

JAAC 67.31

Entscheid der Eidgenössischen Rekurskommission
für Heilmittel vom 13. September 2002 i.S. P. AG [HM
02.001]

Médicaments. Admission d'indications supplémentaires s'agissant d'antibiotiques innovants. Examen du rapport bénéfice/risque dans le cas d'un antibiotique de réserve. Portée d'autorisations de mise sur le marché étrangères.

**Art. 1 al. 2 let. b, art. 10 al. 1 let. a, art. 16, art. 94 al. 1 et art. 95 LPTh.
Art. 49 PA.**

- Application du droit dans le temps: Suite à l'entrée en vigueur de la loi fédérale sur les produits thérapeutiques, la Commission fédérale de recours en matière de produits thérapeutiques (CORE PT) est compétente pour traiter des recours contre les décisions de l'Office intercantonal de contrôle des médicaments (consid. 1b-d). Les dispositions de droit matériel de la loi fédérale sur les produits thérapeutiques relatives aux médicaments sont immédiatement applicables en procédure de recours (consid. 7).

- Pouvoir d'examen: La CORE PT examine en règle générale avec retenue les appréciations médicales d'ordre technique de l'autorité inférieure basées sur les avis d'experts externes ou de commissions (consid. 2).

- Le changement d'indication d'un médicament représente en principe une modification essentielle de ses caractéristiques qui doit être examinée selon la même procédure qu'une nouvelle autorisation de mise sur le marché (consid. 8).

- Examen du rapport bénéfice/risque: La sûreté relative d'un médicament doit être prouvée de façon suffisante pour toutes les indications. Si elle est très vraisemblablement moindre que celle d'autres préparations, le rapport bénéfice/risque est défavorable même si l'efficacité du médicament a été prouvée (consid. 9a-g). L'intérêt public en matière de police de la santé à un emploi modéré des

médicaments commande de n'admettre des indications élargies pour des antibiotiques de réserve que si le rapport bénéfice/risque se révèle au demeurant extraordinairement favorable (consid. 9f).

- Les autorités suisses en matière de médicaments ne sont pas liées par les appréciations faites par des autorités étrangères ayant les mêmes compétences. Celles-ci doivent cependant être prises en compte à titre d'indices dans la procédure d'admission (consid. 9h).

Arzneimittel. Zulassung zusätzlicher Indikationen bei neuartigen Antibiotika. Prüfung des Nutzen/Risiko-Verhältnisses bei einem Reserveantibiotikum. Bedeutung ausländischer Zulassungen.

Art. 1 Abs. 2 Bst. b, Art. 10 Abs. 1 Bst. a, Art. 16, Art. 94 Abs. 1 und Art. 95 HMG. Art. 49 VwVG.

- Intertemporales Recht: Zur Beurteilung von Beschwerden gegen Befunde der Interkantonalen Kontrollstelle für Heilmittel ist nach dem Inkrafttreten des Heilmittelgesetzes die Eidgenössische Rekurskommission für Heilmittel (REKO HM) zuständig (E. 1b-d). Die materiell-rechtlichen Bestimmungen des Heilmittelgesetzes über die Arzneimittel sind in Beschwerdeverfahren sofort anwendbar (E. 7).

- Kognition: Medizinisch-fachliche Beurteilungen durch die Vorinstanz, die sich auf Meinungsäusserungen externer Fachexperten oder Kommissionen stützen, überprüft die REKO HM in der Regel mit Zurückhaltung (E. 2).

- Die Änderung der Indikationen eines Arzneimittels stellt in der Regel eine wesentliche Änderung der Produkteigenschaften dar, die im gleichen Verfahren zu beurteilen ist, wie eine Neuzulassung (E. 8).

- Prüfung des Nutzen/Risiko-Verhältnisses: Die relative Sicherheit von Arzneimitteln muss für alle Indikationen ausreichend belegt werden. Ist sie mit erheblicher Wahrscheinlichkeit geringer als diejenige alternativer Präparate, so ist das Nutzen/Risiko-Verhältnis trotz belegter Wirksamkeit ungünstig (E. 9a-g). Das öffentliche, gesundheitspolizeiliche Interesse an einer massvollen Anwendung von Heilmitteln gebietet, erweiterte Indikationen für Reserveantibiotika nur dann zuzulassen, wenn sich das Nutzen/Risiko-Verhältnis im Übrigen als ausserordentlich günstig erweist (E. 9f).

- Die schweizerischen Heilmittelbehörden sind an die Beurteilungen von Arzneimitteln durch ausländische Heilmittelbehörden nicht gebunden. Diese sind aber im Sinne von Indizien im Zulassungsverfahren zu berücksichtigen (E. 9h).

Agenti terapeutici. Omologazione di indicazioni supplementari per antibiotici nuovi. Esame del rapporto benefici/rischi nel caso di un antibiotico di riserva. Influenza delle omologazioni in altri Paesi.

