

Empfehlungen zum Off label use von Arzneimitteln

I Präambel

Im Juli 2006 haben die Kantonsapothekervereinigung und Swissmedic Empfehlungen betreffend Off-label-use (Empfehlungen der Kantonsapothekervereinigung und Swissmedic hinsichtlich „Off-label-use“ von Medikamenten) erarbeitet.

Dieser Text, der für die zunehmende Verwendung von Arzneimitteln im Off-label-use einen Rahmen festlegte, ist heute sowohl aufgrund von neu In Kraft-getretenen Gesetzesänderungen als auch durch die Entwicklung der Off-label-use-Anwendung veraltet. Vor kurzem wurden zwei Texte veröffentlicht, die sich mit diesem Thema befassen. Einerseits hat die Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW) im Mai 2014 Richtlinien „**Abgrenzung von Standardtherapie und experimenteller Therapie im Einzelfall (2014, adaptiert 2015)**“ veröffentlicht und andererseits hat der Bundesrat am 11. Dezember 2015 einen Bericht „Klinische Studien“ in Antwort auf die gleichnamige Motion 11.3001 herausgegeben. Letzterer zeigt, dass je nach Art des Medikaments, des Landes oder der Patientengruppe, die Verwendung von Arzneimitteln im Off-Label-use schätzungsweise zwischen 20 und 60 % liegt. Einige Bereiche wie die Onkologie, Psychiatrie oder „seltene Krankheiten“ sind besonders betroffen. Zudem können die Behörden beispielsweise bei bestimmten Impfungen die Anwendung eines Off-label-use empfehlen, welche dann als Standardbehandlung angesehen werden kann.

Im Bericht des Bundesrates wird erwähnt, dass die Kantone entsprechende Richtlinien erlassen sollen. Deshalb wurde eine Arbeitsgruppe beauftragt, das Dokument zu aktualisieren. Die Arbeitsgruppe ist wie folgt zusammengesetzt:

- Frau Esther Ammann, Kantonsapothekerin BS
- Herr Dr. Jean-Blaise Montandon, Kantonsapotheker NE
- Herr Matthias Nyffeler, Rechtsanwalt, der Gesundheits- und Fürsorgedirektion BE
- Herr Prof. Arnaud Perrier, Ärztlicher Direktor der Universitätsspitaler Genf und Mitglied der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften, SAMW
- Herr Dr. Christian Robert, Kantonsapotheker GE (Präsident)
- Herr Giovan-Maria Zanini, Kantonsapotheker TI

Diese neue, mit der Unterstützung der SAMW aktualisierte Version, wurde durch die Generalversammlung der Kantonsapothekervereinigung am 1. Juni 2016 genehmigt.

II Geltungsbereich

Damit man von einem *Off-label-use* sprechen kann, muss das Medikament über eine von einer Behörde genehmigte Fachinformation verfügen. Diese Empfehlungen gelten somit für die Verwendung von durch die Swissmedic zugelassenen Arzneimitteln und für nicht-zugelassene Medikamente, welche aus Ländern importiert werden, welche gemäss Art. 36 Abs. 2 und 3 AMBV¹ einer mit der Schweiz vergleichbaren Arzneimittelkontrollbehörde unterstehen. Die Liste der Länder ist auf der Internetseite der Swissmedic aufgeschaltet (<https://www.swissmedic.ch/zulassungen/00153/00189/00197/01371/index.html?lang=d>).

Es handelt sich dabei um die EWR-Länder, Australien, Kanada, Vereinigte Staaten, Japan, Neuseeland und Singapur.

Die Empfehlungen gelten nicht für Arzneimittel (*Formula magistralis*) gemäss Art. 9 Abs. 2 HMG² oder Medikamente, die weder in der Schweiz noch im Ausland zugelassen sind und somit im Rahmen des „compassionate use“ verwendet werden.

Sie gelten nicht für Situationen, in denen das prioritäre Ziel nicht mehr die Behandlung eines Patienten oder einer definierten Patientengruppe ist, sondern der wissenschaftlichen Datenerfassung dient. Sie gelten demnach auch nicht für den Gebrauch von Medikamenten im Rahmen von klinischen Studien, der im Bundesgesetz über die Forschung am Menschen (HFG) definiert ist.

