder in der AHFS Drug Information (*im Folgenden: AHFS*) noch im Code of Federal Regulations (*im Folgenden: C.F.R.*) werde zur Wirkung von D. _____ bei Husten Stellung genommen. Als abschwellende Massnahme fänden sich im C.F.R. Part ... von 2007 (S. ... ff.) nur Hinweise für die Anwendung bei nasaler Kongestion. In der aktuellen Ausgabe der AHFS von 2013 zu D. _____ (S. ... ff.) werde zusätzlich sogar die Behandlung mit D. _____ als abschwellende Massnahme bei nasaler Kongestion als von fraglichem Wert beurteilt. Die beantragte Anwendung als Antitussivum sei somit in beiden Referenzen nicht beschrieben.

5.6.3 D. _____ ist ein indirektes Sympathomimetikum mit schwächerer zentraler Wirkung. Es ist indiziert bei Bronchialasthma, Husten, Schnupfen, allergischen Erkrankungen und bei Kreislaufschwäche (vgl. H.P.T. AMMON [Hrsg.], a.a.O., S. ...). Im Validierungsplan vom 11. Juli 2012 listete die Beschwerdeführerin für D. _____ einen Sollwert von 0.4 mg auf (act. 341). Mit Blick auf diese Dosis ist festzustellen, dass die Beschwerdeführerin deren Erhöhung nicht beantragt und die Vorinstanz infolgedessen darüber nicht zu befinden hatte. Weiter wurde von der Beschwerdeführerin die abschwellende Wirkung von D. _____ in der erwähnten Dosis nicht mit entsprechenden Erhebungen und Daten belegt. Gemäss C.F.R. der Fassung vom 1. April 2007, Part (act. 437 ff.), kann D. _____ in entsprechenden Präparaten als Bronchodilatator – ein solcher weitet Bronchien und verhindert damit Hustenanfälle (vgl. bspw. www.enzyklo.de > Begriff > Bronchodilatator) – wirken. Insofern sind die Ausführungen der Vorinstanz, wonach sich im C.F.R. nur Hinweise für die Anwendung bei nasaler Kongestion (vgl. hierzu Part) fänden und zur Wirkung von D. _____ bei Husten keine Stellung genommen werde, nicht nachvollziehbar. Daran ändert jedoch nichts, dass von der Beschwerdeführerin nicht belegt worden ist, dass D. _____ (in der beantragten Kombination) lokal abschwellend ist und dadurch der Schwellung der entzündlichen Schleimhaut entgegenwirkt. In der AHFS in der Fassung von April 2013 (act. 463 ff.) wird die Behandlung mit dem Wirkstoff D. _____ im Zusammenhang mit einer abschwellenden Massnahme bei nasaler Kongestion als von zweifelhaftem Wert beurteilt (act. 465 f.). Mit Blick auf den Nutzen von D. _____ (in Fixkombinationen) ist schliesslich darauf hinzuweisen, dass gemäss AHFS die notwendige Dosierung – oral eingenommen – bei Erwachsenen bei

mindestens 10 bis 20 mg alle 12 Stunden liegt (act. 479). Zusammenfassend ist somit festzustellen, dass durch die von der Beschwerdeführerin eingereichten Daten die abschwellende Wirkung von D. _____ im zu beurteilenden Präparat nicht belegt worden ist. Daran vermögen die gegenteiligen Ausführungen der Beschwerdeführerin nichts zu ändern.