Art. 1 cpv. 2 lett. b, art. 10 cpv. 1 lett. a, art. 16, art. 94 cpv. 1 e art. 95 LATer. Art. 49 PA.

- Diritto intertemporale: dall'entrata in vigore della legge sugli agenti terapeutici è compito della Commissione federale di ricorso in materia di agenti terapeutici decidere in merito a ricorsi contro i responsi dell'Ufficio intercantonale di controllo dei medicinali (consid. 1b-d). Le disposizioni di diritto materiale della legge sugli agenti terapeutici concernenti i medicinali sono immediatamente applicabili nella procedura di ricorso (consid. 7).

- Cognizione: di regola la Commissione federale di ricorso in materia di agenti terapeutici esamina con riserbo le valutazioni tecnico-mediche dell'autorità inferiore che poggiano su pareri di esperti esterni o di commissioni (consid. 2).

- Una modifica apportata alle indicazioni rappresenta in linea di principio un cambiamento sostanziale delle caratteristiche di un agente terapeutico e deve pertanto essere esaminata in base alla stessa procedura adottata per l'omologazione di un prodotto nuovo (consid. 8).

- Esame del rapporto benefici/rischi: la sicurezza relativa di un agente terapeutico deve essere sufficientemente comprovata per tutte le indicazioni. Se con grande probabilità la sicurezza relativa è inferiore rispetto a quella di preparati alternativi, il rapporto benefici/rischi è ritenuto negativo anche se l'efficacia del preparato è comprovata (consid. 9a-g). Nell'interesse pubblico in materia di polizia sanitaria di un uso moderato di agenti terapeutici, le indicazioni supplementari per antibiotici di riserva sono da ammettere solo se il rapporto benefici/rischi si rivela estremamente vantaggioso (consid. 9f).

- Nelle loro decisioni le autorità svizzere in materia di agenti terapeutici non sono vincolate alle valutazioni delle autorità di altri Paesi. Nella procedura di omologazione queste valutazioni sono però da prendere in considerazione quali indicazioni (consid. 9h).

Aus den Erwägungen:

1.a. Angefochten ist ein Befund der Interkantonalen Kontrollstelle für Heilmittel (IKS) vom 30. August 2001, mit dem ein Wiedererwägungsgesuch gemäss Art. 20 des Regulativs vom 25. Mai 1972 über die Ausführung der interkantonalen Vereinbarung über die Kontrolle der Heilmittel (IKV-Regulativ[85]) abgewiesen worden ist. In diesem Gesuch hatte die Beschwerdeführerin beantragt, die Präparate X., Y. und Z. seien für die zusätzlichen Indikationen «ambulant erworbene Pneumonien» und «unkomplizierte Haut- und Weichteilinfektionen», je beschränkt auf Infekte mit Penicillin- bzw. Methicillin-empfindlichen Keimen, zu registrieren.

b. Der angefochtene Befund erging in Anwendung der einschlägigen Vorschriften der Interkantonalen Vereinbarung für die Kontrolle der Heilmittel (IKV), welche bis zum 31. Dezember 2001 als Konkordat kantonale Aufgaben

im Bereich der staatlichen Überwachung von Heilmitteln wahrnahm (vgl. Art. 2 der Interkantonalen Vereinbarung vom 3. Juni 1971 über die Kontrolle der Heilmittel [im Folgenden: Interkantonale Vereinbarung], SR 812.101). Gemäss diesen Vorschriften war die IKS als exekutives Organ der IKV insbesondere zuständig für die Untersuchung, Begutachtung und Registrierung von Arzneimitteln (Art. 9 Abs. 1 IKV-Regulativ).

Ihre Anordnungen traf die IKS in Form von Befunden, die nach ständiger Praxis des Bundesgerichts bloss Empfehlungen an die Kantone darstellten, denen keine Verfügungsqualität zukam (vgl. Die Praxis des Bundesgerichts [Pra] 2000 S. 358 f.; Schweizerisches Zentralblatt für Staats- und Verwaltungsrecht [ZBl] 46/1945 S. 318, 92/1991 S. 117 f.; sowie die unveröffentlichten Urteile des Bundesgerichtes vom 2. September 1999 i.S. N. AG und vom 6. November 2001 i.S. H.). Die Befunde der IKS konnten daher nicht mit einem bundesrechtlichen Rechtsmittel angefochten werden (vgl. Art. 5 des Bundesgesetzes vom 20. Dezember 1968 über das Verwaltungsverfahren [VwVG], SR 172.021 in Verbindung mit Art. 44 und 72 VwVG sowie Art. 84 Abs. 1 und Art. 97 des Bundesgesetzes vom 16. Dezember 1943 über die Organisation der Bundesrechtspflege [OG], SR 173.110). Vielmehr war gegen derartige Befunde ein Rekurs an die Rekurskommission der Interkantonalen Vereinigung für die Kontrolle der Heilmittel (IKV-Rekurskommission), eine Beschwerde an den IKV-Vorstand oder ein Wiedererwägungsgesuch bei der IKS möglich (vgl. Art. 20 und 31 ff. IKV-Regulativ; Art. 10 Bst. c Interkantonale Vereinbarung).