¹ Verordnung über die Bewilligungen im Arzneimittelbereich vom 17. Oktober 2001 (AMBV; SR 812.212.1)

² Bundesgesetz über Arzneimittel und Medizinprodukte vom 15. Dezember 2000 (Heilmittelgesetz, HMG; SR 812.21)

| | | | |
|------------|-------------------------------|--------|--------------|
| Erstellt: | Arbeitsgruppe Dr. Chr. Robert | Datum: | 1. Juni 2016 |
| Geprüft: | Dr. Hans-Martin Grünig | Datum: | 1. Juni 2016 |
| Genehmigt: | KAV Generalversammlung | Datum: | 1. Juni 2016 |

Empfehlungen zum Off label use von Arzneimitteln

Bei experimentellen Therapien, wie sie in den Richtlinien der SAMW beschrieben sind, können diese Richtlinien angewandt werden, sofern sie die Therapie eines Patienten oder einer kleinen definierten Patientengruppe betreffen und die Verwendung des Medikaments in erster Linie die Behandlung der Patienten betrifft und nicht der Datenerfassung dient. Wenn die Medikamentenabgabe der Datenerfassung dient oder Medikamente systematisch an mehrere Patienten abgegeben werden, gelten die Bestimmungen des HFG.

Es ist nicht immer einfach zu definieren, in welche Kategorie eine nicht in der Fachinformation erwähnte Verwendung gehört. Je nach dem kann es sich um eine Verwendung im Off-label-use (Nachweis der anerkannten Indikation – Off-label Standard), um eine individuelle therapeutische Studie (Nachweis einer wenig bekannten Indikation – experimenteller Off-label-use) oder eine klinische Studie (Nachweis der Indikation muss erbracht werden) handeln.

III Definition

Es gibt keine einheitliche Definition von Off-label-use. Die europäischen, amerikanischen und schweizerischen Behörden haben verschiedene Definitionen festgelegt (siehe Anhang I).

Diese Definitionen unterscheiden sich im Geltungsbereich, der abgedeckt wird. Es ist deshalb notwendig, eine einheitliche Definition zu verwenden, welche die meisten angetroffenen Situationen abdeckt. Im Sinne der vorliegenden Empfehlungen ist der Off-Label-use ein umfassender Begriff, wie er von der SAMW im Dokument „Abgrenzung von Standardtherapie und experimenteller Therapie im Einzelfall“ vom 20. Mai 2014 benutzt wird.

Off-label-use: Die Verwendung eines verwendungsfertigen Arzneimittels, das in der Schweiz oder in einem Land mit vergleichbarer Arzneimittelkontrolle zugelassen ist und dessen Verwendung von der durch die zuständigen Behörden genehmigten Fachinformation abweicht. Dies betrifft Indikationen, Anwendungsmöglichkeiten, Dosierung, Art der Anwendung oder die Anwendung selbst auf bestimmte Patientengruppen.

Die Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen auf der Packungsbeilage müssen eingehalten werden, welcher Gebrauch auch immer vorgesehen ist³.

IV Off-label-use in der Schweizer Gesetzgebung

Der Begriff *Off-label-use* existiert im HMG nicht. Art. 26 Abs. 1 HMG definiert den Grundsatz der Verschreibung und Abgabe von Arzneimitteln indem er auf die anerkannten Regeln der pharmazeutischen und medizinischen Wissenschaften hinweist. Es handelt sich dabei nicht nur um eine administrative Anerkennung, sondern schliesst auch die berufliche Sorgfaltspflicht mit ein. Diese Gesetzgebung legitimiert die Tatsache, dass der Gebrauch von Arzneimitteln, die noch von keiner Behörde zugelassen wurden, deren Nützlichkeit aber von Fachleuten nachgewiesen und anerkannt wurde, akzeptabel ist.

Allerdings wird der Off-label-use in Art. 11 Abs. 1^{bis} BetmG⁴ angesprochen. Dieser Artikel verpflichtet den verschreibenden Arzt, die Verwendung eines Betäubungsmittels oder einer psychotropen Substanz, welche für eine andere als die zugelassene Indikation angewendet wird, den kantonalen Behörden zu melden.

Artikel 40 MedBG⁵ hingegen besagt, dass Personen, die einen universitären Medizinalberuf selbstständig ausüben, dies sorgfältig und gewissenhaft tun und die Rechte der Patientinnen und Patienten wahren müssen. Die Nichteinhaltung dieser Sorgfaltspflicht, die in der Heilmittel- und Betäubungsmittelgesetzgebung verankert ist, durch den Arzt oder Apotheker bei der Verschreibung oder Abgabe eines Arzneimittels, bedeutet einen Verstoss gegen die Berufspflichten in Art. 40.