5.7

5.7.1 Im Zusammenhang mit der Stabilität hat die Beschwerdeführerin geltend gemacht, es liege auf der Hand und sei dem Institut mehrmals mitgeteilt worden, dass Validierungschargen (Prozess und Stabilität) erst dann produziert werden könnten, wenn die Zusammensetzung durch den "Clinical Review" akzeptiert sei. Zusammenfassend habe das Institut erstmals am 27. Juni 2012 Stabilitätsdaten über 6 Monate an zwei Chargen verlangt. Noch vor Ablauf dieser 6 Monate habe dieses die Abweisung des Gesuchs unter anderem deshalb verfügt, weil solche Chargen fehlten. Es bestehe seitens der Beschwerdeführerin nicht die Absicht, das "alte" Produkt in neuem Kleid auf den Markt zu bringen, bevor die entsprechenden Daten vorlägen. Aber das Generieren der Daten brauche Zeit, und die Wirkstoffzusammensetzung müsse zuerst geklärt werden. Diesem Umstand trage das Institut in keiner Weise Rechnung. Immerhin anerkenne die Vorinstanz, dass nicht die fehlenden Validierungschargen zur Abweisung des Gesuchs geführt hätten. Die eigenmächtig abgebrochene Stabilitätsstudie sei diejenige des Monopräparats gewesen. Da eine Umformulierung zu diesem nicht länger in Betracht gezogen worden sei, sei die Stabilitätsstudie nicht weiter fortgeführt worden. Es seien seit 1992 Stabilitätsstudien der alten Formulierung, welche mit derjenigen des neuen Produkts praktisch identisch sei (gleichbleibende Matrix und Wirkstoffe), vorhanden. Diese könnten als supportive Daten herangezogen werden. Die Vorinstanz habe die angebotenen Daten nicht berücksichtigt. Die Nachreichung von Stabilitätsdaten der neuen Formulierung gemäss den eingereichten Stabilitätsprüfplänen hätte nach Gutheissung des Gesuchs erfolgen können. Das Vorgehen, weitere Chargen erst zu produzieren, wenn die Zusammensetzung aus klinischer Sicht gutgeheissen werde, habe die Vorinstanz nicht bemängelt, sondern sie habe anstelle von Daten der neuen Formulierung supportive Daten des Batches nachverlangt.

5.7.2 Hinsichtlich der Stabilität vertrat die Vorinstanz die Auffassung, zum Zeitpunkt der Einreichung des Gesuchs müssten Stabilitätsdaten der Formulierung vorliegen, die eine Beurteilung der Qualität des Produkts ermöglichen. Validierungschargen könnten dafür herangezogen werden, sie

müssten es jedoch nicht. Die Validierung könne nach der Verfügung erfolgen, sie müsse jedoch nach einem Validierungsplan erfolgen, der vor Erlass der Verfügung durch das Institut genehmigt worden sei. Der Hauptgrund der Abweisung sei gewesen, dass zum Zeitpunkt des Erlasses der angefochtenen Verfügung nicht genügend Daten vorgelegen hätten, die eine ausreichende Beurteilung der Qualität zugelassen hätten. Weder ein akzeptabler Validierungsplan noch Chargendaten mit der angemeldeten Formulierung seien vorhanden gewesen. Dass für die Beurteilung der Qualität eines Produkts Stabilitätsdaten der Formulierung beigezogen werden müssten, werde in einschlägigen Richtlinien eindeutig publiziert. Das Gesuch sei begutachtet worden unter Berücksichtigung von gültigen, öffentlich zugänglichen Richtlinien. Dass überhaupt keine Stabilitätsdaten mit der neuen Formulierung vorgelegen hätten, sondern lediglich supportive Daten mit einer anderen Formulierung, habe wesentlich zur Gesuchsabweisung beigetragen. Ende des Jahres 2012 hätten noch immer keine Dokumente vorgelegen, die eine ausreichende Qualität gemäss öffentlich publizierten Richtlinien belegten. Mit dem Abschluss des Änderungsge-suchs zuzuwarten sei daher nicht angebracht und wäre unangemessen gewesen. Die Beschwerdeführerin habe eine supportive Stabilitätsstudie eigenmächtig abgebrochen. Brauchbare Daten seien im Zeitpunkt des Erlasses der Verfügung nicht vorhanden gewesen. Der Beschwerdeführerin sollte bekannt sein, dass zu diesem Zeitpunkt gemäss CPMP/QWP/122/02 Stabilitätsdaten von mindestens sechs Monaten vorliegen müssten.