c. Am 1. Januar 2002 traten das Bundesgesetz vom 15. Dezember 2000 über Arzneimittel und Medizinprodukte (Heilmittelgesetz [HMG], SR 812.21) und die gestützt darauf erlassenen Verordnungen in Kraft. Mit dieser Rechtsänderung wurde die bisher kantonal, bzw. im Rahmen des Konkordates geregelte Heilmittelkontrolle dem Bund übertragen. Dabei gingen die Aufgaben der IKS neben anderen auf das neu geschaffene Schweizerische Heilmittelinstitut (im Folgenden: Institut) über (vgl. Botschaft vom 1. März 1999 zu einem Bundesgesetz über Arzneimittel und Medizinprodukte, BBl 1999 3453 ff., 3475 ff., Separatdruck S. 23 ff. [Botschaft HMG]). Seine Anordnungen trifft das Institut nun in Form von Verfügungen im Sinne von Art. 5 VwVG (Art. 84 HMG). Gemäss Art. 85 Abs. 1 HMG ist die Eidgenössische Rekurskommission für Heilmittel (REKO HM) zuständig zur Beurteilung von Beschwerden gegen *Verfügungen* des Instituts und anderer Behörden des Bundes, die gestützt auf das Heilmittelgesetz und seine Ausführungserlasse ergehen.

Die neue Gesetzgebung enthält keine ausdrückliche Vorschrift darüber, welche rechtliche Wirkung altrechtlich ergangenen Befunden der IKS nach dem Inkrafttreten des neuen Rechts zukommen soll. In Art. 95 Abs. 1 HMG wird einzig festgehalten, dass Registrierungen der IKS (die durch Befunde erfolgten) ihre Gültigkeit noch bis spätestens 5 Jahren nach Inkrafttreten des Gesetzes behalten.

Es stellt sich damit die Frage, ob die REKO HM zuständig ist, den angefochtenen Befund zu überprüfen. Dies kann nur dann der Fall sein, wenn im vorliegenden Verfahren die neuen *Verfahrensvorschriften* des HMG

(insbesondere Art. 85) anwendbar sind und zudem der angefochtene Befund infolge der Rechtsänderung heute als Verfügung im Sinne von Art. 5 VwVG zu qualifizieren ist, die sich auf das Heilmittelgesetz stützt (bzw. stützen müsste).

d. Art. 94 Abs. 1 HMG sieht vor, dass Verfahren, die im Zeitpunkt des Inkrafttretens des HMG vor den Organen der IKV hängig waren, nach den Bestimmungen des neuen Rechts von den nach neuem Recht zuständigen Behörden abzuschliessen sind. Diese Regelung entspricht dem allgemeinen Grundsatz, dass neue Verfahrensvorschriften sofort, auch in hängigen Verfahren, anzuwenden sind (vgl. etwa [BGE 120 Ia 101](#) E. 1b; A. Kölz, Intertemporales Verfahrensrecht, in: Zeitschrift für schweizerisches Recht [ZSR] 1983 II S. 222 f.; R. A. Rhinow/ B. Krähenmann, Schweizerische Verwaltungsrechtsprechung, Ergänzungsband, Basel 1990, S. 45; A. Kölz/I. Häner, *Verwaltungsverfahren und Verwaltungsrechtspflege des Bundes*, 2. Aufl., Zürich 1998, Rz. 79). Die neuen Verfahrensvorschriften des Heilmittelgesetzes sind damit im vorliegenden Verfahren anwendbar.

Die in Art. 94 Abs. 1 HMG vorgesehene Weiterführung von Verfahren durch die nach neuem Recht zuständigen Behörden zeigt, dass nach dem Willen des Gesetzgebers altrechtliche Befunde der IKS in hängigen Verfahren neurechtlichen Verfügungen des Institutes gleichgestellt werden sollen - andernfalls wäre die ausdrücklich gewollte Übernahme von Verfahren, die vor der IKV-Rekurskommission als Organ der IKV (Art. 6 Bst. e Interkantonale Vereinbarung) hängig waren, gar nicht möglich.