³ Fachpersonen, welche Medikamente nicht gemäss Packungsbeilage zubereiten, tun dies auf eigene Verantwortung.

⁴ Bundesgesetz über die Betäubungsmittel und die psychotropen Stoffe vom 3. Oktober 1951 (Betäubungsmittelgesetz, BetmG; SR 812.121)

⁵ Bundesgesetz über die universitären Medizinalberufe vom 23. Juni 2006 (Medizinalberufegesetz, MedBG; SR 811.11)

| | | | |
|------------|-------------------------------|--------|--------------|
| Erstellt: | Arbeitsgruppe Dr. Chr. Robert | Datum: | 1. Juni 2016 |
| Geprüft: | Dr. Hans-Martin Grünig | Datum: | 1. Juni 2016 |
| Genehmigt: | KAV Generalversammlung | Datum: | 1. Juni 2016 |

Empfehlungen zum Off label use von Arzneimitteln

Im Bereich der Krankenversicherung werden die Bedingungen, ob ein Medikament, im Off-label-use angewendet und von den Versicherungen übernommen wird, in den Artikel 71a und 71b KVV⁶ geregelt.

Es ist schliesslich zu erwähnen, dass einige Kantone bereits Bestimmungen erlassen haben. Beispielsweise fordert die Gesetzgebung von Neuenburg vom Arzt, auf dem Rezept den Vermerk „zulassungsüberschreitende Anwendung“ anzubringen, wenn das Medikament für den Off-label-use verschrieben wird und vom Apotheker, dass er dies im Rahmen seiner Möglichkeiten überprüft (Art. 17 Abs. 6 und Art. 20 Abs. 1 Bstb. a, des Reglements über die Heilmittel, Apotheken und Drogerien).

V Off-label-Verschreibung

V.1 Verantwortung des verschreibenden Arztes

Ärzte müssen Ihre Tätigkeit gemäss Art. 40 Bstb. a MedBG und Art. 3 HMG mit Sorgfalt und Gewissenhaftigkeit ausüben.

Ärzte verfügen über einen gewissen therapeutischen Freiraum. Sie können daher in bestimmten Situationen entscheiden, ob sie Medikamente anwenden oder verschreiben möchten, die von Swissmedic nicht zugelassen sind oder zugelassene Medikamente, die sie im *Off-label-use einsetzen wollen*. In diesen Fällen ist der behandelnde Arzt für seine Wahl verantwortlich. Er muss seine Sorgfaltspflicht erfüllen und ist verpflichtet, gemäss Art. 26 HMG die anerkannten Regeln der medizinischen Wissenschaft bei der Verschreibung und die Abgabe von Arzneimitteln einzuhalten.

Um die Verwendung von *Off-label*-Medikamenten zu rechtfertigen, muss der Arzt sich auf Empfehlungen der Berufsverbände oder wissenschaftlichen Artikeln in anerkannten medizinischen Zeitschriften stützen können und einen offensichtlichen Nutzen sowie den erfolgreichen Einsatz aufzeigen. Je weniger die *Off-label*-Verschreibung auf fundierten Belegen aus der Literatur basiert, desto eher haftet der Arzt mit seiner eigenen Verantwortung. Wenn die Beweislage dürftig ist, muss die Fachperson das Medikament im Rahmen einer **experimentellen Therapie** verwenden. Dazu kann er sich auf die oben genannten SAMW-Richtlinien beziehen (**experimentelle Therapie im Einzelfall**).

V.2 Informationspflicht

Eine *Off-label*-Verschreibung sollte nicht nur gerechtfertigt sein, sondern auch dem Patienten klar verständlich erklärt werden und dokumentiert sein (Art. 40, Abs. c MedBG).

Der Arzt muss den Patienten über die Tatsache informieren, dass die Indikation beim verwendeten Medikament noch nicht offiziell anerkannt wurde und muss den zu erwartenden Nutzen sowie die Risiken zu einer konventionellen Behandlung in den Vordergrund stellen.

Im Rahmen der Auskunftspflicht muss der Arzt seinen Patienten ebenfalls darüber informieren, dass die *Off-Label*-Verwendung eines Arzneimittels nicht automatisch von der obligatorischen Krankenversicherung (Art. 71a und 71b KVV) übernommen wird. Es liegt auch in seiner Verantwortung, alle Massnahmen zu treffen, um die Übernahme durch die Krankenkasse zu ermöglichen.