5.7.3 Es ist einerseits verständlich und macht durchaus Sinn, dass die Beschwerdeführerin die (supportive) Stabilitätsstudie des Monopräparats abgebrochen hatte, da die Umformulierung zu einem solchen Monopräparat verworfen wurde. Andererseits ist festzuhalten, dass die Konzeption des Heilmittels vollumfänglich in der Disposition der Beschwerdeführerin liegt (vgl. E. 2.4 hiervor) und diese im Zeitpunkt des (Änderungs-)Gesuchs Stabilitätsdaten der Formulierung vorzulegen hat, damit die Qualität des Präparats durch Swissmedic umfassend geprüft werden kann. Der Batch wurde nicht mit der angemeldeten Formulierung produziert; es fehlten die niedrig dosierten Wirkstoffe D. _____ und C. _____. Da im Zeitpunkt der vorliegend angefochtenen Verfügung weder ein akzeptabler Validierungsplan noch Stabilitätsdaten mit der neuen Formulierung vorlagen, sondern nur der Batch produziert worden war, konnte Swissmedic diese Stabilitätsdaten nur als supportive Daten heranziehen. Mit anderen Worten reichten diese von der Beschwerdeführerin gelieferten, im Verfügungszeitpunkt vorhandenen Daten des Präparats mit einer anderen Formulierung

nicht aus, weshalb die Gesuchsabweisung auch diesbezüglich nicht zu beanstanden ist. Die Abweisung rechtfertigt sich schliesslich auch vor dem Hintergrund der Guideline on stability testing (stability testing of existing active substances and related finished products) des Committee for proprietary medicinal products (CPMP). So muss unter anderem die Stabilität eines fertigen Produkts mit der Formulierung belegt werden (vgl. hierzu Ziff. 2.2.1 ff. der Guideline). Unter den gegebenen Umständen ist die Frage, ob das Institut gemäss seinen Ausführungen der Beschwerdeführerin entgegengekommen wäre und supportive Stabilitätsdaten über 36 Monate und einem Commitment, dass eine Stabilitätsstudie durchgeführt und nach Genehmigung nachgereicht werde, akzeptiert hätte, nicht weiter von Relevanz.

5.8

5.8.1 Betreffend die Stabilität des N. _____ vertrat die Beschwerdeführerin die Auffassung, die Spezifikation des Hilfsstoffes N. _____ entspreche einer Haus-Monographie von O. _____ und nicht der aktuellen Ph.Eur.. Seit dem Inkrafttreten des Nachtrags 6.3 im Januar 2009 und der damit zusammenhängenden Verschärfung der mikrobiologischen Anforderung könne die Spezifikation praktisch nicht mehr erfüllt werden. Da man vom Institut keine Hinweise erhalten habe, wonach dieser Hilfsstoff nicht verwendet werden dürfe, sei man davon ausgegangen, dass die Qualität ausreichend sei. Diese werde erstmals in der angefochtenen Verfügung bemängelt. In der Zwischenzeit habe die Firma O. _____ mitgeteilt, dass der Hilfsstoff N. _____ in der geforderten Ph.Eur.-Qualität eingesetzt werden könne. Der Mangel sei somit nicht länger von Bedeutung.

