

PharmR Pharma Recht

10/2008

S. 461–516

30. Jahrgang

31. Oktober 2008

Fachzeitschrift für das gesamte Arzneimittelrecht
Offizielles Organ des Deutschen Pharma Recht Tages

Herausgegeben von

RA Peter von Czetztritz, Ministerialrat Hans-Peter Hofmann, RA Dr. Thilo Räßle,
Prof. Dr. Helge Sodan, RA Dr. Frank A. Stebner und Prof. Dr. Wolfgang Voit

In Zusammenarbeit mit der Forschungsstelle für Pharmarecht der Philipps-Universität Marburg

Schriftleitung: Peter Hoffmann, Oberfeldstraße 29, 60439 Frankfurt am Main und
RA Dr. Rolf-Georg Müller, LL.M., Wilhelmstraße 9, 80801 München

Inhaltsverzeichnis 10/2008

Aufsätze

- Dr. Dirk Uwer, LL. M., Mag.rer.publ. und Susanne Roberta Koch, Rabattverträge nach § 130a Abs. 8 SGB V und die Umsetzung der Abgabepflicht nach § 129 Abs. 1 Satz 3 SGB V unter besonderer Berücksichtigung von Original- und Importpräparaten* 461
- Christian Behles und Harald Schweim, Die arzneimittelrechtliche Stellung des Off-Label-Use, Unlicensed-Use und Compassionate-Use in der Schweiz* 467
- Dr. Holger Diener, Aktuelle Erweiterung und Präzisierung des FSA-Kodex Fachkreise* 478
- Dr. Ulrich Reese, Rechtsfragen der Kosten-Nutzen-Bewertung und Festsetzung von Erstattungshöchstbeträgen (Teil 1)* 483
- Dr. Klaus Willenbruch, Der Tanz um die Rabattverträge: Vorwärts – Rückwärts – Seitwärts – Schluss?* 488

Rechtsprechung

- | | | | | |
|-------------------------|------------|-------------|---|-----|
| BVerwG | 21.05.2008 | 3 C 14.07 | Zur zulassungsfreien Änderung eines Arzneimittels | 490 |
| BGH | 15.07.2008 | X ZB 17/08 | Zivilgerichte zuständig bei Rabattverträgen | 495 |
| OVG Nordrhein-Westfalen | 26.06.2008 | 13 B 345/08 | Unterlagenschutz nach § 24b AMG | 498 |
| KG Berlin | 18.12.2007 | 5 U 119/04 | Abgrenzung Arzneimittel/Lebensmittel – pharmakologische oder metabolische Wirkung | 503 |
| OLG Köln | 21.12.2007 | 6 U 64/06 | „Extrakt der Ginkgo-biloba Pflanze“ – Arzneimittel oder Lebensmittel? | 506 |

darauf achten, am Ende eines Monats die vorgegebene Importquote zu erfüllen.

Sind für einen verordneten Wirkstoff mehrere rabattierte Arzneimittel verfügbar, kann die Apotheke bei der Abgabe frei zwischen den Präparaten wählen. Eine Wirtschaftlichkeitsprüfung ist bei der Abgabe durch die Apotheke nicht vorgesehen und wäre mangels Kenntnis der Vertragsinhalte auch gar nicht möglich.

Anschrift für die Verfasser:

RA Dr. Dirk Uwer, LL. M., Mag. rer. publ.

– Partner –

Hengeler Mueller

Partnerschaft von Rechtsanwälten

Benrather Straße 18–20

D-40213 Düsseldorf

Tel.: 02 11/83 04-132

Fax: 02 11/83 04-170

E-Mail: dirk.uwer@hengeler.com

Christian Behles und Harald Schweim

Die arzneimittelrechtliche Stellung des Off-Label-Use, Unlicensed-Use und Compassionate-Use in der Schweiz

I. Einleitung

Der Off-Label-, Unlicensed- und Compassionate-Use ist in der Schweiz, wie in den anderen Industriestaaten, in allen medizinischen Versorgungsbereichen verbreitet. Dieser Gebrauch von Arzneimitteln ist jedoch hinsichtlich der Qualität und Arzneimittelsicherheit für alle Beteiligten problematisch.

Eine Arbeitsgruppe „Off-Label-Use“ aus Vertretern der Kantone, Swissmedic und Spitalapothekerschaft konstatiert in ihrem Bericht aus dem Jahr 2006 eine bestehende Rechtsunsicherheit im Zusammenhang mit dem Off-Label-Use von Arzneimitteln bzw. der Verschreibung, Abgabe und Anwendung nicht zugelassener Arzneimittel. Sie stellt fest, dass die rechtlichen Regelungen „[...] in seiner allgemeinen Formulierung den therapierenden Ärztinnen und Ärzten, den abgebenden Pharmazeutinnen und Pharmazeuten und insbesondere auch den Patientinnen und Patienten nur wenig Rechtssicherheit zu bieten vermag.“¹

Insbesondere in der Pädiatrie ist der Off-Label-Use in der Schweiz sehr häufig, da keine für die Altersgruppe geprüften und zugelassenen Arzneimittel zur Verfügung stehen. Zusätzlich sind die galenischen Formen (wie Tabletten) in dieser Altersgruppe häufig nicht adäquat und es müssen spezielle Dosisstärken von Kapseln hergestellt werden.² Die für die Arzneimittelzulassung in der Schweiz zuständige Behörde, Swissmedic, kommt in ihrer Bewertung der regulatorischen Situation für pädiatrische Arzneimittel im August 2005 zu der Einschätzung, dass neue Arzneimittel häufig nur oder zunächst ausschließlich für Erwachsene entwickelt werden.³ „Selbst für Medikamente, die schon länger auf dem Markt sind, gibt es häufig keine klinischen Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit in jüngeren Altersgruppen, insbesondere gilt dies für Neugeborene und Kleinkinder. Nicht selten fehlen für Kinder, Kleinkinder und Säuglinge adäquate Darreichungsformen, zum Beispiel Suppositorien, Tropfen, Sirup oder dem Alter entsprechende Dosisstärken.“ Dies hat dazu geführt, dass ein signifikanter Teil der medikamentösen Therapie in der Schweiz nicht behördlich anerkannt ist, da eine Anwendung bei Kindern nur dann behördlich anerkannt ist, wenn klinische Studien in dieser Altersgruppe durchgeführt wurden.⁴

Die Gründe entsprechen denen anderer Industrieländer (kleinerer Markt, Studien schwieriger realisierbar, keine einheitliche Population (Frühgeborene bis 15 Jahre alte Jugendliche)).⁵

Der Umgang mit diesem Phänomen in der Schweiz und die eingeschlagenen Lösungswege unterscheiden sich von Deutschland mit positiven und negativen Konsequenzen.

II. Definitionen der Begriffe

Die folgenden Definitionen sind, wenn nicht anders angegeben, dem „Handbuch betreffend die Spezialitätenliste (SL)“ des BSV entnommen:⁶

Off-Label-Use

Als Off-Label-Use wird der Einsatz von SL-Präparaten außerhalb der von Swissmedic verfügbaren Zulassung bezeichnet (Indikation, Dosierung, Applikationsart usw.).

Swissmedic führt eine inhaltlich ähnliche Definition für den Off-Label-Use an: „Verwendung außerhalb der in der Fachinformation aufgeführten Indikationen oder Altersgruppen oder Anwendungsempfehlungen (label).“⁷ Die Behörde grenzt dadurch die Verwendung von nicht zulassungspflichtigen Arzneimitteln nach Art. 9 Abs. 2 HMG (Heilmittelgesetz) (SR 812.21) ab.

Die Schweizerische Kantonsapothekervereinigung und Swissmedic beschreiben den Sachverhalt wie folgt: „Zunächst muss es sich grundsätzlich um ein verwendungsfertiges Arzneimittel handeln, das von der Swissmedic für das In-Verkehr-Bringen in der Schweiz zugelassen worden ist. Mit der Erteilung der Zulassung durch die Swissmedic wird für jedes Arzneimittel auch eine bestimmte Fachinformation genehmigt. Entspricht der Einsatz eines Arzneimittels nicht der genehmigten Fachinformation, so erfolgt er gewissermassen ‚außerhalb der [behördlich genehmigten] Etikette‘ oder eben ‚off label‘. Die von der Swissmedic genehmigte Fachinformation über ein Arz-

- 1 Ausführungen der Schweizerischen Kantonsapothekervereinigung und der Swissmedic betreffend des Einsatzes von Arzneimitteln im Sinne des off label use. Basel, 24. Juli 2006, S. 3–4 (http://www.swissmedic.ch/files/pdf/Off-label_Use_chlusspapier.pdf *)
- 2 Swissmedic – Faktenblatt: Kinder und Arzneimittel: Situation heute, Stand: April 2007, S. 1; (http://www.swissmedic.ch/files/pdf/Merkblatt_Arzneimittel_fuer_Kinder.pdf *)
- 3 Ebd.
- 4 Ebd.
- 5 Ebd.
- 6 BSV: Handbuch betreffend die Spezialitätenliste (SL) – Gültig ab 1. Februar 2007 Ziff. 811–814; (http://www.sozialversicherungen.admin.ch/storage/documents/3141/3141_1_de.doc *)
- 7 S. Fußnote 2, S. 3

neimittel („die Etikette“) beinhaltet namentlich die zugelassene/n Indikation/en, Dosierung/en (Dosis, Zeitintervall, Infusionsgeschwindigkeit, etc.), Patientenpopulation/en (wie etwa Alter oder Geschlecht) sowie technisch-pharmazeutische Vorgaben (z.B. Haltbarkeitsfrist, Verwendung von Lösungsmitteln). Wird im Einzelfall von diesen Vorgaben abgewichen, liegt eine Verwendung, außerhalb der Etikette, mithin ein so genannter ‚off label use‘ vor (vgl. dazu auch BGE 130 V 532 Erw. 6 [betreffend Indikation] sowie BGE 131 V 349 Erw. 3 [betreffend Dosierung]).⁸

Orphan Drug

Betroffen sind ausschließlich Arzneimittel, welche in der Schweiz (noch) nicht zugelassen sind. Analog zur EU-Verordnung Nr. 141/2000 vom 16. Dezember 1999 handelt es sich bei ‚orphan medicinal products‘ (orphan drugs) um Arzneimittel gegen seltene Krankheiten, welche zur Diagnose, Verhütung oder Behandlung eines Leidens bestimmt sind, das lebensbedrohlich ist oder bei Nichtbehandlung eine chronische Invalidität oder ein schweres chronisches Leiden hervorruft und nicht mehr als 5 von 10.000 Personen betrifft.