V.3 Zustimmung und Dokumentation

Die Zustimmung des Patienten ist in jedem Fall einzuholen. Je höher die verbundenen Risiken der Behandlung sind und je mehr die Behandlung von den anerkannten Standards abweicht, desto bedeutender wird die schriftliche Dokumentation zu den erteilten Informationen und der erhaltenen Patientenzustimmung durch den Arzt. Der verschreibende Arzt muss zudem die Gründe für seinen Entscheid und die getroffenen Behandlungen für den Patienten und dessen Versicherung dokumentieren.

V.4 Versicherungsschutz

Angesichts der Besonderheit einer *Off-label*-Verschreibung, muss der Arzt sicherstellen, dass er über eine ausreichende Deckung seiner Haftpflichtversicherung für allfällige Schäden beim Patienten verfügt (Art. 40 Bstb. h, MedBG).

¹ ⁶ Verordnung über die Krankenversicherung vom 27. Juni 1995 (KVV; SR 832.102)

| | | | |
|------------|-------------------------------|--------|--------------|
| Erstellt: | Arbeitsgruppe Dr. Chr. Robert | Datum: | 1. Juni 2016 |
| Geprüft: | Dr. Hans-Martin Grünig | Datum: | 1. Juni 2016 |
| Genehmigt: | KAV Generalversammlung | Datum: | 1. Juni 2016 |

Empfehlungen zum Off label use von Arzneimitteln

VI Abgabe durch den Apotheker

Ausser ein kantonales Gesetz verpflichtet den Arzt dazu, deutlich auf dem Rezept darauf hinzuweisen, kann der Apotheker bei der Abgabe nicht immer feststellen, dass es sich um eine *Off-label*-Verschreibung handelt. Möglicherweise können ihn eine ungewöhnliche Dosierung oder Gebrauchsanweisung oder die Tatsache, dass der Patient nicht zu der in der Fachinformation betroffenen Gruppe gehört darauf hinweisen.. Dies ist der Fall bei Baclofen, welches als Muskelrelaxans in mittleren Dosierungen von 30 bis 80mg pro Tag zugelassen ist, aber im *Off-label-use* für die Behandlung der Alkoholabhängigkeit in Dosen bis zu 300mg/Tag (gemäss der Empfehlung für befristeten Einsatz, herausgegeben von der nationalen Sicherheitsagentur für Arzneimittel und Gesundheitsprodukte (Frankreich)) verwendet wird. Fehlt in diesem Fall ein spezieller Vermerk des Arztes zur Indikation, so kann der Apotheker den verschreibenden Arzt kontaktieren, damit ihm dieser die nötigen Auskünfte hinsichtlich der Behandlung geben kann. Der Apotheker untersteht wie der Arzt dem Art. 40 MedBG, und muss jede Abgabe, welche den anerkannten Regeln der medizinischen Wissenschaft im Sinne von Art. 26 HMG nicht entspricht, begründen können.

Im Falle einer *Off-label*-Verschreibung, liegt es nicht in der Verantwortung des Apothekers den Patienten über die Behandlung zu informieren. Stellt er jedoch eine *Off-label*-Verschreibung fest, muss er den Patienten darauf aufmerksam machen, dass diese von der obligatorischen Krankenversicherung möglicherweise nicht übernommen wird. Wie der Arzt muss auch der Apotheker über eine entsprechende Deckung durch die Haftpflichtversicherung verfügen (Art. 40 Bstb. h, MedBG).

VII Sanktionen

Die Kontrolle über die Einhaltung der Verschreibungen und der Abgabe liegt in der Kompetenz der Kantone, bzw. der Kantonsärzte und Kantonsapotheker.

Wie unter Punkt 3 erwähnt, stellt eine Nichteinhaltung der Sorgfaltspflicht bei der Verschreibung oder Abgabe eines Arzneimittels, welche sowohl durch die Gesetzgebung über Arzneimittel und Medizinprodukte als auch durch die Gesetzgebung über Betäubungsmittel und die psychotropen Stoffe geregelt ist, eine Verletzung der Berufspflichten gemäss Art. 40 MedBG dar und kann Sanktionen nach sich ziehen. Dies gilt für einen Arzt, der seine Sorgfaltspflicht hinsichtlich der Verschreibung oder Anwendung eines *Off-label*-Arzneimittels, wie unter Ziffer V beschrieben, nicht einhält. Es obliegt daher der kantonalen Behörde die vorgesehenen Disziplinar massnahmen gegen den Arzt einzuleiten. Je nach Schwere des Verstosses gegen die Berufspflichten, gelten die folgenden Disziplinar massnahmen: Verwarnung, Verweis, Busse bis zu 20'000 Franken, vorläufiges oder dauerhaftes Berufsausübungsverbot (Art. 43, Abs. 1, MedBG).