5.8.2 Diesbezüglich führte die Vorinstanz aus, die eingereichten Dokumentationen vom 26. Februar 2010 und September 2011 gäben im Kapitel, Spezifikationen, N. _____ an, welches dem Hilfsstoff der aktuellen Ph.Eur. entspreche. Betreffend die Anforderungen an die Spezifikation des Hilfsstoffes halte das Institut fest, dass es für diesen Hilfsstoff in der Ph.Eur. eine Monographie gebe. Falls die Beschwerdeführerin die Spezifikation des Hilfsstoffes nicht erfüllen könne, müsse mit ausreichenden wissenschaftlich erhobenen Daten gezeigt werden, dass der Hilfsstoff äquivalente Eigenschaften aufweise. Zum Zeitpunkt der Verfügung seien dem Institut keine Daten vorgelegen, womit die Beschwerdeführerin dies hätte belegen können. Diese täusche sich, dass dieser Hilfsstoff nicht verwendet werden dürfe. Richtig sei, dass dieser den Anforderungen der Ph.Eur. ent-

sprechen müsse, wenn er verwendet würde. Erst aus den im Juli 2012 eingereichten Unterlagen gehe hervor, dass die Qualität von N._____ die mikrobiologischen Anforderungen nicht erfülle. Die Aussage, dass N._____ in der mikrobiologischen Qualität nicht erhältlich sei, sei keine Tatsache, sondern nur eine Behauptung der Firma O._____. Die Beschwerdeführerin habe die Pflicht, Hilfsstoffe in der gesetzlich vorgeschriebenen Qualität einzusetzen. Weiter bleibe anzumerken, dass eine Umformulierung unabhängig von der klinischen Beurteilung in Angriff genommen werden könne. Das Institut habe auch die Nachreichungen der Beschwerdeführerin geprüft. Diese habe kein Analysezertifikat vorlegen können, das die Behauptung der Firma O._____ belegen würde. Es liege nun ein überarbeitetes Common Technical Document (CTD) vor. Es werde angegeben, dass N._____ neu der Ph.Eur. entspreche. Ein Beleg dazu fehle ebenfalls. Die Beschwerdeführerin lege keine weiteren Belege vor, die inhaltlich zu überprüfen wären und Unklarheiten und Missverständnisse ausräumen könnten.

5.8.3 In der Ph.Eur. gibt es eine Monographie für den Hilfsstoff N._____. Gemäss Definition wird sprühgetrocknetes N._____ aus einer Lösung von N._____ erhalten (Ph.Eur., 7. Ausgabe, Grundwerk 2011, Band 2, S.). Da Swissmedic die rechtsverbindlichen und unmittelbar anwendbaren Vorschriften der Europäischen Pharmakopöe zu beachten hat (vgl. hierzu Art. 52 Abs. 3 HMG i.V.m. Art. 1 Abs. 1 der Verordnung über die Pharmakopöe vom 17. Oktober 2001 [PhaV; SR 812.211] und Art. 1 Abs. 3 Bst. b), muss der Hilfsstoff N._____ bei Verwendung den Anforderungen gemäss Monographie entsprechen. Wie bereits dargelegt (vgl. E. 2.4 hier vor), liegt es nicht an der Vorinstanz, der Beschwerdeführerin Hinweise betreffend die Qualität dieses Hilfsstoffs zu liefern, denn die Aufgabe von Swissmedic besteht in erster Linie darin, die Qualität des Präparats umfassend zu prüfen. Selbst wenn es zutrifft, dass der Hilfsstoff N._____ nach Erlass der vorliegend angefochtenen Verfügung der gemäss Ph.Eur. massgeblichen Qualität entspricht, ändert diese nichts am Ergebnis, dass im Zeitpunkt des Verfügungserlasses weder die Erfüllung der Spezifikation des Hilfsstoffes noch Daten, welche äquivalente Eigenschaften des Hilfsstoffes belegt hätten, vorgelegen haben. Da das überarbeitete Common Technical Document (CTD) im massgeblichen Verfügungszeitpunkt noch nicht vorgelegen hatte, kann die Frage, ob damit der Beweis dafür erbracht wurde, dass N._____ neu der Ph.Eur. entspricht, offengelassen werden.

6.