Die Zuständigkeit der REKO HM im vorliegenden Verfahren ist allerdings nur dann gegeben, wenn der angefochtene, einer Verfügung gleichzusetzende Befund nach heutiger Rechtslage durch das Institut gestützt auf die neue Heilmittelgesetzgebung zu erlassen wäre. Dies ist ohne Zweifel der Fall, hat doch das Institut nach den Vorschriften des neuen Rechts durch Verfügung über Gesuche um Zulassung von Arzneimitteln, bzw. um Zulassung zusätzlicher Indikationen von Arzneimitteln zu befinden (vgl. Art. 16 HMG und Art. 7 der Verordnung vom 17. Oktober 2001 über die Arzneimittel [VAM], SR 812.212.21). Die REKO HM ist daher zum Entscheid über die vorliegende Beschwerde zuständig.

(...)

2.a. Mit der Verwaltungsbeschwerde an eine Eidgenössische Rekurskommission kann gerügt werden, die angefochtene Verfügung verletze Bundesrecht (einschliesslich der Überschreitung oder des Missbrauchs von Ermessen), beruhe auf einer unrichtigen oder unvollständigen Feststellung des rechtserheblichen Sachverhalts oder sei unangemessen (Art. 49 VwVG). Entsprechend umfassend ist damit grundsätzlich auch die Überprüfungsbefugnis und -pflicht (Kognition) der REKO HM (Art. 84 Abs. 1 HMG; vgl. [BGE 120 Ia 115](#) f.; F. Gygi, *Bundesverwaltungsrechtspflege*, 2. Aufl., Bern 1983, S. 266; A. Moser/P. Uebersax, *Prozessieren vor eidgenössischen Rekurskommissionen*, Basel 1998, Rz. 2.59 f.; A. Kölz/I. Häner, a.a.O., Rz. 617 f.).

Nach ständiger Rechtsprechung können die Eidgenössischen Rekurskommissionen ihre Kognition aber einschränken, «soweit die Natur der Streitsache einer unbeschränkten Sachprüfung des angefochtenen Entscheides entgegensteht» (A. Moser/P. Uebersax, a.a.O., Rz. 2.62, mit weiteren Hinweisen). So ist insbesondere dann, wenn die Ermessensausübung, die

Anwendung unbestimmter Rechtsbegriffe oder die Sachverhaltswürdigung hochstehende, äusserst spezialisierte technische oder wissenschaftliche Kenntnisse erfordert, die Zurückhaltung der Beschwerdeinstanz bei der Überprüfung vorinstanzlicher Bewertungen angezeigt (vgl. [BGE 126 II 43](#) E. 4c, [BGE 121 II 384](#) E. 1, [BGE 117 Ia 295](#) E. 4, [BGE 112 Ib 549](#) E. 1d; [VPB 62.67](#) E. 1d, [VPB 61.63](#) E. 3.1, [VPB 60.53](#) E. 5.1, [VPB 60.95](#) E.12, [VPB 58.74](#) E. 2.2; *T. Merkli/A. Aeschlimann/R. Herzog*, Kommentar zum Gesetz über die Verwaltungsrechtspflege im Kanton Bern, Bern 1997, S. 450 f.; *B. Wagner Pfeiffer*, Zum Verhältnis von fachtechnischer Beurteilung und rechtlicher Würdigung im Verwaltungsverfahren, in: ZSR, NF 116, I. Halbband, S. 442 f.; *F. Bertossa*, Der Beurteilungsspielraum, Bern 1984, S. 88 f.; kritisch A. Kölz/I. Häner, a.a.O., Rz. 645, mit Hinweisen).

b. Dank ihrer Besetzung mit nebenamtlichen Fachrichtern ist die REKO HM in der Regel in der Lage, die fachlichen, medizinischen und technischen Bewertungen der Vorinstanz einlässlich zu überprüfen. Sind in einem Beschwerdeverfahren allerdings Fragen der Zulassung von Arzneimitteln oder deren Anpassung oder Widerruf zu beurteilen *und* hat das Institut externe Fachexperten oder Kommissionen beigezogen (insbesondere das Medicines Expert Committee [MEC], altrechtlich Begutachtungskollegien der Humanmedizin), so ist davon auszugehen, dass es die medizinisch-wissenschaftlichen und technischen Fragen umfassender und vertiefter abgeklärt hat, als dies der REKO HM möglich wäre (vgl. Art. 68 Abs. 5 HMG; dazu Botschaft HMG, a.a.O., S. 99 f.).