Schliesslich sollte noch erwähnt werden, dass im Falle einer Verletzung der Sorgfaltspflicht im Rahmen des *Off-label-use*, unter bestimmten Umständen, strafrechtliche Schritte gemäss Strafgesetzbuch (z. B. Körperverletzung oder fahrlässige Tötung) eingeleitet werden können.

VIII Schlussfolgerungen

Es ist somit klar, dass die *Off-label*-Verschreibung eines Medikaments nur dann stattfinden soll, wenn die Umstände dies rechtfertigen und die entsprechende Dokumentation und Information des Patienten gewährleistet sind.

In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, dass *Off-label*-Verschreibungen eines Medikamentes nur gerechtfertigt sind, wenn es keine befriedigende Therapielösung mit einem bereits für die Indikation, die Dosierung und die Anwendung zugelassenen Präparat gibt. Die Nutzung des *Off-label-use* aus wirtschaftlichen Gründen wird nicht empfohlen. Der Entscheidungsbaum (Anhang 2) definiert den Entscheidungsprozess für die Art der Verschreibung.

| | | | |
|------------|-------------------------------|--------|--------------|
| Erstellt: | Arbeitsgruppe Dr. Chr. Robert | Datum: | 1. Juni 2016 |
| Geprüft: | Dr. Hans-Martin Grünig | Datum: | 1. Juni 2016 |
| Genehmigt: | KAV Generalversammlung | Datum: | 1. Juni 2016 |

Empfehlungen zum Off label use von Arzneimitteln

Anhang 1 - Beispiele für die Definition des off-label-use

European Medicines Agency⁷: situations where a medicinal product is intentionally used for a medical purpose not in accordance with the authorised product information. Off-label use includes use in non-authorised paediatric age categories. Unless specifically requested, it does not include use outside the EU in an indication authorised in that territory which is not authorised in the EU.

Food and Drug Administration⁸: when a drug is used in a way that is different from that described in the FDA-approved drug label, it is said to be an "off-label" use. This can mean that the drug is:

- used for a different disease or medical condition.
- given in a different way (such as by a different route).
- given in a different dose.

Swissmedic⁹: Verwendung ausserhalb der in der Fachinformation aufgeführten Indikationen oder Altersgruppen oder Anwendungsempfehlungen (label).

Bundesamt für Gesundheit¹⁰: Unter Off-label Use wird der Gebrauch eines Arzneimittels ausserhalb der behördlich genehmigten Fachinformation verstanden; das heisst, ein vom Schweizerischen Heilmittelinstitut (Swissmedic) zugelassenes Arzneimittel wird für eine nicht zugelassene resp. in der Arzneimittelinformation (Fachinformation) nicht enthaltene Indikation oder in einer anderen als der empfohlenen Dosierung angewendet.

⁷ Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), Annex 1, EMA/876333/2011 Rev3