Betreffend die erhobenen Gebühren in der Höhe von Fr. 7'000.- ergibt sich Folgendes:

6.1 Gemäss Art. 2 Abs. 1 Bst. a der Verordnung vom 22. Juni 2006 über die Gebühren des Schweizerischen Heilmittelinstituts in der vom 1. Oktober 2006 bis 31. Dezember 2012 gültig gewesenen Fassung (HGebV; SR 812.214.5) muss Verwaltungsgebühren bezahlen, wer eine Verfügung veranlasst. Die Gebühren bemessen sich nach den Ansätzen im Anhang zu dieser Verordnung (Art. 3 HGebV). Laut Anhang Ziffer 1 Abs. 1 Bst. f GBebV liegen die Kosten für die Prüfung eines Gesuchs um Zulassung eines Arzneimittels nach Art. 12 VAM aufgrund einer Änderung des Wirkstoffes, der galenischen Form, einer Änderung oder Ergänzung einer Dosierung (=Dosierungsstärke), einer Indikation, einer Dosierungsempfehlung oder eines Applikationsweges bei Fr. 7'000.-.

6.2 Mit Blick auf die vorstehend dargelegten Verordnungsbestimmungen hat die Vorinstanz der Beschwerdeführerin als Veranlasserin der angefochtenen Verfügung vom 21. Dezember 2012 somit zu Recht eine Verwaltungsgebühr in der Höhe von Fr. 7'000.- auferlegt.

7.

Aufgrund der vorstehenden Erwägungen ergibt sich zusammenfassend, dass die Vorinstanz das Gesuch vom 15. Dezember 2010 um Änderung der Zusammensetzung des Präparates Bronchialpastillen B._____, Lutschpastillen, zu Recht abgewiesen hat und die Auferlegung einer Gebühr in der Höhe von Fr. 7'000.- rechters gewesen war, weshalb die Beschwerde gegen die Verfügung vom 21. Dezember 2012 abzuweisen ist.

8.

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

8.1 Bei diesem Ausgang des Verfahrens sind der unterliegenden Beschwerdeführerin die Verfahrenskosten aufzuerlegen (Art. 63 Abs. 1 VwVG). Die Spruchgebühr richtet sich nach Umfang und Schwierigkeit der Streitsache, Art der Prozessführung und finanzieller Lage der Parteien (Art. 63 Abs. 4^{bis} VwVG). Da es sich um eine Streitigkeit ohne direkte Vermögensinteressen im Sinn von Art. 63 Abs. 4^{bis} Bst. b VwVG in Verbindung mit Art. 4 des Reglements vom 21. Februar 2008 über die Kosten und Entschädigungen vor dem Bundesverwaltungsgericht (VGKE, SR 173.320.2)

handelt, ist die Spruchgebühr nach Art. 2 Abs. 3 VGKE in Verbindung mit Art. 3 VGKE festzusetzen. Sie wird auf Fr. 3'500.- bestimmt und ist dem einbezahlten Kostenvorschuss in gleicher Höhe zu entnehmen.

8.2 Die unterliegende Beschwerdeführerin hat keinen Anspruch auf eine Parteientschädigung (Art. 64 Abs. 1 VwVG e contrario).

Demnach erkennt das Bundesverwaltungsgericht:

1.

Die Beschwerde wird abgewiesen.

2.

Die Verfahrenskosten von Fr. 3'500.- werden der Beschwerdeführerin auf-
erlegt und dem geleisteten Kostenvorschuss in gleicher Höhe entnommen.

3.

Es werden keine Parteientschädigungen zugesprochen.

4.

Dieses Urteil geht an:

- die Beschwerdeführerin (Gerichtsurkunde)
- die Vorinstanz (Ref-Nr.; Gerichtsurkunde)
- das Eidgenössische Departement des Innern (Einschreiben)

Für die Rechtsmittelbelehrung wird auf die nächste Seite verwiesen.

Die vorsitzende Richterin:

Der Gerichtsschreiber:

Franziska Schneider

Roger Stalder

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 BGG). 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: