

# 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 Arzneimitteln) erarbeitet.

Dieser Text, der für die zunehmende *Off-label*-Anwendung von Arzneimitteln einen Rahmen festlegte, ist heute sowohl aufgrund von neu in Kraft getretenen Rechtsvorschriften als auch durch die Entwicklung der *Off-label-use*-Anwendung veraltet. Vor kurzem wurden zwei Dokumente veröffentlicht, die sich mit diesem Thema befassen. Einerseits hat die Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW) im Mai 2014 die Richtlinien „Abgrenzung von Standardtherapie und experimenteller Therapie im Einzelfall (2014, adaptiert 2015)“ herausgegeben, andererseits hat der Bundesrat am 11. Dezember 2015 den Bericht „Heilversuche“ als Antwort auf die gleichnamige Motion 11.3001 veröffentlicht. Im Bericht des Bundesrats wird aufgezeigt, dass die *Off-label*-Anwendung von Arzneimitteln je nach Art des Arzneimittels, des Landes oder der Patientengruppe 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 *Off-label*-Anwendung eines Arzneimittels 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 war wie folgt zusammengesetzt:

- Frau Esther Ammann, Kantonsapothekerin BS
- Herr Dr. Jean-Blaise Montandon, Kantonsapotheker NE
- Herr Matthias Nyffeler, Rechtsanwalt, 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 ausgearbeitete 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 Arzneimittel in der Regel über eine von einer Behörde genehmigte Fachinformation (*label*) verfügen. Diese Empfehlungen gelten somit für die Verwendung von durch Swissmedic zugelassenen Arzneimitteln sowie für nicht-zugelassene Medikamente, die aus Ländern importiert werden, welche gemäss Artikel 36 Absätze 2 und 3 AMBV<sup>1</sup> einer mit der Schweiz vergleichbaren Arzneimittelkontrollbehörde unterstehen. Die Liste der Länder ist auf der Website von Swissmedic abrufbar (<https://www.swissmedic.ch/zulassungen/00153/00189/00197/01371/index.html?lang=d>).

Es handelt sich dabei insbesondere um die EG-, EFTA- und EWR-Länder, die Vereinigten Staaten und Japan.

Die Empfehlungen gelten weder für Arzneimittel, die nach einer Formel im Sinne von Artikel 9 Absatz 2 HMG<sup>2</sup> hergestellt werden, noch für solche, die weder in der Schweiz noch im Ausland zugelassen sind und im Rahmen des „compassionate use“ angewendet werden.

Sie finden keine Anwendung auf Situationen, in denen das prioritäre Ziel nicht mehr in der Behandlung eines Patienten oder einer definierten Patientengruppe, sondern in der wissenschaftlichen Datenerfassung be-

<sup>1</sup> Verordnung über die Bewilligungen im Arzneimittelbereich vom 17. Oktober 2001 (Arzneimittel-Bewilligungsverordnung, AMBV; SR 812.212.1)

<sup>2</sup> 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

steht. Sie gelten demnach auch nicht für den Anwendung von Arzneimitteln im Rahmen klinischer Studien, die im Humanforschungsgesetz<sup>3</sup> definiert wird.

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 Anwendung des Arzneimittels in erster Linie die Behandlung der Patienten und nicht die Datenerfassung bezweckt. Wenn die Arzneimittelabgabe der Datenerfassung dient oder Arzneimittel systematisch an mehrere Patienten abgegeben werden, sind die Bestimmungen des HFG anwendbar.

Es ist nicht immer einfach zu definieren, in welche Kategorie eine nicht in der Fachinformation erwähnte Anwendung gehört. Je nach Evidenzniveau kann die Arzneimittelanwendung in den Bereich einer *Off-label*-Anwendung (Evidenz der Anwendung in der Indikation ist anerkannt – *Off-label* Standard), in den Bereich eines individuellen Heilversuchs (Evidenz der Anwendung in der Indikation ist gering – experimenteller *Off-label-use*) oder in den Bereich einer klinischen Studie (Evidenz der Anwendung in der Indikation muss erst erbracht werden) fallen.

### 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 erfassten Geltungsbereich. Es ist deshalb notwendig, eine einheitliche Definition zu verwenden, welche die meisten angetroffenen Situationen umfasst. In den vorliegenden Empfehlungen wird der *Off-Label-use* in einem weiten Sinn verstanden, wie er auch von der SAMW im Dokument „Abgrenzung von Standardtherapie und experimenteller Therapie im Einzelfall“ vom 20. Mai 2014 verwendet wird.

***Off-label-use*: Die Anwendung eines verwendungsfertigen Arzneimittels, das in der Schweiz oder in einem Land mit vergleichbarer Arzneimittelkontrolle zugelassen ist und dessen Anwendung 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, welche Anwendung auch immer vorgesehen ist<sup>4</sup>.

### IV *Off-label-use* in der Schweizer Gesetzgebung

Der Begriff *Off-label-use* existiert im HMG nicht. Immerhin aber definiert Artikel 26 Absatz 1 HMG die Grundsätze für die Verschreibung und Abgabe von Arzneimitteln, indem er auf die anerkannten Regeln der pharmazeutischen und medizinischen Wissenschaften verweist. Es handelt sich dabei nicht bloss um eine rein administrative Anerkennung; auch die beruflichen Sorgfaltspflichten (Regeln der Kunst) werden mitumfasst. Gestützt auf diese Gesetzgebung ist die Anwendung von Arzneimitteln, die noch von keiner Behörde zugelassen wurden, deren Nutzen aber von Fachleuten nachgewiesen und anerkannt wurde, somit grundsätzlich zulässig.

Der *Off-label-use* wird dagegen in Artikel 11 Absatz 1<sup>bis</sup> BetmG<sup>5</sup> angesprochen. Diese Bestimmung verpflichtet den verschreibenden Arzt, die Anwendung eines als Arzneimittel zugelassenen Betäubungsmittels oder einer psychotropen Substanz ausserhalb der zugelassenen Indikation den kantonalen Behörden zu melden.

Artikel 40 MedBG<sup>6</sup> schreibt insbesondere vor, dass Personen, die einen universitären Medizinalberuf selbstständig ausüben, ihre Tätigkeit sorgfältig und gewissenhaft ausüben und die Rechte der Patientinnen und

<sup>3</sup> Bundesgesetz über die Forschung am Menschen vom 30. September 2011 (Humanforschungsgesetz, HFG; SR 810.30)

<sup>4</sup> Fachpersonen, welche Arzneimittel nicht gemäss Packungsbeilage zubereiten, tun dies auf eigene Verantwortung.

<sup>5</sup> Bundesgesetz über die Betäubungsmittel und die psychotropen Stoffe vom 3. Oktober 1951 (Betäubungsmittelgesetz, BetmG; SR 812.121)

<sup>6</sup> 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

Patienten wahren müssen. Verstösst ein Arzt oder ein Apotheker bei der Verschreibung oder Abgabe eines Arzneimittels gegen die in der Heilmittel- und der Betäubungsmittelgesetzgebung verankerten Sorgfaltspflichten, verletzt er damit gleichzeitig auch die Berufspflichten im Sinne von Artikel 40 MedBG.

Im Bereich der Krankenversicherung werden die Bedingungen, unter welchen ein Arzneimittel im *Off-label-use* von den Versicherungen übernommen wird, in den Artikel 71a und 71b KVV<sup>7</sup> geregelt.

Schliesslich ist zu erwähnen, dass einige Kantone bereits Bestimmungen erlassen haben. Beispielsweis verlangt die Gesetzgebung des Kantons Neuenburg vom Arzt, auf der ärztlichen Verschreibung den Vermerk „zulassungsüberschreitende Anwendung“ anzubringen, wenn das Arzneimittel 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 Bst. a, des Reglements über die Heilmittel, Apotheken und Drogerien).

### V Off-label-Verschreibung

#### V.1 Verantwortung des verschreibenden Arztes

Ärzte haben ihren Beruf sorgfältig und gewissenhaft auszuüben, wie in Artikel 40 Buchstabe a MedBG und Artikel 3 HMG vorgeschrieben.

Ärzte verfügen über eine gewisse therapeutische Freiheit. Sie können daher in bestimmten Situationen entscheiden, ob sie Arzneimittel anwenden oder verschreiben möchten, die von Swissmedic nicht zugelassen sind oder zugelassene Arzneimittel, die sie im *Off-label-use* einsetzen wollen. In diesen Fällen ist der behandelnde Arzt alleine für seinen Entscheid verantwortlich. Er muss seine Sorgfaltspflicht erfüllen und ist nach Artikel 26 HMG verpflichtet, die anerkannten Regeln der medizinischen Wissenschaft bei der Verschreibung und die Abgabe von Arzneimitteln einzuhalten.

Um die *Off-label*-Anwendung von Arzneimitteln zu rechtfertigen, muss sich der Arzt auf Empfehlungen der Berufsverbände oder auf wissenschaftliche Artikel in anerkannten medizinischen Zeitschriften, die einen offensichtlichen Nutzen sowie den erfolgreichen Einsatz aufzeigen, stützen können. Je weniger die *Off-label*-Verschreibung auf fundierten Belegen aus der Literatur basiert, desto stärker ist die Verantwortung des Arztes betroffen. Wenn die Beweislage dürftig ist, muss die Fachperson das Arzneimittel im Rahmen einer experimentellen Therapie verwenden. Dazu kann sie 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 Bst. c MedBG).

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

Im Rahmen der Auskunftspflicht muss der Arzt seinen Patienten ebenfalls darüber informieren, dass die *Off-label*-Anwendung 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, damit die Vergütung durch den Krankenversicherer gewährleistet wird.

#### 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, umso mehr Gewicht hat der Arzt auf die vollständige schriftliche Dokumentation der erteilten Informationen und der erhaltenen Patientenzustimmung zu legen. Der verschreibende Arzt muss zudem die Gründe für seinen Entscheid und die getroffenen Behandlungen für den Patienten und dessen Versicherung dokumentieren.

#### V.4 Versicherungsschutz

<sup>1</sup> <sup>7</sup> 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

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 Bst. h MedBG).

### 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 aufmerksam machen. Dies ist etwa beim Präparat Baclofen der Fall, das als Muskelrelaxans in mittleren Dosierungen von 30 bis 80mg pro Tag zugelassen ist, im *Off-label-use* aber 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]) angewendet 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 den Berufspflichten nach Artikel 40 MedBG und muss jede Abgabe, die den anerkannten Regeln der medizinischen Wissenschaft im Sinne von Artikel 26 HMG nicht entspricht, hinreichend 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 solche Verschreibung fest, muss er den Patienten darauf aufmerksam machen, dass die Kosten von der obligatorischen Krankenversicherung möglicherweise nicht vergütet werden.

Wie der Arzt muss auch der Apotheker über eine hinreichende Berufshaftpflichtversicherung verfügen (Art. 40 Bst. h MedBG).

### VII Sanktionen

Die Kontrolle über die Einhaltung der Vorschriften über die Verschreibung und die Abgabe von Arzneimitteln liegt in der Kompetenz der Kantone bzw. der Kantonsärzte und Kantonsapotheker.

Wie unter Ziffer IV erwähnt, stellt ein Verstoss gegen die Sorgfaltspflichten bei der Verschreibung oder Abgabe eines Arzneimittels, die sowohl in der Heilmittel- als auch in der Betäubungsmittelgesetzgebung verankert sind, eine Verletzung der Berufspflichten im Sinne von Artikel 40 MedBG dar und kann Disziplinar massnahmen 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 zuständigen kantonalen Behörde, die vorgesehenen Disziplinar massnahmen gegen den Arzt anzuordnen. Je nach Schwere des Verstosses gegen die Berufspflichten können folgende Disziplinar massnahmen angeordnet werden (Art. 43 Abs. 1 MedBG): Verwarnung, Verweis, Busse bis zu 20'000 Franken, befristetes oder definitives Verbot der selbstständigen Berufsausübung.

Schliesslich ist darauf hinzuweisen, dass durch eine Verletzung beruflicher Sorgfaltspflichten im Rahmen des *Off-label-use* unter bestimmten Umständen auch Straftatbestände nach dem Strafgesetzbuch (z.B. Körperverletzung oder fahrlässige Tötung) erfüllt sein können.

### VIII Schlussfolgerungen

Es ist offenkundig, dass eine *Off-label*-Verschreibung eines Arzneimittels nur unter besonderen Umständen vorgenommen werden sollte und die Anwendung zu begründen, der Vorgang zu dokumentieren sowie die Information des Patienten zu gewährleisten sind.

In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, dass *Off-label*-Verschreibungen eines Arzneimittels nur gerechtfertigt sind, wenn keine befriedigende Therapielösung mit einem bereits für die Indikation, die Dosierung und die Anwendung zugelassenen Präparat zur Verfügung steht. Die *Off-label*-Anwendung aus wirt-

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

schaftlichen 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 Agency<sup>8</sup>: 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 Administration<sup>9</sup>: 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.

Swissmedic<sup>10</sup>: Verwendung ausserhalb der in der Fachinformation aufgeführten Indikationen oder Altersgruppen oder Anwendungsempfehlungen (label).

Bundesamt für Gesundheit<sup>11</sup>: 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.