Orphan Indication

Es handelt sich um SL- oder Nicht-SL-Präparate, welche für die Schweiz zugelassen sind und außerhalb der von Swissmedic bewilligten Indikation(en) angewendet werden; dieser Indikationsbereich wird durch die orphan-Kriterien qualifiziert. Wie bei den ‚orphan drugs‘ wird insbesondere vorausgesetzt, dass es sich bei der betroffenen Indikation um eine Krankheit handelt, die lebensbedrohlich ist oder bei Nichtbehandlung eine chronische Invalidität oder ein schweres chronisches Leiden hervorruft und nicht mehr als 5 von 10.000 Personen betrifft.

Compassionate-Use

Befristet und individuell bewilligter Einsatz von einem (noch) nicht in der Schweiz zugelassenen Arzneimittel durch einen bestimmten Arzt in einem Einzelfall bei einem bestimmten Patienten (ohne orphan-Status). Rahmenbedingungen für das Vorliegen eines Compassionate-Use sind:

- schwere, potentiell lebensbedrohende oder invalidisierende Krankheit
- Fehlen einer alternativen Therapiemöglichkeit
- Notfallintervention oder letzte Therapiemöglichkeit
- Arzneimittel in einem Drittland bereits zugelassen oder im Zulassungsverfahren oder Vorliegen von soliden wissenschaftlichen Resultaten aus klinischen Versuchen

Unlicensed-Use

Swissmedic definiert den Unlicensed-Use als „Verwendung von nicht zugelassenen Arzneimitteln“.⁹

Die Schweizerische Kantonsapothekervereinigung und Swissmedic führen weiter aus: „Der Begriff ‚unlicensed use‘ (wörtlich: unerlaubte Verwendung) eines Arzneimittels besagt zunächst, dass für das betroffene Arzneimittel keine (spezifisch schweizerische) behördliche Zulassung vorliegt. Einschränkend wird in diesem Bericht (und insbesondere in der dazugehörigen Tabelle 2 im Anhang) der Begriff dahingehend verwendet, dass es sich um ein

verwendungsfertiges Arzneimittel handelt, das in der Schweiz nicht zugelassen ist, grundsätzlich aber der Zulassungspflicht nach Artikel 9 Absatz 1 HMG (Heilmittelgesetz) unterliegt.“¹⁰

III. Häufigkeit von Off-Label-Use, Unlicensed-Use und Compassionate-Use in der Schweiz

Swissmedic sieht für den Erhalt der adäquaten medizinischen Versorgung eine Notwendigkeit für den Off-Label-Use, da für bestimmte Patientengruppen, insbesondere der Pädiatrie, keine für diese Gruppen geprüften und zugelassenen Arzneimittel zur Verfügung stehen. Insbesondere in der Pädiatrie ist der Off-Label-Use sehr häufig.¹¹

Über die Verbreitung des Off-Label-Use und des Unlicensed-Use in der Schweiz existieren nur wenige Informationen.

Nur 247 (51 %) der Verschreibungen einer prospektiven Studie über 6 Monate Untersuchung von zwei pädiatrischen Abteilungen (Universitäts- und Kinderkrankenhaus von Lausanne) entsprachen der Marktzulassung der Arzneimittel, 114 (24 %) entsprachen einem Unlicensed-Use und 122 (25 %) einem Off-Label-Use. Alle Patienten erhielten mindestens ein Arzneimittel im Sinne eines Unlicensed- oder Off-Label-Use.¹²

Lambert fand in seiner Untersuchung (251 pädiatrischen Patienten, 1.339 Verschreibungen) zum Verschreibungsverhalten in der ‚Kinderklinik beider Basel‘ bezüglich des Unlicensed- und Off-Label-Use, dass bei 46 % der Verschreibungen ein Off-Label-Use und bei 10 % ein Unlicensed-Use vorlag. 79 % der Kinder wurden bei einem Aufenthalt mit Arzneimitteln abweichend vom Zulassungsstatus, das heißt entweder „off-label“ oder „unlicensed“ behandelt.^{13,14}

In einer weiteren Untersuchung von in drei Kinderspitälern der Schweiz (Universitäts-Kinderspital beider Basel, Inselspital Bern, Kinderspital Zürich) in den Jahren 2002/03 verwendeten Arzneimitteln wurde für 187 Wirkstoffe (63,2 %) ein Handlungsbedarf festgestellt. Für 95 Wirkstoffe (32,1 %) bestand ein Bedarf an Aufdatierung oder Präzisierung der Fachinformation im Arzneimittelkompendium der Schweiz. Für 8 Wirkstoffe (2,7 %) waren zwar Angaben zur Dosierung bei Kindern vorhanden, es wurden aber altersentsprechende galenische Formen benötigt und für 114 Wirkstoffe (38,5 %) bestand ein Bedarf an klinischen Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit einer altersentsprechenden Form. Die Autoren kommen zum Schluss, „[...] dass für viele Wirkstoffe, die in Schweizer Kinderspitälern in der Pädiatrie angewendet werden, ein dringender Handlungsbedarf besteht, um die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwen-

8 S. Fußnote 1, S. 5

9 S. Fußnote 2, S. 3

10 S. Fußnote 1, S. 5

11 S. Fußnote 2, S. 1

12 Di Paolo ER, et al: Unlicensed and off-label drug use in a Swiss paediatric university hospital. *Swiss Med Wkly.* 136(13–14): 218–22, 2006

13 Stötter H.: Derzeitige Situation von Arzneimittelzulassung, Arzneimittelstudien in der Schweiz und die Auswirkungen der neuen EU-Gesetzgebung. Vortrag Swissmedic, Bern 26. April 2005, Folie 2; (http://www.swissmedic.ch/files/pdf/Paediatric_Sept05.pps *)

14 Persönliche Kommunikation Dr. Behles (Universität Bonn) mit Dr. Stötter (Swissmedic) am 18.09.06

dung bei Kindern zu gewährleisten. Die heutige Situation der häufigen Anwendung von Arzneimitteln außerhalb ihres Zulassungsbereiches (sog. Off-Label-Anwendung) oder die Anwendung von nicht zugelassenen Arzneimitteln (sog. Unlicensed-Anwendung) in der Pädiatrie ist nicht befriedigend und mit diversen Gefahren verbunden.^{15,16}

Di Paolo et al. führen an anderer Stelle an, dass ein großer Anteil des Unlicensed-Use von Arzneimitteln in Krankenhäusern aus der Verordnung von in der für die dortige Versorgung zuständigen Apotheke hergestellten Präparaten, sog. „in-house“ Präparaten, besteht.¹⁷ Diese Vorgehensweise resultiert aus einem Fehlen von geeigneten kommerziellen pädiatrischen Formulierungen. So wurden beispielsweise Präparate wie Chloralhydrat, Coffeincitrat und Morphinlösungen im Sinne des Off-Label- oder Unlicensed-Use verwendet. Bedarfsweise wurden häufig durch Zerkleinen zugelassener Tabletten oder Öffnung zugelassener Kapseln unter Nutzung der Inhalte bedarfsgerechte Kapseln, Lösungen und Suspensionen hergestellt. Dies fand vor allem bei Arzneimitteln zur Behandlung kardiovaskulärer Krankheiten Anwendung (Captopril, Furosemid, Hydrochlorothiazid und Spirolacton). Diese Art der Herstellung von pädiatrischen Präparaten ist auch in anderen europäischen Krankenhausaapotheken allgemein üblich.^{18,19} Weiterhin werden Präparate im Auftrag von Krankenhäusern auch von pharmazeutischen Unternehmen hergestellt, ohne dass hierfür Zulassungen bei der zuständigen Behörde beantragt werden.

Eine andere Form des Unlicensed-Use ist der Import von Arzneimitteln aus anderen Ländern, wenn entsprechende Arzneimittel im Land nicht zugelassen sind. So wurden Digoxinlösungen zur oralen Einnahme und Metronidazol-Suspensionen aus Frankreich in die Schweiz importiert, da kein dort ansässiges pharmazeutisches Unternehmen derartige Präparate vermarktete.

Ein Grund für den Off-Label-Use liegt häufiger darin begründet, dass der Zulassungsstatus weder den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis noch die klinische Realität widerspiegelt. Beispielsweise sind häufig die Zulassung der verschiedenen Länder nicht harmonisiert und unterscheiden sich hinsichtlich ihres Aktualisierungsstandes. So wurden Morphine und Dopamin seit langem in der Pädiatrie angewendet, ohne dass sich dieser Erkenntnisstand in den Zulassungen entsprechender Arzneimittel widerspiegelt.

Konsequenterweise werden in der Schweiz Informationen für Arzneimittel zur Anwendung bei Kindern aus den USA, Großbritannien und Australien herangezogen.²⁰ Jedoch werden dabei auch Qualitätsprobleme offensichtlich, da die unterschiedlichen Quellen in ihren Angaben, z. B. den Dosierungen, differieren und somit die fragwürdige Versorgungsrealität deutlich machen.

Die regulatorischen Altersbeschränkungen von Arzneimitteln aufgrund des Fehlens geeigneter pädiatrischer Studien, trotz gängiger Anwendung in der täglichen Praxis und dem Vorliegen entsprechender klinischer Erfahrung, führen ebenfalls zu einem häufigen Off-Label-Use. So enthalten beispielsweise in der Schweiz die informativen Texte von Salbutamol-Dosierinhalatoren umfangreiche Angaben für die Anwendung bei Kindern ab 4 Jahren. Dagegen finden sich keine Angaben für jüngere Pati-

enten, obwohl umfangreiche Erfahrungen für deren Behandlung existieren.²¹

Dieser fehlende oder verzögerte Transfer von vorhandenen wissenschaftlichen Informationen in den Zulassungsstatus lässt sich auch für andere Formen des Off-Label-Use beobachten. So ist die nasale Verabreichung einer Midazolam-Lösung zur intravenösen Applikation für die Behandlung eines akuten epileptischer Anfalls ebenfalls gängige Praxis. Ein weiteres Beispiel hierfür wird aus der Schweiz berichtet, wo die Dosierungen für Gentamicin-Anwendungen bei Neugeborenen in den informativen Texten nicht den vorliegenden pharmakokinetischen Studien angepasst worden seien.²²

Ebenfalls eine Form des Unlicensed-Use ist die gängige Praxis der Verdünnung von kommerziell hergestellten Lösungen für die intravenöse Verabreichung bei Kindern. Diese wird oft in Untersuchungen zum Unlicensed-Use oder Off-Label-Use nicht berücksichtigt, obwohl sie die Qualität beeinträchtigen kann.^{23, 24}

Informationen über die Häufigkeit des Compassionate-Use konnten nicht gefunden werden.

IV. Arzneimittelrechtliche Regelungen des Off-Label-Use

Der Off-Label-Use ist u. a. dadurch definiert, dass das zur Anwendung kommende Arzneimittel zugelassen ist, und somit seine Verkehrsfähigkeit entsprechend Artikel 9 Heilmittelgesetz (HMG) im Allgemeinen gegeben ist. Daneben hat die verordnende oder abgebende Person darauf zu achten, dass grundsätzlich bei der Verschreibung und der Abgabe von Arzneimitteln die anerkannten Regeln der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaften beachtet werden müssen (Art. 26 Abs. 1 HMG). Ein vorgesehener Off-Label-Use muss sich arzneimittelrechtlich daran messen lassen, ob diese Therapie dem wissenschaftlichen Erkenntnisstand entspricht, zumal in diesem Fall ein Verweis auf die im Rahmen der Zulassung erfolgte wissenschaftliche Prüfung nicht immer möglich sein wird.

Darüber hinaus ist die verantwortliche Person verpflichtet, bei der Verschreibung eines Arzneimittels den Gesundheitszustand des Konsumenten beziehungsweise des Patienten zu beachten (Art. 26 Abs. 1 HMG). Somit ist

15 Blöchliger M.: Arzneimittelsicherheit in der Pädiatrie. Diplomarbeit im Rahmen der Diplomprüfung Pharmazie des Jahres 2005. Pharmazentrum der Universität Basel (http://www.swissmedic.ch/files/pdf/Diplomarbeit_Marlene_Bloechliger.pdf *)

16 Scheurer G.: Arzneimittelsicherheit in der Pädiatrie. Diplomarbeit 2003 in klinischer Pharmakologie und Toxikologie im Rahmen des Staatsexamens der Pharmazie am Pharmazeutischen Institut der Universität Basel (http://www.swissmedic.ch/files/pdf/Diplomarbeit_Gabriela_Scheurer.pdf *)

17 S. Fußnote 12, S. 221

18 Brion F, Nunn AJ, Rieutord A: Extemporaneous (magistral) preparation of oral medicines for children in European hospitals. *Acta Paediatr* 92(4):486–90, 2003

19 Nunn AJ: Making medicines that children can take. *Arch Dis Child*, 88:369–71, 2003

20 S. Fußnote 12, S. 221

21 S. Fußnote 12, S. 221

22 S. Fußnote 12, S. 221

23 S. Fußnote 12, S. 221

24 Koren G, Haslam R: Pediatric medication errors: predicting and preventing tenfold disaster. *J Clin Pharmacol*; 34(11): 1043–5, 1994

nicht nur die Zulassung des Arzneimittels hinsichtlich der Übereinstimmung mit dem tatsächlichen Behandlungsfall zu prüfen, sondern es kann auch bei veraltetem Zulassungsstatus mit entsprechender Fachinformation eine Pflicht zum Off-Label-Use abgeleitet werden, wenn neuere wissenschaftliche Informationen diesen Gebrauch nahe legen.

Die Verantwortung für den Einsatz des Arzneimittels im Sinne des Off-Label-Use, wie auch bei nicht zulassungspflichtigen Arzneimitteln, liegt nach Auffassung einer Arbeitsgruppe ‚off label use‘ aus Vertretern der Kantone, Swissmedic und Spitalapothekerschaft – mangels behördlicher Genehmigung – alleine bei der behandelnden Ärztin oder dem behandelnden Arzt bzw. bei der Apothekerin oder dem Apotheker, die oder der eine ärztliche Verschreibung ausführt oder gegebenenfalls die Arzneimittel nach Formula magistralis, Formula officinalis oder nach eigener Formel herstellt.²⁵ Diese rechtliche Einschätzung wird durch die Empfehlung der Gesellschaft schweizerischer Amts- und Spitalapotheker unterstützt.²⁶

Swissmedic weist ausdrücklich auf die rechtliche Zulässigkeit des Off-Label-Use hin: „Diese Art der Verschreibung (sog. off label use) ist gemäss Heilmittelgesetz erlaubt, sofern die anerkannten Regeln der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaften beachtet werden.“²⁷ Der Off-Label-Use liegt dabei in der Verantwortung des jeweiligen Arztes/der Ärztin und sichert den Erhalt der Therapiefreiheit. Das Institut sieht für den Erhalt einer adäquaten Versorgung eine Notwendigkeit für den Off-Label-Use, da insbesondere in der Pädiatrie keine für die Altersgruppe geprüften und zugelassenen Arzneimittel zur Verfügung stehen. Zusätzlich seien die galenischen Formen (wie Tabletten) in dieser Altersgruppe häufig nicht adäquat und es müssen spezielle Dosisstärken von Kapseln hergestellt werden.²⁸

Die Behörde grenzt dabei die Verwendung von nicht zulassungspflichtigen Arzneimitteln nach Art. 9 Abs. 2 HMG und den Unlicensed-Use, also die Verwendung von nicht zugelassenen Arzneimitteln, ab.

Bei der Herstellung von Arzneimitteln (Zytostatika) in Krankenhausapotheken sieht die Gesellschaft schweizerischer Amts- und Spitalapotheker die rechtliche Möglichkeit für die Off-Label-Verwendungen im technischen Sinn (Off-Label-Herstellung), insofern eine kantonale Bewilligung vorliegt. Der herstellende Apotheker haftet dabei für das hergestellte Zytostatikum. Dagegen ist die Zubereitung (von Zytostatika) nur im beschränkten Rahmen der genehmigten Fachinformation erlaubt. Off-Label-Verwendungen im technischen Sinn (z. B. alle Pumpensysteme) im Rahmen der Zubereitung seien nicht zulässig, d. h. Off-Label-Zubereitungen sind heilmittelrechtlich nicht möglich. Der das Zytostatikum verordnende Arzt übernimmt die volle Haftung für das zubereitete Zytostatikum.²⁹

Der Dokumentation und Patientenaufklärung bezüglich des Off-Label-Use kommt, wie auch in anderen Ländern, eine besondere Bedeutung zu. So stellt die bereits oben genannte Arbeitsgruppe ‚off label use‘ fest: „Bei einem Einsatz eines Arzneimittels ohne behördliche Zulassung muss die Ärztin oder der Arzt darüber Rechenschaft ablegen können, auf welche Weise die ärztliche Sorgfaltspflicht wahrgenommen wurde. Die behandelnde Ärztin oder der behandelnde Arzt muss demnach insbesondere

in der Lage sein, eine hinreichende Aufklärung der betroffenen Patientin oder des betroffenen Patienten nachzuweisen und plausibel darzulegen, weshalb – gestützt auf die anerkannten Regeln der medizinischen Wissenschaften – ausnahmsweise ein Arzneimittel ohne behördliche Zulassung eingesetzt wurde. Diese ‚Legitimationsverpflichtung‘ (als wesentlicher Bestandteil der ärztlichen Sorgfaltspflicht) ist umso stärker zu gewichten, je weniger über ein bestimmtes Arzneimittel bzw. über den bestimmten Einsatz eines Arzneimittels wissenschaftlich bekannt ist.“³⁰

Diese Arbeitsgruppe fasst die Anforderung für den Einsatz von Arzneimitteln im Sinne des Off-Label-Use (s. Tab. 1) zusammen.³¹

V. Arzneimittelrechtliche Regelungen des Unlicensed-Use

Verwendungsfertige Arzneimittel dürfen in der Schweiz grundsätzlich nur in Verkehr gebracht werden, wenn sie von Swissmedic zugelassen sind. Vorbehalten sind internationale Abkommen über die Anerkennung von Zulassungen (Art. 9 Abs. 1 HMG). Das Heilmittelgesetz regelt die Abgabe nicht zugelassener Arzneimittel in Art. 9 Abs. 4 HMG. Dort werden die Voraussetzungen und die Bewilligungspflicht für die Abgabe dieser Arzneimittel geregelt.

Die o. g. Arbeitsgruppe fasst die Anforderungen für den Einsatz von Arzneimitteln im Sinne des Unlicensed-Use (s. Tab. 2) zusammen.³²

Diese Arbeitsgruppe hat ebenfalls eine Zusammenstellung der Anforderung für den Einsatz von Arzneimitteln, die einer Zulassungspflicht nicht unterliegen erstellt.³³ (s. Tab. 3)

Die Patienten werden darüber hinaus durch Art. 26 Abs. 1 HMG (Grundsatz für Verschreibung und Abgabe) geschützt, der vorschreibt, dass bei der Verschreibung und der Abgabe von Arzneimitteln die anerkannten Regeln der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaften beachtet werden müssen.

So besteht einerseits ein genereller Schutz der Schweizer Bevölkerung vor den Gefahren nicht zugelassener Arzneimittel. Andererseits besteht auch Konsens darüber, dass die Behandlung mit nicht zugelassenen Arzneimitteln in Ausnahmefällen möglich sein muss. In vielen Fällen seien die betroffenen Patienten darauf angewiesen, dass die Behandlung rasch und ohne bürokratische Hindernisse erfolgen kann. Noch einmal die Arbeitsgruppe „off label use“: „Aus den vorstehenden Ausführungen

25 S. Fußnote 1, S. 6–7

26 Gesellschaft schweizerischer Amts- und Spitalapotheker: Empfehlung der GSASA an die Schweizer Spitäler betreffend die Anfertigung von parenteral zu verabreichenden, aplikationsfertigen Zytostatika. 21. Oktober 2004, S. 2

(http://www.hplus.ch/fileadmin/user_upload/Tarife___Preise/Tarife_und_Preise/Nichtaerztliche_Tarife/Medikamente/Generelle_Empfehlungen_zur_Zytostatika-Zubereitung.pdf *)

27 S. Fußnote 2, S. 1–2

28 S. Fußnote 2, S. 2–3

29 S. Fußnote 26, S. 2

30 S. Fußnote 1, S. 7

31 S. Fußnote 1, S. 10–11

32 S. Fußnote 1, S. 12–13

33 S. Fußnote 1, S. 15–16

Tab. 1: Anforderung für den Einsatz von Arzneimitteln im Sinne des Off-Label-Use

Typ	Arzneimittelstatus	Gesetzliche Grundlagen	Anforderungen	Bemerkungen
I	<ul style="list-style-type: none"> – In CH zugelassen¹⁾ – Verwendungsfertig 	<ul style="list-style-type: none"> – Keine Sonderbewilligung von Swissmedic notwendig – Art. 26 HMG Abs. 1 ist massgebend (Bei der Verschreibung und der Abgabe von Arzneimitteln müssen die anerkannten Regeln der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaften beachtet werden) 	<ul style="list-style-type: none"> – Die Anwendung erfolgt auf eigene Verantwortung des behandelnden Arztes – Sorgfaltspflicht beim Arzt resp. Apotheker (Validierung der Verordnung) – Patient/in informieren – Schadensdeckung sicherstellen – Meldepflicht gemäss Art. 59 HMG 	<p>Diesem Typ werden auch Einsätze von Arzneimitteln zugeteilt wie</p> <ul style="list-style-type: none"> – Einsatz außerhalb den technisch-pharmazeutischen Vorgaben (z. B. Lagerung; Haltbarkeit). In diesem Falle liegt die Verantwortung und Haftung beim zuständigen Apotheker (anerkannte Regeln der pharmazeutischen Wissenschaften)
II	<ul style="list-style-type: none"> – Nur im Ausland zugelassen²⁾ – Verwendungsfertig 	<ul style="list-style-type: none"> – Sonderbewilligung von Swissmedic notwendig³⁾ – Einfuhr ist grundsätzlich bewilligungspflichtig (Art. 20 HMG in Verbindung mit Art. 36 AMBV)⁴⁾ 	<ul style="list-style-type: none"> – Gleich wie bei Typ I oben 	<p>Das Arzneimittel ist im Ausland zugelassen, aber der Einsatz in der Schweiz erfolgt nicht entsprechend den genehmigten Informationstexten (z. B. in der entsprechenden Indikation)</p>

¹⁾ Zulassung im Sinne der Art. 9, Absatz 1, 14 und 15 HMG

²⁾ Der Verständlichkeit halber sei festgehalten, dass in so einem Falle der Status des Arzneimittels grundsätzlich dem eines „Unlicensed-Use“-Arzneimittels entspricht; dies aus Sicht der Swissmedic

³⁾ Vorbehältlich der Möglichkeit zur Einfuhr für den Eigengebrauch gemäss Art. 36 Abs. 1 AMBV

⁴⁾ Die Einfuhr von Arzneimitteln nach Art. 32 Abs. 1 AMBV, von Arzneimitteln, die gentechnisch veränderte Organismen enthalten, und von Radiopharmazeutika bedarf immer einer Bewilligung (Art. 36 Abs. 5 AMBV)

Tab. 2: Anforderungen für den Einsatz von Arzneimitteln im Sinne des Unlicensed-Use

Typ	Arzneimittelstatus	Gesetzliche Grundlagen	Anforderungen	Bemerkungen
I	<ul style="list-style-type: none"> – In CH nicht zugelassen¹⁾ – Im Ausland (USA, CAN, EU, AUS/NZL, Japan) zugelassen – Verwendungsfertig 	<ul style="list-style-type: none"> – Keine Sonderbewilligung von Swissmedic (Art. 36 Abs. 2 AMBV) notwendig, aber evtl. Bewilligung nach Art. 32 Abs. 1 AMBV – Einfuhr nach Art. 20 HMG in Verbindung mit Art. 36 AMBV 	<ul style="list-style-type: none"> – In <i>kleinen</i> Mengen¹⁾ – Zudem alle Rahmenbedingungen wie bei Typ I „off label use“ 	<ul style="list-style-type: none"> – Die zum Import berechtigten Medizinalpersonen sind Ärztinnen/Ärzte und Apothekerinnen/Apotheker mit Detailhandelsbewilligung des zuständigen Kantons – Der Einsatz in der Schweiz muss sich auf die entsprechende zugelassene Indikation beziehen
II	<ul style="list-style-type: none"> – In CH nicht zugelassen – Im Ausland in anderen Ländern als den bei Typ I genannten zugelassen – Verwendungsfertig 	<ul style="list-style-type: none"> – Sonderbewilligung von Swissmedic notwendig (Art. 36 Abs. 2 AMBV) <i>und</i> evtl. Bewilligung nach Art. 32 Abs. 1 AMBV – Einfuhr nach Art. 20 HMG in Verbindung mit Art. 36 Abs. 2 AMBV) 	<ul style="list-style-type: none"> – Gleich wie bei Typ I oben 	
III	<ul style="list-style-type: none"> – Weltweit noch keine Zulassung – Verwendungsfertig 	<ul style="list-style-type: none"> – Sonderbewilligung von Swissmedic notwendig (Art. 36 Abs. 2 AMBV) <i>und</i> evtl. Bewilligung nach Art. 32 Abs. 1 AMBV – Einfuhr nach Art. 20 HMG in Verbindung mit Art. 36 Abs. 2 AMBV 	<ul style="list-style-type: none"> – Gleich wie bei Typ I oben 	

¹⁾ Die Einhaltung dieser Forderung ist unabdingbar.

ergibt sich, dass es einer Ärztin oder einem Arzt im Rahmen der Therapiefreiheit grundsätzlich möglich ist, in bestimmten Fällen Arzneimittel zu verschreiben oder anzuwenden, für die oder für deren vorgesehenen Einsatz keine Zulassung der Swissmedic vorliegt.³⁴

Art. 9 Abs. 4 HMG ermöglicht der Swissmedic, den Vertrieb oder die Abgabe von nicht zugelassenen Arzneimit-

teln gegen lebensbedrohende Krankheiten befristet zu bewilligen, wenn dies mit dem Schutz der Gesundheit vereinbar ist, von der Anwendung ein grosser therapeutischer Nutzen zu erwarten ist und kein vergleichbares Arzneimittel zur Verfügung steht.

Tab. 3: Anforderungen für den Einsatz von Arzneimitteln, die einer Zulassungspflicht nicht unterliegen

Typ	Arzneimittelstatus	Gesetzliche Grundlagen	Anforderungen	Bemerkungen
I	Arzneimittel ohne Zulassungspflicht Der Wirkstoff ist bekannt und wird in einer gemäss den medizinischen Wissenschaften anerkannten Indikation eingesetzt	– Art. 9 Abs. 2 HMG	– Herstellungsbewilligung für den Betrieb (Art. 5 HMG Abs. 2a; Art. 6 AMBV) – In kleinen Mengen ¹⁾ – GMP-Verantwortung (GMP kleine Mengen) beim Hersteller – Verantwortung und Sorgfaltspflicht beim Arzt resp. Apotheker – Schadensdeckung sicherstellen – Meldepflicht gemäss Art. 59 HMG	
II	Arzneimittel ohne Zulassungspflicht Der Wirkstoff ist bekannt, wird aber in einer gemäss den medizinischen Wissenschaften nicht anerkannten Indikation eingesetzt	– Art. 9 Abs. 2 HMG	– Dokumentation betr. des med. und pharm. Wissensstandes beibringen – Zudem alle Rahmenbedingungen wie bei Typ I oben	Vorsicht! Das Einhalten der entsprechenden Anforderungen ist wichtig
III	Arzneimittel ohne Zulassungspflicht Der Wirkstoff ist bisher noch nicht als „for human use“ eingestuft	– Art. 9 Abs. 2 HMG	– Mitteilung an Ethikkommission oder eine andere Instanz wie z. B. Ethik-Forum eines Spitals (experimentelle Anwendung im Einzelfall) – Zudem alle Rahmenbedingungen wie bei Typ II oben	Vorsicht! Das Einhalten der entsprechenden Anforderungen ist sehr wichtig

¹⁾ Die Einhaltung dieser Anforderung ist unabdingbar; das Nichteinhalten stellt eine Umgehung der Zulassungspflicht dar

Sonderbewilligung für einen Einsatz im Einzelfall

Auf dieser Grundlage bietet Swissmedic ein Verfahren für den Einsatz eines nicht zugelassenen Präparates im Sinne des Einsatzes im Einzelfall (außerhalb der Bedingungen des Compassionate-Use) an. Es handelt sich um die Verschreibung und Abgabe (ärztliche Anwendung) eines in der Schweiz nicht zugelassenen Arzneimittels, das für einen ganz bestimmten Patienten vorgesehen ist.

Das Vorliegen einer schweren, potentiell lebensbedrohenden oder invalidisierenden Krankheit ist im Gegensatz zu dem Verfahren der Sonderbewilligung für den Compassionate-Use (s. u.) für dieses Verfahren keine Voraussetzung.

Das Verfahren setzt voraus, dass der Einsatz des Präparates in rein klinisch-therapeutischer Absicht erfolgt. Das HMG und die bisherigen Verordnungen sehen für den Einsatz eines solchen Arzneimittels eine Bewilligung vor, welche von Swissmedic zu erteilen ist. Das Gesuch kann von dem behandelnden Arzt (Praxisarzt) mit einer gültigen Berufsausübungsbewilligung oder von einem Chef- oder Oberarzt (Spitalarzt) unter Verwendung des „Formular – Sonderbewilligung für einen Einsatz im Einzelfall“ gestellt werden. Zuständig für das Verfahren ist die Abteilung „Zertifikate und Bewilligungen“.³⁵

Ausgeschlossen ist die Anwendung eines Arzneimittels, welches in der Schweiz oder in einem anderen Land wegen Sicherheitsbedenken nicht zugelassen ist oder dessen Zulassung deswegen widerrufen wurde.

Folgende Rahmenbedingungen gelten für den Präparateinsatz.³⁶

– Für die Behandlung der Krankheit fehlt in der Schweiz eine zufriedenstellende alternative Therapie (kein zuge-

lassenes Präparat mit gleicher Indikation) oder das Nutzen/Risiko-Verhältnis eines zugelassenen Arzneimittels ist schlechter oder eine Alternativtherapie wurde ohne den erhofften Erfolg bereits durchgeführt.

– Das Arzneimittel ist durch eine anerkannte Zulassungsbehörde in einem Drittland zugelassen worden. Der Einsatz in der Schweiz erfolgt entsprechend den Zulassungsbedingungen des Drittlandes (kein Off-Label-Use-Einsatz).

– Der Einsatz erfolgt auf der Basis eines einzelnen, namentlich bekannten Patienten. Er ist über die Anwendung zu informieren und seine schriftliche Einverständniserklärung ist einzuholen.

– Eine Begutachtung und Genehmigung des Einsatzes durch die lokale Ethikkommission ist nicht notwendig.

– Die Bewilligung wird nur an einen einzelnen behandelnden Arzt erteilt. Dieser muss über die für das angewendete Arzneimittel spezifischen Informationen verfügen. Er trägt für die sorgfältige Dokumentierung und Datenaufbewahrung jedes einzelnen Patienten die Verantwortung (Datenschutz). Er hat den Versicherungsschutz über seine private Haftpflichtversicherung sicherzustellen.

– Nach Abschluss der Therapie ist ein kurzer zusammenfassender Bericht abzuliefern.

³⁵ E-Mail Dr. Czank (Swissmedic) an Dr. Behles vom 16.06.08

³⁶ Swissmedic: Erläuterungen: Sonderbewilligung für einen Einsatz im Einzelfall. Bewilligung für nicht zugelassene Präparate („Sonderbewilligung“): Einsatz eines Präparates außerhalb der Bedingungen des Compassionate Use. Stand: 22. April 2005 (http://www.swissmedic.ch/files/pdf/Erlaeuterungen_Compasionate_Use_.pdf *)

– Die Meldepflicht betreffend unerwünschter Wirkungen und Vorkommnisse entsprechend Art. 59 HMG, gilt auch in den Fällen des Präparateinsatzes auf der Basis einer Sonderbewilligung. Die Bewilligung wird nur für eine begrenzte Arzneimittelmenge und für eine zeitlimitierte Anwendungsdauer erteilt.

Die Rechtsgrundlagen sind in den Erläuterungen zu diesem Verfahren dargelegt.³⁷

Seit dem 1. September 2004 ist der Import von Humanarzneimitteln, die in der Schweiz nicht zugelassen sind, ohne Sonderbewilligung erlaubt, wenn bestimmte Bedingungen eingehalten sind. Gemäß Art. 36, Abs. 3 bis 5 der Arzneimittel-Bewilligungsverordnung (AMBV) dürfen Medizinalpersonen, die über eine Detailhandelsbewilligung des zuständigen Kantons verfügen, in der Schweiz nicht zugelassene Humanarzneimittel ohne Sonderbewilligung von Swissmedic in kleinen Mengen einführen, wenn

- sie für eine bestimmte Patientin oder einen bestimmten Patienten oder für Notfälle bestimmt sind,
- sie von einem Staat mit einem von der Swissmedic als gleichwertig anerkannten Zulassungssystem zugelassen sind, oder wenn eine Touristin oder ein Tourist ein vom Wohnsitzstaat zugelassenes Arzneimittel benötigt,
- sich die Zulassung auf die entsprechende Indikation bezieht und wenn in der Schweiz kein alternativ einsetzbares Arzneimittel zugelassen oder eine Umstellung der Medikation nicht angemessen ist.

Alle diese Bedingungen müssen kumulativ erfüllt sein.³⁸

In einem anerkannten Staat zugelassen heißt, dass das Präparat in dem betreffenden Land eine Zulassung als Arzneimittel haben muss. Gleiches gilt im Bereich der Komplementärmedizin für eine Zulassung oder Registrierung durch eine Behörde eines solchen Landes. Eine Verkehrsfähigkeit eines Präparates im Ausland als Nahrungsergänzungsmittel gilt nicht als Zulassung im Sinne der Verordnung. Wenn es nicht als Arzneimittel zugelassen ist, ist der Import in die Schweiz unter den oben erwähnten Bestimmungen nicht erlaubt. Die importierende Medizinalperson mit Detailhandelsbewilligung hat die Pflicht zu überprüfen, dass die oben genannten Voraussetzungen erfüllt sind und hat darüber Buch zu führen. Insbesondere muss sie überprüfen, dass die Verwendung der Präparate der zugelassenen Indikation entspricht. Die Kantone kontrollieren die Buchführung anlässlich ihrer Inspektionen. Medizinalpersonen, die keine kantonale Detailhandelsbewilligung haben, dürfen selber keine entsprechenden Arzneimittel einführen. Sie müssen eine öffentliche Apotheke damit beauftragen.

Die Einfuhr der folgenden Arzneimittel benötigt immer eine Bewilligung von Swissmedic: immunologische Arzneimittel; Blut und Blutprodukte (außer für Notfälle und für Eigenbluttransfusionen); Arzneimittel, die gentechnisch veränderte Organismen enthalten; Radiopharmazeutika.

Für den Import von verwendungsfertigen Arzneimitteln, die weder in der Schweiz noch in einem Land mit gleichwertiger Zulassungsbehörde zugelassen sind, braucht es weiterhin eine Bewilligung von Swissmedic im Einzelfall. Solche Sonderbewilligungen werden jedoch von Swissmedic nur für die im Ausland zugelassenen oder mit klinischen Versuchen einwandfrei belegten Indikationen erteilt.³⁹

Die Anzahl der Gesuche für den Import und Einsatz von in der Schweiz nicht zugelassenen verwendungsfertigen Arzneimitteln lag im Berichtsjahr bei 2.051 (2006: 2.187). Davon wurden 11 abgelehnt. Swissmedic stellte im Berichtsjahr für rund 300 Präparate eine Sonderbewilligung aus. Für die drei häufigsten Präparate wurden gut 500 Sonderbewilligungen ausgestellt. 2/3 der Bewilligungen gingen an Medizinalpersonen der fünf Kantone mit einem Universitätsspital. Die Hälfte der Bewilligungen wurde für Radiopharmazeutika, HIV-Präparate und Betäubungsmittel ausgestellt.⁴⁰

Vereinfachte Zulassungsverfahren

U. a. zur Vermeidung von Versorgungsdefiziten in der medikamentösen Versorgung der Schweiz aufgrund fehlender, aber benötigter Arzneimittel erlaubt Art. 14 HMG vereinfachte Zulassungsverfahren für bestimmte Kategorien von Arzneimitteln, wenn dies mit den Anforderungen an Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit vereinbar ist und weder Interessen der Schweiz noch internationale Verpflichtungen entgegenstehen (Art. 14 Abs. 1 HMG). Dies gilt u. a. für:

- wichtige Arzneimittel für seltene Krankheiten (s. u.),
- Arzneimittel, die in einer öffentlichen Apotheke, einer Drogerie oder in einem anderen Betrieb, der über eine Herstellungsbewilligung verfügt, nach einer eigenen Formel (Hausspezialitäten), nach der Pharmakopöe oder nach einem anderen von Swissmedic anerkannten Arzneibuch oder Formularium auf Vorrat hergestellt und an die eigene Kundschaft abgegeben werden,
- Arzneimittel, die in einer Spitalapotheke für den Spitalbedarf hergestellt werden,
- Arzneimittel, die von der Armee hergestellt und für Zwecke des Koordinierten Sanitätsdienstes verwendet werden.

Die Ausführungsbestimmungen sind in der Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts über die vereinfachte Zulassung von Arzneimitteln und die Zulassung von Arzneimitteln im Meldeverfahren (VAZV) (SR 812.212.23) festgelegt. Die Anforderungen sind risikoorientiert, sie entsprechen den internationalen Standards und dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Kenntnisse.⁴¹

Befristete Bewilligung

Art. 9 Abs. 4 HMG sowie Art. 18 – 23 HMG in Verbindung mit der VAZV (3. Abschnitt: Arzneimittel gegen lebensbedrohende Krankheiten) erlauben Swissmedic, eine befristete Bewilligung für den Vertrieb und die Abgabe von Arzneimitteln gegen lebensbedrohende Krankheiten zu erteilen. Die Befristete Zulassung hat als Ziel, lebensnotwendige Arzneimittel umgehend zur Verfügung zu stellen, die erst vor kurzem entwickelt worden sind und

37 S. Fußnote 36, S. 3–5

38 Swissmedic: Einfuhr von Humanarzneimitteln durch Medizinalpersonen. Swissmedic Journal 10/2004, S. 1046 (http://www.swissmedic.ch/files/pdf/10_2004.pdf *)

39 Ebd.

40 Geschäftsbericht Swissmedic 2007, S. 19

41 Verordnung über die vereinfachte Zulassung von Arzneimitteln und die Zulassung von Arzneimitteln im Meldeverfahren (VAZV). Swissmedic Journal 06/2006, S. 593 ff (http://www.swissmedic.ch/files/pdf/06_2006.pdf *)

deren schnelle Verbreitung einen signifikanten therapeutischen Fortschritt bedeuten. Anträge auf eine Befristete Zulassung können für noch nicht oder nicht mehr zugelassene Arzneimittel mit neuen oder bekannten Wirkstoffen (z.B. neue galenische Form oder neuer Verabreichungsweg) gestellt werden.^{42,43} Folgende Bedingungen müssen kumulativ erfüllt sein (Art. 18 Bst. a – d VAZV):

a. Es muss der Erkennung, Verhütung oder Behandlung einer Krankheit dienen, die bei einem spontanen Verlauf in der Regel eine schwere chronische Invalidität zur Folge hat oder kurzfristig zum Tod eines Patienten oder eines Tieres führt.

b. In der Schweiz darf kein gleichwertiges Arzneimittel gegen diese Krankheit zugelassen sein oder kein zugelassenes Arzneimittel verfügbar sein.

c. Von seiner Anwendung muss ein großer therapeutischer Nutzen zu erwarten sein.

d. Das Sammeln aller erforderlichen Daten sowie die Verarbeitung und Evaluation der Daten im Sinne der Art. 3 ff. der Arzneimittel-Zulassungsverordnung (AMZV) (im Rahmen des ordentlichen Zulassungsverfahrens gemäß den Art. 2 ff. der Arzneimittelverordnung vom 17. Oktober 2001 (VAM)) würde so lange dauern, dass dadurch irreversible Schädigungen auftreten oder sich verstärken würden.

Beim Einreichen des regulären Zulassungsantrags wird die Befristung um ein Jahr verlängert. Falls die Befristete Zulassung vor der ordentlichen Zulassung abläuft, kann auf Antrag eine Verlängerung gewährt werden, falls die Kriterien weiterhin erfüllt sind. Die Befristung wird aufgehoben, wenn das Arzneimittel ordentlich zugelassen ist (Art. 21 VAZV).

Auf diese Weise sollen auch Lieferungsengpässe bei lebenswichtigen, zugelassenen Arzneimitteln überbrückt werden, wenn durch den Zulassungsinhaber nicht (oder nicht in der erforderlichen Menge) geliefert werden kann. Als beispielhafte Gründe für Lieferungsengpässe eines zugelassenen Arzneimittels werden von Swissmedic Kapazitäts- und Chargenprobleme angeführt.⁴⁴ Es ist dann möglich, ein im Ausland zugelassenes, in der Regel bezüglich der Zusammensetzung identisches oder sehr ähnliches Präparat zur Befristeten Zulassung anzumelden. Hierfür wird eine neue Zulassungsnummer erteilt und ein separates Dossier eröffnet. Swissmedic kann auf Antrag die Befristete Zulassung verlängern, falls die Kriterien weiterhin erfüllt sind. Nach Behebung des Lieferungsengpasses wird die Befristete Zulassung von Swissmedic aufgehoben. Die Zulassung erlischt nach Ablauf der Zulassungsfrist (Art. 21 VAZV).

Einreichung und Bearbeitungsablauf von Anträgen auf Befristete Zulassung entsprechen formal grundsätzlich regulären Zulassungsgesuchen. Zusätzlich muss durch die Unterlagen nachgewiesen werden, dass die Kriterien für eine Befristete Zulassung erfüllt sind. Der Antragsteller muss zu allen vier in der Verordnung erwähnten Kriterien einzeln Stellung nehmen und begründen (und, wenn erforderlich, mit Daten belegen), warum sie erfüllt sind (Art. 18 Bst. a – d VAZV). Eine Zulassung im Ausland muss gegebenenfalls belegt und vorhandene Unterlagen, wie z.B. die Zulassung, der genehmigte Text der Fachinformation oder der Evaluationsbericht der ausländischen Behörde, bereitgestellt werden (Art. 19 – 20 VAZV).

Die Bearbeitungsfristen sind verkürzt. Ist das Arzneimittel in einem Land mit einer vergleichbaren Arzneimittelkontrolle zugelassen, sollte die Bearbeitungsdauer bis zum Vorbescheid 8 bis 10 Wochen betragen. Falls zusätzliche Unterlagen von Swissmedic verlangt werden müssen, soll der Vorbescheid innerhalb von 4 Wochen nach Eintreffen dieser Unterlagen erteilt werden (Art. 20 Abs. 2 VAZV). Handelt es sich um einen Lieferungsengpass eines zugelassenen Arzneimittels, sind die Bearbeitungsfristen sehr kurz, wenn keine wichtigen Sicherheitslücken oder -probleme bestehen. Da zum Zeitpunkt der Erteilung der Befristeten Zulassung gemäß Art. 18 – 22 VAZV die Evaluation der Dokumentation und die darauf beruhende ordentliche Zulassung noch aussteht, hat diese keine Auswirkung auf den Erstanmelderschutz, d.h. die Schutzfrist beginnt erst mit der Erteilung der ordentlichen Zulassung.⁴⁵

Swissmedic publiziert ein im Internet zugängliches Verzeichnis, in dem befristet zugelassene Arzneimittel aufgeführt werden (Art. 22 VAZV, <http://www.swissmedic.ch/files/pdf/befristet2.xls>). Diese Liste enthält 26 Produkte mit befristeten Bewilligungen (Stand 02.06.2008).

VI. Arzneimittelrechtliche Regelungen des Compassionate-Use

Grundsätzlich dürfen in der Schweiz entsprechend Art. 1 HMG vom 15. Dezember 2000 nur qualitativ hoch stehende, sichere und wirksame Arzneimittel in Verkehr gebracht werden. Weiterhin soll das HMG dazu beitragen, dass die in Verkehr gebrachten Arzneimittel ihrem Zweck entsprechend und maßvoll verwendet werden (Art. 1 Abs. 2 Bst. b HMG). Darüber hinaus dürfen nach Artikel 9 HMG verwendungsfertige Arzneimittel mit Ausnahmen nur in Verkehr gebracht werden, wenn sie vom Schweizerischen Heilmittelinstitut zugelassen sind.

Somit ist der Compassionate-Use nur in speziellen Einzelfällen erlaubt.

Der gleiche Artikel sieht nur wenige Ausnahmen vor (z.B. Formula magistralis; Formula officinalis; Herstellung nach eigener Formel). Das heißt, dass prinzipiell nur Arzneimittel in Verkehr gebracht werden dürfen, deren Sicherheit, Wirksamkeit und Qualität durch die zuständigen Behörden geprüft wurden und dort, wo dies nicht der Fall ist, ähnlich strenge Regeln beachtet werden müssen.

Das HMG geht über die Anforderungen der Zulassung hinaus und fordert in Art. 26 Abs. 1, dass bei der Verschreibung und der Abgabe von Arzneimitteln die anerkannten Regeln der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaften beachtet werden müssen.

Sonderbewilligung für Compassionate-Use

Jede Anwendung für ein Arzneimittel, das nicht von Swissmedic zugelassen ist, braucht grundsätzlich eine Bewilligung. Diese Möglichkeit ist gerade mit Blick auf die Behandlung von lebensbedrohenden Krankheiten im HMG unter bestimmten Voraussetzungen gegeben

42 Swissmedic: Erläuterungen zur Befristeten Zulassung von Arzneimitteln gegen lebensbedrohende Krankheiten* (Art. 18 – 22 VAZV). Stand: 11. Juli 2007. Swissmedic Journal 09/2006, S. 904–5 (http://www.swissmedic.ch/files/pdf/09_2006.pdf *)

43 S. Fußnote 42, S. 904–5

44 S. Fußnote 42, S. 904–5

45 S. Fußnote 42, S. 904–5

(Art. 9 Abs. 4 HMG). Swissmedic stellt fest, dass es in der Schweiz nicht zugelassene Arzneimittel gibt, von denen ein großer therapeutischer Nutzen zu erwarten ist. So gibt es Präparate, die in der Schweiz nicht zugelassen sind, die aber von einer anderen anerkannten Behörde in einem Drittland bereits für den Markt freigegeben wurden. Eventuell befinden sich diese Präparate auch im Zulassungsverfahren oder es sind doch mindestens bedeutende wissenschaftliche Resultate aus klinischen Versuchen vorhanden.⁴⁶

Wenn keine vergleichbaren Arzneimittel zur Verfügung stehen, ist deren Einsatz bei Patienten mit lebensbedrohenden oder schwer invalidisierenden Krankheiten mittels einer Sonderbewilligung möglich, welche von Swissmedic zu erteilen ist. Eine weitere Anwendungsmöglichkeit ist die Fortführung einer im Einzelfall erfolgreichen Arzneitherapie nach einem Sistieren bzw. Ruhestellen der Zulassung aufgrund einer negativen Risiko-/Nutzeinschätzung, wie von Swissmedic im Falle der Arzneimittel Iressa®⁴⁷ und Serdolect®⁴⁸ praktiziert. Folgende Bedingungen müssen für die Erteilung einer Sonderbewilligung für den Einsatz eines Präparates im Sinne des Compassionate-Use erfüllt sein:⁴⁹

- Der Patient leidet an einer schweren, potentiell lebensbedrohenden oder invalidisierenden Krankheit.
- Für die Behandlung der Krankheit fehlt in der Schweiz eine zufriedenstellende alternative Therapie (kein zugelassenes Präparat) oder das Nutzen/Risiko-Verhältnis eines zugelassenen Arzneimittels ist schlechter oder eine Alternativtherapie wurde ohne den erhofften Erfolg bereits durchgeführt.
- Es handelt sich primär um eine Notfallintervention oder eine solche im Sinne der letzten Therapiemöglichkeit.
- Das Arzneimittel ist durch eine anerkannte Zulassungsbehörde in einem Drittland bereits zugelassen worden oder es befindet sich im Zulassungsverfahren. Falls beides nicht der Fall ist, müssen solide wissenschaftliche Resultate aus klinischen Versuchen sowie eine gute Produktinformation des Herstellers (Dokumentation zur Wirksamkeit und Sicherheit sowie Dokumentation betreffend Qualität des Präparates) vorliegen. Letztere sind einzureichen oder mindestens als Referenzen mitzuteilen.
- Der Einsatz erfolgt auf der Basis eines einzelnen, namentlich bekannten Patienten.
- Eine Begutachtung und Genehmigung des Einsatzes durch die lokale Ethikkommission ist nicht notwendig.

Die Bewilligung wird an einen einzelnen behandelnden Arzt erteilt. Dieser muss über die spezifischen Arzneimittelinformationen verfügen. Er trägt für die Dokumentierung und Datenaufbewahrung die Verantwortung. Nach Abschluss der Therapie erfolgt ein kurzer zusammenfassender Bericht an Swissmedic. Die Meldepflicht betreffend unerwünschter Wirkungen und Vorkommnisse gilt entsprechend Art. 59 HMG. Der Patient ist zu informieren und seine schriftliche Einverständniserklärung einzuholen. Der Versicherungsschutz ist über die private Haftpflichtversicherung des behandelnden Arztes sicherzustellen. Darüber hinaus kann Swissmedic zusätzliche Auflagen machen oder Informationen einfordern. Handelt es sich beim einzusetzenden Präparat um ein Radiopharmazeutikum, ist zusätzlich die Bewilligung des schweizerischen „Bundesamtes für Gesundheit“ (BAG) vorzulegen (Strahlenschutzverordnung).

Der Antrag kann durch den behandelnden Arzt (Praxisarzt) oder bei stationärer Behandlung durch einen Chef- oder Oberarzt erfolgen. Erläuterungen zum Bewilligungsverfahren und Antragsformulare können aus dem Internet-Angebot von Swissmedic abgerufen werden. Zuständig für das Verfahren ist die Abteilung „Zertifikate und Bewilligungen“.⁵⁰

Die älteren speziellen Programme für den „Parallel Trial“- und „Extended Access“ wurden in das oben beschriebene Verfahren zum Compassionate Use überführt.^{51,52}

VII. Werberechtliche Gesichtspunkte

Die Werbung für eine Anwendung von Arzneimitteln außerhalb ihres Zulassungsbereiches wird durch Art. 32 HMG eingeschränkt, der eine Werbung unter anderem für unzulässig erklärt, wenn sie irreführend ist oder zu einem übermäßigen, missbräuchlichen oder unzumutbaren Einsatz von Arzneimitteln verleiten kann (Art. 32 Abs 1 Bst. a und b HMG).

Die Bewerbung eines Off-Label-Use in der Fachwerbung wird durch Art. 5 Arzneimittel-Werbeverordnung (AWV) weiter eingeschränkt. Danach müssen alle Angaben in der Fachwerbung im Einklang mit der vom Schweizerischen Heilmittelinstitut zuletzt genehmigten Arzneimittelinformation stehen und es dürfen insbesondere nur vom Institut genehmigte Indikationen und Anwendungsmöglichkeiten beworben werden (Art. 5 Abs. 1 AWV). Darüber hinaus wird gefordert, dass die Fachwerbung in ihren Aussagen genau, ausgewogen, sachlich zutreffend und belegbar sein muss. Die Aussagen dürfen nicht irreführend sein. Die Belege müssen den Fachpersonen auf Anfrage zur Verfügung gestellt werden (Art. 5 Abs. 3 AWV). Die Werbeaussagen müssen auf dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis beruhen und diesen widerspiegeln. Sie dürfen nur auf klinische Versuche Bezug nehmen, die nach den Anforderungen der GCP durchgeführt und publiziert oder zur Publikation angenommen sind. Diese Publikationen müssen wortgetreu, vollständig und mit genauer Quelle zitiert werden. In der Fachwerbung ist darauf hinzuweisen, dass die Fachpersonen beim Unternehmen eine vollständige Kopie des Prüfungsberichts anfordern können (Art. 5 Abs. 5 AWV).

Weiterhin steht einer Bewerbung eines Off-Label-Use der Art. 16 Abs. 1 AWV entgegen, nach dem alle Angaben in der Publikumswerbung im Einklang mit der von Swissmedic genehmigten Arzneimittelinformation stehen müssen. Zusätzlich fordert Art. 16 Abs. 2 AWV, dass die

46 S. Fußnote 36, S. 1–2

47 Swissmedic: Musterschreiben: Informationen zu IRESSA™ in der Schweiz, 2005 (http://www.swissmedic.ch/files/archiv/DDL_IRESSA-D.pdf *)

48 Information der Firma Lundbeck: Atypisches Neuroleptikum Serdolect® (Sertindol) erneut verfügbar mit ergänzenden Einschränkungen, 2006 (http://www.swissmedic.ch/files/archiv/071206_Lundbeck_Serdolect_DDL_d.pdf *)

49 S. Fußnote 36, S. 2–3

50 E-Mail Dr. Czank (Swissmedic) an Dr. Behles vom 16.06.08

51 Swissmedic: Sonderbewilligung für ein Parallel Trial Programme Bewilligung für nicht zugelassene Präparate („Sonderbewilligung“): Einsatz eines Präparates im Sinne des Parallel Trial Programme. Stand: 15.04.04

52 Persönliche Kommunikation Dr. Behles (Universität Bonn) mit Dr. Stötter (Swissmedic) am 18.09.06

Werbung das Arzneimittel sachlich zutreffend und ohne Übertreibung darstellen muss. Die von Swissmedic genehmigte Arzneimittelinformation ist verbindlich für Aussagen über Eigenschaften eines Arzneimittels. Dabei steht die Frage im Zentrum, ob in der Arzneimittelinformation Angaben enthalten sind oder ob solche Angaben fehlen.⁵³

Swissmedic geht vermuteten Verstößen von sich aus oder nach Meldung von Dritten nach (Art. 24 AWV). Das Institut kann einen Zulassungsinhaber, welcher schwer oder wiederholt gegen die Bestimmungen über die Arzneimittelwerbung verstößt, dazu verpflichten, ihm während einer angemessenen Dauer sämtliche Entwürfe für die geplante Werbung in der vom Institut bezeichneten Form vor dem Erscheinen zur Begutachtung und Genehmigung vorzulegen (Art. 23 Abs. 2 AWV).

Werbung für Arzneimittel, die in der Schweiz nicht in Verkehr gebracht werden dürfen, ist nach Art. 32 Abs. 1 Bst. c HMG verboten.

VIII. Förderung der Entwicklung von Arzneimitteln in der Pädiatrie durch regulatorische Maßnahmen

Aktualisierung und Verbesserung der Transparenz der Fachinformation

Swissmedic hat in den letzten Jahren ihre Bemühungen bezüglich der Verbesserung der pharmazeutischen Versorgung pädiatrischer Patienten verstärkt. Swissmedic überprüft seit 2002 sowohl bei Neuzulassungen als auch bei Verlängerungsanträgen, ob die Angaben über die vorhandenen Daten zur Anwendung bei Kindern in der Arzneimittelinformation aufgeführt und präzise genug formuliert sind. Auch ein Fehlen solcher klinischen Studien soll nun ausdrücklich erwähnt werden. Des Weiteren prüft Swissmedic, ob die Inhalte dem aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisstand entsprechen.⁵⁴ Im Rahmen von durch Swissmedic unterstützten Diplomarbeiten wurde eine Übersicht über die verkehrsfähigen Arzneimittel geschaffen, die als Grundlage für die Aktualisierung der Fachinformation dient. Swissmedic fordert Informationen bei den Zulassungsinhabern ein, wenn Präzisierungen in der Fachinformation benötigt werden. Zudem wurden die wichtigsten Lücken an Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten in der Pädiatrie eruiert und eine entsprechende Bedarfsliste erstellt. Des Weiteren wurde beschrieben, für welche Wirkstoffe kindergerechte galenische Formen entwickelt werden sollten.^{55,56} Bei der Feststellung von Defiziten beabsichtigt die Regulierungsbehörde, entsprechende Ergänzungen von den pharmazeutischen Unternehmen nachzufordern. Weiterhin soll die Altersgruppe bzw. das Fehlen von Daten bei Kindern einheitlich in der Rubrik „Dosierung“ aufgeführt werden.^{57,58}

Swissmedic stützt sich bei dieser Forderung auf Artikel 13 AMZV mit Bezug auf Anhang 4. Dort wird in den Erläuterungen für die Fachinformation in der Rubrik „Dosierung“ ein klarer Hinweis auf die Altersgruppe (Pädiatrie, Geriatrie), in welcher das Arzneimittel angewendet werden kann, gefordert.

In einer weiteren Aktion rief Swissmedic 2004 die Unternehmen auf, alle pädiatrischen Studien, welche in den USA oder der EU zu einer Erweiterung der Anwendung bei Kindern geführt haben, mit einem entsprechenden Gesuch bei ihr einzureichen.⁵⁹ Ferner weist Swissmedic

in den Ergänzungen vom 1. Dezember 2006 betreffend Einreichung von Unterlagen zur Pädiatrie der „Anleitung zum Einreichen von Zulassungsgesuchen für Arzneimittel der Humanmedizin mit neuen aktiven Substanzen (NAS-Anleitung)“ und im Anhang 3 (Pädiatrischer Entwicklungsplan) darauf hin, dass die Schweiz die ICH-E11 Guideline anerkannt hat und Anwendung finden soll. Die Firmen werden eingeladen, pädiatrische Daten für Arzneimittel (oder Medizinprodukte) einzureichen und speziell für die Pädiatrie entwickelte galenische Formen anzumelden.⁶⁰

Dabei werden u. a. die notwendigen gesetzlichen Grundlagen für die Einführung von Maßnahmen, wie sie in der EU eingeführt worden sind, in der Schweiz zurzeit geprüft.⁶¹

Förderung klinischer Studien bei Kindern

Swissmedic eruiert die notwendigen Grundlagen zur Ergründung von Maßnahmen, um in der Schweiz klinische Studien in der Pädiatrie zu fördern.⁶² Swissmedic weist auf die Möglichkeit der Verlängerung der Schutzdauer auf fünf Jahre bei Neuentwicklungen durch Art. 17 Abs. 3 VAM hin, welche auch die Anwendung bei Kindern betreffen. Voraussetzung hierfür ist, dass durch die Neuentwicklung eine bedeutende therapeutische Verbesserung erzielt wird. Das Institut betrachtet eine Neuentwicklung (neue galenische Form, neue Dosierung, neue Dosierungsempfehlung) auf dem Gebiet der Pädiatrie als eine bedeutende therapeutische Verbesserung, wenn die folgenden zwei Kriterien erfüllt sind:

- sie ist für das Arzneimittel bisher nicht zugelassen.
- sie ermöglicht oder verbessert deutlich die korrekte Anwendung des Arzneimittels für die Zielaltersgruppe.⁶³

Für seltene Indikationen bei Kindern können auch die Gebühren der Swissmedic den Unternehmen erlassen werden.⁶⁴

Forschung unter Einbezug von Kindern, die diesen keinen direkten Nutzen für ihre Gesundheit bringt („fremdnützige Forschung“), ist auf Bundesebene in der Schweiz

53 Publikumswerbung: Angaben zum Wirkungseintritt und zur Wirkdauer eines Arzneimittels. Praxisänderung. Swissmedic Journal 10/2004, S. 1040 (http://www.swissmedic.ch/files/pdf/10_2004.pdf *)

54 Swissmedic Journal 11/2002, S. 805 (http://www.swissmedic.ch/files/pdf/11_2002.pdf *)

55 S. Fußnote 15, S. 7

56 S. Fußnote 16

57 S. Fußnote 54

58 Swissmedic Journal 2/2003 S. 80 (http://www.swissmedic.ch/files/pdf/02_2003.pdf *)

59 Swissmedic Journal 11/2004 S. 1150 (http://www.swissmedic.ch/files/pdf/11_2004.pdf *)

60 Swissmedic: Anleitung zum Einreichen von Zulassungsgesuchen für Arzneimittel der Humanmedizin mit neuen aktiven Substanzen (NAS-Anleitung) vom 31. Januar 2002 (mit Ergänzungen betreffend Einreichung von Unterlagen zur Pädiatrie vom 1. Dezember 2006) (http://www.swissmedic.ch/files/pdf/Anleitung_Gesuch_NAS_d%2031.01.pdf *)

61 Swissmedic – Faktenblatt: Kinder und Arzneimittel: Situation heute, Stand: April 2007, S. 1; (http://www.swissmedic.ch/files/pdf/Merkblatt_Arzneimittel_fuer_Kinder.pdf *)

62 S. Fußnote 15, S. 9

63 Swissmedic: Wie sicher sind Arzneimittel für Kinder? November 2002 (<http://www.swissmedic.ch/files/pdf/SwissmedicNov02-d.pdf> *)

64 S. Fußnote 2

grundsätzlich weder verfassungsrechtlich noch zivilrechtlich ausgeschlossen. So erlaubt z. B. das Heilmittelgesetz klinische Versuche an urteilsunfähigen oder urteilsfähigen unmündigen oder entmündigten Personen unter gewissen Voraussetzungen, auch wenn davon kein direkter Nutzen für die betroffene Person erwartet wird. Auch die meisten Kantone (mit Ausnahme der Kantone Jura, Neuenburg, Schaffhausen und Tessin) erlauben die sogenannte fremdnützige Forschung an den genannten Personengruppen unter bestimmten Bedingungen.⁶⁵

IX. Arzneimittel zur Behandlung seltener Erkrankungen (Orphan Drugs)

Wichtige Arzneimittel für seltene Krankheiten können gemäß Art. 14 Abs. 1 Bst. f HMG vereinfacht zugelassen werden. Die Ausführungsbestimmungen wurden in die Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts über die vereinfachte Zulassung von Arzneimitteln und die Zulassung von Arzneimitteln im Meldeverfahren (VAZV) aufgenommen (Revision vom 22.06.2006).

Die Anerkennung des Status „Orphan Drug“ kann auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers gewährt werden (Art. 4 – 7 VAZV). Er muss nicht über eine Herstellungs-, Einfuhr- oder Großhandelsbewilligung verfügen und auch nicht den Wohnsitz in der Schweiz begründet haben. Der Antrag kann vor Einreichung des Zulassungsantrags oder gleichzeitig mit diesem eingereicht werden (Art. 4 Abs. 3 VAZV). Er wird unabhängig vom Zulassungsantrag bearbeitet und der Status aufgrund der kürzeren Bearbeitungsfristen bei positivem Entscheid vor der Zulassung anerkannt. Swissmedic prüft die Unterlagen gemäß Art. 4 Abs. 1 und 2 VAZV und teilt die Entscheidung als Vorbescheid, zu dem innerhalb von 30 Tagen Stellung genommen werden kann, oder Verfügung mit. Der Antragsteller muss nachweisen, dass entweder das Arzneimittel der Erkennung, Verhütung oder Behandlung einer lebensbedrohenden oder chronisch invalidisierenden Erkrankung dient, von der zum Zeitpunkt der Gesuchseinreichung höchstens fünf von zehntausend Personen in der Schweiz betroffen sind, oder dem Arzneimittel von einem anderen Land mit vergleichbarer Arzneimittelkontrolle im Sinne von Art. 13 HMG der Status als wichtiges Arzneimittel für seltene Krankheiten zuerkannt wurde (Art. 4 Abs. 1 Bst. a + b VAZV). Die Kriterien müssen mit Unterlagen entsprechend Art. 4 Abs. 2 VAZV belegt werden.

Der Orphan Drug-Status kann auch für eine neue Indikation eines bekannten Wirkstoffs beantragt werden, welche die Kriterien gemäß Art. 4 VAZV erfüllt. Es muss ein nur für diese Anwendung vorgesehenes Arzneimittel mit einem anderen Präparatenamen angemeldet werden, es sei denn, das bereits zugelassene Präparat hat nur „Orphan“-Indikationen und erfüllt auch mit dieser neuen Indikation die Orphan Drug-Kriterien (Art. 4 Abs. 5 VAZV).

Der Orphan Drug-Status kann durch Swissmedic entzogen werden, wenn die Bedingungen nicht mehr erfüllt sind (Art. 6 VAZV). Der pharmazeutische Unternehmer kann ebenfalls auf den Status verzichten. Swissmedic publiziert im Internet eine Liste von Arzneimitteln, für welche der Orphan Drug-Status durch Swissmedic anerkannt wurde (Art. 7 VAZV).⁶⁶

Die Antragstellung auf Zulassung eines wichtigen Arzneimittels für seltene Krankheiten erfolgt nach Art. 24 – 26 VAZV. Grundsätzlich entspricht das Verfahren für die Zulassung eines Orphan Drug-Arzneimittels einem regulären Zulassungsverfahren. Ein „Scientific Advice“ kann von Swissmedic vor der Einreichung des Antrags wie auch während dessen Bearbeitung gewährt werden (Art. 25 VAZV). Es gelten erleichterte formale Anforderungen in Bezug auf das Format des EU-Dossiers (Art. 26 Abs. 2 VAZV). Es besteht die Möglichkeit, die Dokumentation zur Qualität, Toxikologie und Klinik einzureichen, welche die Grundlage zur Bewilligung im Drittland bildete, wenn diese Unterlagen in einer Landessprache der Schweiz oder in Englisch verfasst sind (Art. 26 Abs. 1 VAZV).

Bei der Begutachtung sowohl der präklinischen als auch der klinischen Daten wird die Seltenheit der Erkrankung berücksichtigt (z. B. realistische Größe einer klinischen Studie). Swissmedic akzeptiert ggf. publizierte Resultate anstelle von vollständigen Studienberichten. Zudem wird berücksichtigt, dass die Investitionen für diese Arzneimittel wegen des kleinen Marktes auf das notwendige Minimum beschränkt sind. Die Einreichung eines Zulassungsantrags mit einem unausgereiften, unvollständigen oder wissenschaftlich ungenügenden Dossier wird allerdings abgelehnt. Die Gebühr für das Zulassungsverfahren und/oder Verkaufsgebühren können auf Antrag erlassen werden (Art. 7 Heilmittel-Gebührenverordnung (HGebV)). Der Erlass der Gebühren kann an Bedingungen wie periodische Berichte über den Umsatz als Bedingung für die Weiterführung des Gebührenerlasses geknüpft werden. Nach Abschluss des Zulassungsverfahrens wird ein entsprechender Vermerk im Verzeichnis, in welchem alle als Orphan Drug anerkannte Arzneimittel publiziert sind, eingetragen (Art. 7 VAZV). Eine ausführliche Beschreibung der Verfahren ist den „Erläuterungen zu Orphan Drugs (Art. 4 – 7 VAZV, Art. 24 – 26 VAZV)“ der Swissmedic zu entnehmen.⁶⁷

Die Arbeit wurde durch das Projekt „Vergleichende Untersuchung des Off-Label-, Unlicensed- und Compassionate-Use in ausgewählten Industriestaaten“, finanziert durch das Bundesministerium für Gesundheit, ermöglicht.

65 Antwort des Bundesrates vom 02.12.2005 auf Anfrage zum Thema „Nationaler Forschungsschwerpunkt Sesam“ vom 07.10.2005 (05.3684) (http://www.parlament.ch/d/cv-geschaeft?gesch_id=20053684 *)

66 <http://www.swissmedic.ch/files/pdf/orphan.xls> *

67 Swissmedic: Erläuterungen zu Orphan Drugs* (Art. 4–7 VAZV, Art. 24–26 VAZV), Swissmedic Journal, 09/2006, S. 898–900 (http://www.swissmedic.ch/files/pdf/09_2006.pdf *)

* Abrufdatum: 19.06.2008

Anschrift für die Verfasser:

Dr. Christian Behles

Dir. & Prof.

Universität Bonn

Dept. f. Drug Regulatory Affairs

Gerhard-Domagk-Str. 3

53121 Bonn

Tel.: 02 28/73-65 22

02 28/73-67 26

Mobil: 0178-2842901

E-Mail: behlespub@netcologne.de