In derartigen Fällen kann sich die REKO HM bei der Überprüfung der Ermessensausübung, der Anwendung unbestimmter Rechtsbegriffe und der Würdigung technischer Aspekte des Sachverhalts eine gewisse Zurückhaltung auferlegen. Sie weicht von der *medizinisch-fachlichen* Beurteilung durch die Vorinstanz in der Regel nur dann ab, wenn diese auf einer unrichtigen Anwendung der einschlägigen gesetzlichen Vorschriften beruht, sich sachlich als offensichtlich unhaltbar, fehlerhaft oder widersprüchlich erweist oder wenn nach Erlass der angefochtenen Verfügung neue wissenschaftliche oder technische Erkenntnisse bekannt werden, welche eine abweichende Beurteilung rechtfertigen. In Übereinstimmung mit der bundesgerichtlichen Rechtsprechung setzt die Zurückhaltung der REKO HM zudem voraus, «dass es im konkreten Fall keine Anhaltspunkte für eine unrichtige oder unvollständige Feststellung des Sachverhaltes gibt und davon ausgegangen werden kann, dass die Vorinstanz die für den Entscheid wesentlichen Gesichtspunkte geprüft und die erforderlichen Abklärungen sorgfältig und umfassend vorgenommen hat» ([BGE 126 II 43](#) E. 4c, vgl. auch [BGE 117 Ib 285](#) E. 4, [BGE 112 Ib 295](#) f. E. 8b, [BGE 112 Ib 549](#) f. E. 1d; nicht publizierter Entscheid des Bundesgerichts vom 27. Februar 2002 i.S. X, Nr. 2A.494/2001).

c. Im vorliegenden Verfahren hat das Begutachtungskollegium 1 das Wiedererwägungsgesuch der Beschwerdeführerin am 3. Juli 2001 einlässlich geprüft und der IKS aus medizinisch-wissenschaftlichen Gründen empfohlen, das Gesuch abzuweisen. Die REKO HM hat keinen Anlass, die damalige fachliche Beurteilung in Zweifel zu ziehen. Sie beschränkt sich daher im Wesentlichen auf die Würdigung *neuer* wissenschaftlicher Erkenntnisse.

(...)

7.a. Wie bereits dargelegt wurde, erging der angefochtene Befund in Anwendung der altrechtlichen Vorschriften der IKV. Die Abweisung des Registrierungsgesuches erfolgte gestützt auf Art. 19 Bst. a und b IKV-Regulativ. Es stellt sich damit die Frage, ob im vorliegenden Beschwerdeverfahren diese Vorschriften weiterhin anwendbar sind - oder ob die Beschwerde in Anwendung der neuen *materiell-rechtlichen* Bestimmungen zu beurteilen ist.

b. Die Übergangsbestimmungen von Art. 95 HMG befassen sich im Wesentlichen nur mit altrechtlichen Registrierungen und Zulassungen sowie mit Arzneimitteln, die nach neuem Recht erstmals zulassungspflichtig werden. Sie enthalten insbesondere keine ausdrücklichen Vorschriften zur Frage, ob in hängigen Verfahren, in denen über die erstmalige Zulassung von Arzneimitteln (oder wesentliche Änderungen der Zulassung) zu befinden ist, das neue Recht angewandt werden muss.

In Ermangelung einer klaren gesetzlichen Regelung ist das anwendbare materielle Recht aufgrund der allgemeinen intertemporalrechtlichen Grundsätze zu bestimmen (vgl. [BGE 125 II 598](#) mit weiteren Hinweisen). Danach ist die Rechtmässigkeit einer Verfügung grundsätzlich nach der Rechtslage zur Zeit ihres Erlasses zu beurteilen, im Beschwerdeverfahren neues Recht also noch nicht anzuwenden. Eine Ausnahme ist aber dann zu machen, wenn zwingende Gründe für die sofortige Anwendung des neuen Rechts sprechen (vgl. etwa [BGE 125 II 598](#), [BGE 126 II 534 ff.](#), [BGE 120 Ib 319 f.](#), [BGE 112 Ib 42](#), [BGE 99 Ib 152 f.](#)). Derartige zwingende Gründe anerkannte das Bundesgericht etwa beim Inkrafttreten des Bundesgesetzes vom 24. Januar 1991 über den Schutz der Gewässer (GSchG, SR 814.20) und des Bundesgesetzes vom 7. Oktober 1983 über den Umweltschutz (USG, SR 814.01). Es wies darauf hin, dass mit diesen Erlassen eine umfassende, relativ detailliert geregelte neue Rechtsordnung geschaffen wurde, die möglichst rasch wichtige Rechtsgüter, insbesondere auch die Gesundheit der Menschen schützen soll. Unter diesen Umständen müsse - der öffentlichen Ordnung willen - das neue Recht in Anlehnung an Art. 2 SchlT des Schweizerischen Zivilgesetzbuchs vom 10. Dezember 1907 (ZGB, SR 210) auf alle Fälle angewandt werden, in denen das Verfahren noch nicht rechtskräftig abgeschlossen sei (vgl. [BGE 112 Ib 43](#), vgl. auch [BGE 127 III 19](#), [BGE 123 II 359](#), [BGE 119 Ib 174](#); [VPB 66.2](#)).

c. Da mit dem Inkrafttreten des HMG die Heilmittelkontrolle umfassend und detailliert auf Bundesebene neu geregelt und eine einheitliche, dem Gesundheitsschutz dienende Ordnung geschaffen wurde, rechtfertigt es sich, das neue Bundesgesetz und die gestützt darauf erlassenen Verordnungen grundsätzlich auch in hängigen Beschwerdeverfahren anzuwenden.