⁸ <https://www.fda.gov/ForPatients/Other/Offlabel/default.htm>

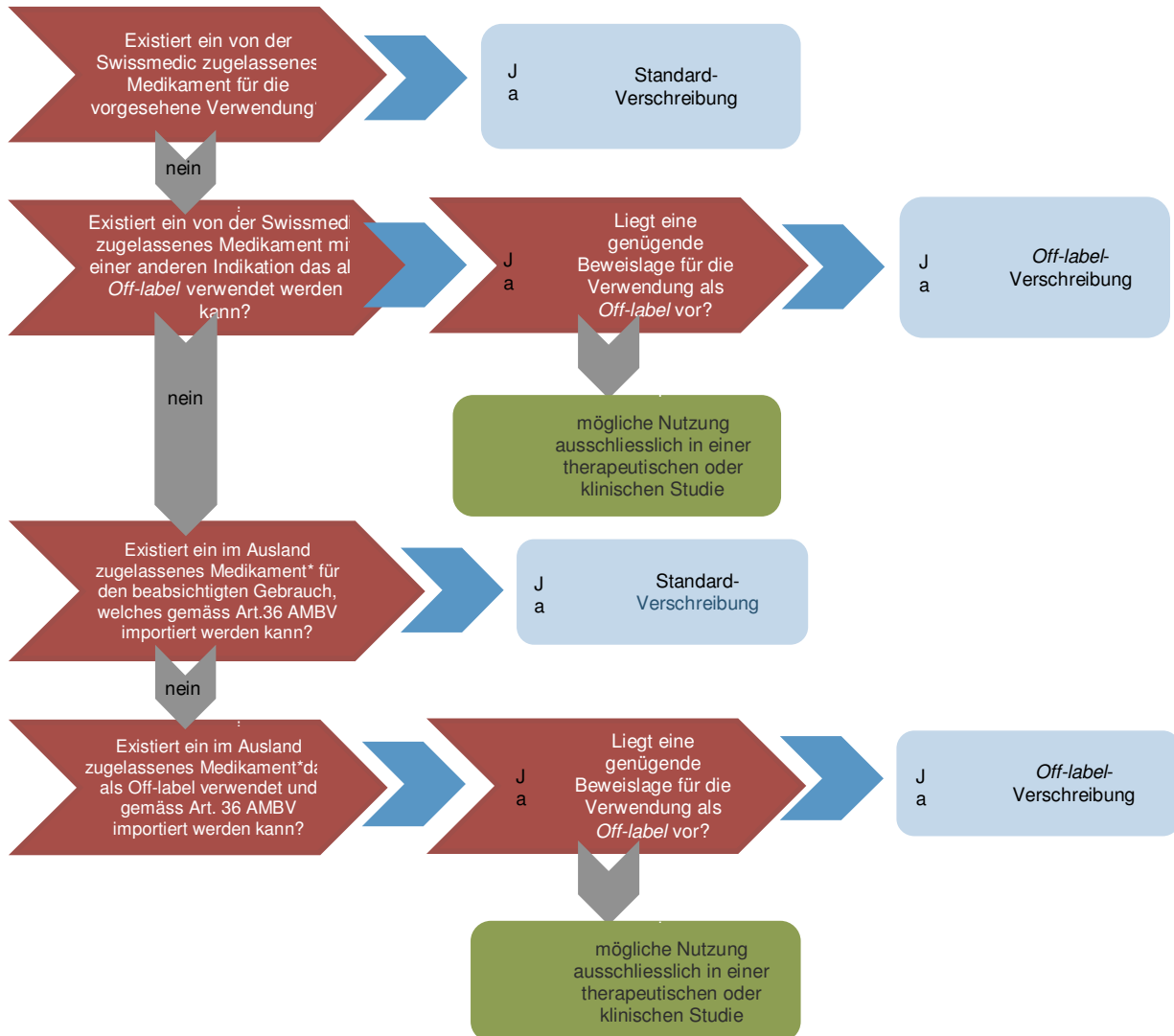
⁹ <https://www.swissmedic.ch/zulassungen/00153/00204/index.html?lang=fr>

¹⁰ BAG Bulletin 13; 23. März 2015; 217-219

| | | | |
|------------|-------------------------------|--------|--------------|
| Erstellt: | Arbeitsgruppe Dr. Chr. Robert | Datum: | 1. Juni 2016 |
| Geprüft: | Dr. Hans-Martin Grünig | Datum: | 1. Juni 2016 |
| Genehmigt: | KAV Generalversammlung | Datum: | 1. Juni 2016 |

Empfehlungen zum Off label use von Arzneimitteln

Anhang 2 Entscheidungsbaum für die Verwendung im Off-label-use



Kommentar : Wenn kein zugelassenes Medikament den Kriterien des Entscheidungsbaumes entspricht, kann möglicherweise eine Bewilligung zur Verwendung eines nicht zugelassenen Medikamentes bei Swissmedic beantragt (Compassionate use) werden (<https://www.swissmedic.ch/bewilligungen/00349/index.html?lang=d>) oder das Medikament kann im Rahmen eines klinischen Versuches eingesetzt werden.

* Länder, welche eine mit der Schweiz vergleichbare Arzneimittelkontrolle haben.

| | | | |
|------------|-------------------------------|--------|--------------|
| Erstellt: | Arbeitsgruppe Dr. Chr. Robert | Datum: | 1. Juni 2016 |
| Geprüft: | Dr. Hans-Martin Grünig | Datum: | 1. Juni 2016 |
| Genehmigt: | KAV Generalversammlung | Datum: | 1. Juni 2016 |