<sup>8</sup> Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), Annex 1, EMA/876333/2011 Rev3

<sup>9</sup> <https://www.fda.gov/ForPatients/Other/Offlabel/default.htm>

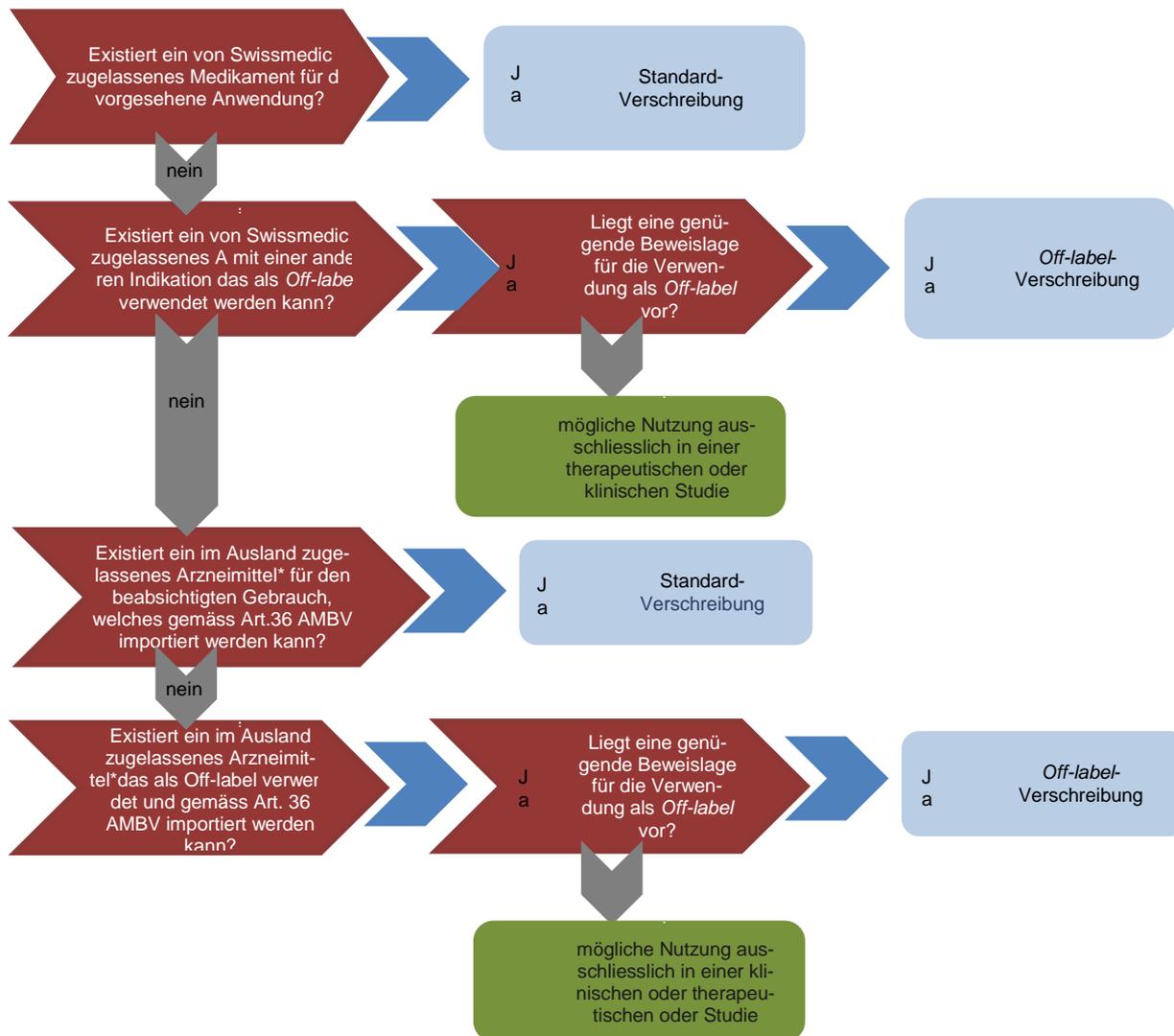
<sup>10</sup> <https://www.swissmedic.ch/zulassungen/00153/00204/index.html?lang=de>

<sup>11</sup> 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 Arzneimittel den Kriterien des Entscheidungsbaumes entspricht, kann möglicherweise eine Bewilligung zur Verwendung eines nicht zugelassenen Arzneimittels bei Swissmedic beantragt (Compassionate use) werden (<https://www.swissmedic.ch/bewilligungen/00349/index.html?lang=d>) oder das Medikament kann im Rahmen eines klinischen oder therapeutischen 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