Die sofortige Anwendung des neuen Heilmittelrechts in hängigen Zulassungsverfahren entspricht im Übrigen auch dem Grundsatz, wonach in Beschwerdeverfahren, in denen über die Erteilung einer Bewilligung zu entscheiden ist, mangels anderslautender gesetzlicher Vorschrift neues Recht sofort anzuwenden ist, da andernfalls die unterliegende Partei unmittelbar nach Eintritt der Rechtskraft ein neues Gesuch stellen, bzw. eine neue Verfügung erwirken könnte, die sich auf neues Recht stützen müsste - was im Interesse der Verfahrensökonomie verhindert werden soll (vgl. [BGE 120 Ib 317](#), [BGE 118 Ib 149](#)).

Damit steht fest, dass im vorliegenden Verfahren die am 1. Januar 2002 in Kraft getretenen materiell-rechtlichen Vorschriften des Heilmittelgesetzes und der gestützt darauf erlassenen Verordnungen anzuwenden sind.

8.a. Verwendungsfertige Arzneimittel dürfen in der Schweiz nur dann in Verkehr gebracht werden, wenn sie vom Institut zugelassen worden sind (abgesehen von Ausnahmen in Art. 9 HMG, die im vorliegenden Verfahren ohne Belang sind, vgl. auch Art. 2 ff. VAM). Die Zulassung setzt insbesondere voraus, dass der Gesuchsteller belegen kann, dass ein Arzneimittel qualitativ hochstehend, sicher und wirksam ist (Art. 10 Abs. 1 Bst. a HMG).

Zulassungsgesuche müssen unter anderem sämtliche für die Beurteilung der Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit erforderlichen Angaben und Unterlagen enthalten, die in Art. 11 Abs. 1 HMG und in der Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts vom 9. November 2001 über die Anforderungen an die Zulassung von Arzneimitteln (AMZV, SR 812.212.22) detailliert umschrieben sind. Zudem hat der Gesuchsteller allenfalls zusätzliche Unterlagen beizubringen, die vom Institut gestützt auf Art. 3 Abs. 3, Art. 4 Abs. 3, Art. 5 Abs. 3 und Art. 6 Abs. 2 AMZV einverlangt werden.

Ein Arzneimittel wird zugelassen, wenn aufgrund der beigebrachten Dokumentation schlüssig belegt ist, dass es von hoher Qualität und in der gewählten Dosierung für die beanspruchten Indikationen oder Anwendungsgebiete ausreichend wirksam und relativ unschädlich ist, mithin ein günstiges Nutzen/Risiko-Verhältnis aufweist (Art. 16 in Verbindung mit Art. 10 HMG; vgl. Botschaft HMG, BBl 1999 3497, Separatdruck S. 45). Die Zulassung eines Arzneimittels wird in der Regel jeweils für eine bestimmte Zusammensetzung, galenische Form und Dosierung sowie für bestimmte Indikationen oder Anwendungsgebiete erteilt, die im Rahmen der Zulassungsverfügung in einer Zusammenfassung der Produktemerkmale festgehalten werden (Art. 7 Abs. 1 VAM).

Die Änderung von wesentlichen Produktemerkmalen, insbesondere der Wirkstoffe und der galenischen Form, aber auch von Indikationen oder Anwendungsgebieten, wird einer Neuzulassung gleichgestellt und muss daher im Rahmen eines ordentlichen Zulassungsverfahrens vom Institut bewilligt werden (wesentliche Änderungen, Art. 12 VAM). Weniger weit gehende Änderungen unterliegen der Genehmigungs- oder Meldepflicht (Art. 10 und Art. 11 VAM).

b. Im vorliegenden Verfahren ist über die Zulassung neuer Indikationen bereits zugelassener Arzneimittel und damit über eine wesentliche Änderung der Produktemerkmale zu entscheiden. Es ist daher zu prüfen, ob es der Beschwerdeführerin gelungen ist, mit der vorgelegten Dokumentation ein günstiges Nutzen/Risiko-Verhältnis der zu beurteilenden Präparate in den Indikationen «ambulant erworbene Pneumonie» und «unkomplizierte Haut- und Weichteilinfektionen» - beides beschränkt auf Penicillin- bzw. Methicillin-empfindliche Keime - nachzuweisen. Umstritten ist im Wesentlichen, ob von den zu beurteilenden Präparaten bei ihrer Anwendung

in den beantragten Indikationen derart schwerwiegende Gefahren für die öffentliche Gesundheit ausgehen, dass das Nutzen/Risiko-Verhältnis als ungünstig beurteilt werden muss.

9.a. Beim Wirkstoff A., der in den zu beurteilenden Präparaten enthalten ist, handelt es sich um ein innovatives, ausserordentlich potentes und breit wirkendes Antibiotikum, das nicht nur zur Bekämpfung Vancomycin-, Penicillin- und Methicillin-empfindlicher, sondern auch -resistenter Keime eingesetzt werden kann. Nach Auffassung der REKO HM ist die Wirksamkeit der zu beurteilenden Präparate in den beantragten zusätzlichen (wie auch in den bereits registrierten) Indikationen hinreichend erwiesen, was auch von den Parteien nicht bestritten wird.

b. Unbestritten ist aber auch, dass die Anwendung der zu beurteilenden Präparate zu unerwünschten Nebenwirkungen führen kann, die teilweise schwerwiegender Art sind (...). Verschiedene vermutete Nebenwirkungsrisiken sind zur Zeit noch ungenügend geklärt und bilden Gegenstand von «Monitored-Release»-Auflagen (...). In der letzten Zeit wurde zudem über unerwünschte Arzneimittelinteraktionen berichtet.

Von besonderer Bedeutung sind hämatologische Nebenwirkungen. Die von der Beschwerdeführerin vorgelegten Studien zeigen zwar (im Vergleich zu andern Antibiotika) keine oder nur eine leicht erhöhte Prävalenz dieser Störungen (...). Es bestehen aber grösste Zweifel an der Verlässlichkeit der Studienresultate, was sich nicht zuletzt darin ausdrückt, dass die Beschwerdeführerin selbst in der Fachinformation eine Prävalenz von bis zu 10% angibt. In verschiedenen Untersuchungen sowie im Rahmen der Pharmakovigilance wurde zum Teil eine weit höhere Inzidenz hämatologischer Störungen milden bis schweren Grades gefunden (...). Wie das Institut zu Recht festhält, weisen diese Zahlen auf eine relativ hohe Inzidenz hin, ist doch im Rahmen des Spontanmeldesystems von einem erheblichen «Underreporting» auszugehen.

Die bekannt gewordenen Nebenwirkungen waren zwar meist, aber keineswegs in allen Fällen reversibel. Sie erforderten regelmässig ein entsprechendes Monitoring der Patienten und teilweise besondere therapeutische Vorkehrungen (...). Entgegen der Auffassung der Beschwerdeführerin muss davon ausgegangen werden, dass die möglicherweise relativ häufig auftretenden Nebenwirkungen potentiell auch schwerwiegend sein können.

c. Das Sicherheitsprofil von A. - insbesondere auch bezüglich der hämatologischen Nebenwirkungen - ist nach Auffassung der REKO HM allerdings noch ungenügend dokumentiert, wesentlich schlechter jedenfalls als dasjenige anderer Antibiotika (...). Mangels systematisch erhobener und wissenschaftlich ausgewerteter Verträglichkeitsdaten einer grossen Anzahl von Patienten ist zur Zeit eine umfassende Beurteilung der Nebenwirkungsrisiken noch nicht möglich.

Aufgrund der bis anhin vorliegenden Daten und Studien muss aber davon ausgegangen werden, dass zumindest die hämatologischen Nebenwirkungsrisiken der zu beurteilenden Präparate grösser sein könnten als diejenigen alternativer, zur Bekämpfung Vancomycin-, Penicillin- und Methicillin-empfindlicher Keime geeigneter Antibiotika (...). Selbst die Beschwerdeführerin räumt in der Stellungnahme C. ein,

dass die «Nebenwirkungen bei den mit (A.) behandelten Patienten etwas häufiger» aufträten als bei antibiotischen Vergleichssubstanzen. In der wissenschaftlichen Diskussion wird A. und seine Wirkungsweise sogar mit Chloramphenicol in Verbindung gebracht - einem antibakteriellem Wirkstoff mit ausserordentlich hohen Nebenwirkungsrisiken, der in der Schweiz nur noch zur topischen Anwendung zugelassen ist (...).

Der Beschwerdeführerin ist es nicht gelungen nachzuweisen, dass die Sicherheit der zu beurteilenden Präparate zumindest gleich hoch ist wie diejenige anderer Antibiotika mit gleichartiger Wirksamkeit bei Infekten mit Vancomycin-, Penicillin- und Methicillin-empfindlichen Keimen. Nach Auffassung der REKO HM ist aufgrund der heutigen wissenschaftlichen Erkenntnisse davon auszugehen, dass die Sicherheit der zu beurteilenden Präparate ungenügend belegt, aber mit erheblicher Wahrscheinlichkeit geringer ist, als diejenige von alternativen Präparaten (...).

d. Die Beschwerdeführerin macht allerdings geltend, dass die bisher vorliegenden Untersuchungen und Spontanmeldungen nicht zur Beurteilung der Nebenwirkungsrisiken von A. in den beantragten Indikationen beigezogen werden könnten. Es sei vielmehr davon auszugehen, dass beim Einsatz der zu beurteilenden Präparate bei ambulant erworbenen Pneumonien und bei unkomplizierten Haut- und Weichteilinfektionen wesentliche Co-Faktoren zur Entstehung hämatologischer Nebenwirkungen fehlten, so dass die Risiken gerade bei diesen Indikationen wesentlich geringer seien als bei den bereits zugelassenen Indikationen (insbesondere komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen verursacht durch [...]).

Wie das Institut zu Recht betont, bleibt die Beschwerdeführerin einen genügenden Nachweis für diese Behauptung schuldig. Weder ist wissenschaftlich belegt, dass das Auftreten von hämatologischer Nebenwirkungen unter A. durch die von der Beschwerdeführerin genannten Co-Faktoren verursacht oder begünstigt wird, noch steht fest, dass diese angeblichen Co-Faktoren bei den bereits zugelassenen Indikationen häufiger gegeben sind als bei den beantragten zusätzlichen Indikationen. Das Risiko relativ häufiger, teilweise schwerwiegender hämatologischer Nebenwirkungen unter A. dürfte nach Auffassung der REKO HM in gleichartiger Weise bei den bereits zugelassenen und den beantragten, zusätzlichen Indikationen bestehen.

e. Im vorliegenden Verfahren ist einzig zu prüfen, ob das Nutzen/Risiko-Verhältnis der zu beurteilenden Präparate günstig ist, wenn sie bei Infekten mit Penicillin- bzw. Methicillin-empfindlichen Keimen angewandt werden, beantragt doch die Beschwerdeführerin ausschliesslich die Zulassung von Indikationen bei derartigen Infekten.

Wie bereits festgehalten wurde, weisen die Präparate ein erhebliches Nebenwirkungsrisiko auf, das höher sein dürfte, als jenes alternativer Präparate. Da in den beantragten Indikationen kein höherer Nutzen und insbesondere auch keine bessere Wirksamkeit von A. belegt ist oder auch nur behauptet wird, weisen die zu beurteilenden Präparate in den zu beurteilenden Indikationen ohne Zweifel ein schlechteres Nutzen/Risiko-Verhältnis auf als die Alternativen.

Angesichts der - nach heutiger Einschätzung - relativen Häufigkeit und Schwere hämatologischer Nebenwirkungen erachtet die REKO HM das Nutzen/Risiko-Verhältnis der zu beurteilenden Präparate in den beantragten Indikationen als *ungünstig*. Es besteht ein erhebliches öffentliches Interesse daran zu verhindern, dass Patienten, welche unter Infekten mit Penicillin- bzw. Methicillin-empfindlichen Keimen leiden, unnötigen Gesundheitsgefahren ausgesetzt werden, die sich beim Einsatz von A. verwirklichen könnten.

Der Beschwerdeführerin ist allerdings zuzustimmen, wenn sie betont, entscheidend für die Beurteilung des Nutzen/Risiko-Verhältnisses sei nicht die Art der Verletzung bzw. die Herkunft der Infektion bei Pneumonien, sondern vielmehr das für die Infektion verantwortliche Erregerspektrum bzw. die Resistenzlage. Hieran vermag auch nichts zu ändern, dass bei einfachen Infekten und ambulant erworbenen Pneumonien das Risiko des Auftretens von Vancomycin-, Penicillin- und Methicillin-resistenten Keimen geringer ist als bei komplizierten Infekten und nosokomialen Pneumonien. Wesentlich ist, dass auch einfachere Wundinfekte und ambulant erworbene Pneumonien durch derart resistente Keime verursacht werden können. Das Nutzen/Risiko-Verhältnis ist im vorliegenden Verfahren denn auch deshalb als ungünstig zu beurteilen, weil bei Infekten mit Penicillin- bzw. Methicillin-empfindlichen Keimen risikoärmere Alternativen vorhanden sind. Zur Bekämpfung von Vancomycin-, Penicillin- und Methicillin-resistenten Keimen bestehen dagegen kaum Alternativen, so dass bei derartigen Infekten ein günstiges Nutzen/Risiko-Verhältnis (nach heutiger Erkenntnislage) wohl noch angenommen werden kann. Angesichts der berechtigten Forderung, dass bei der Beurteilung des Nutzen/Risiko-Verhältnisses das Erregerspektrum entscheidend sein müsse, ist es nicht nachvollziehbar, weshalb die Beschwerdeführerin im vorliegenden Verfahren die Zulassung ihrer Präparate ausgerechnet für die Behandlung von Infekten mit Penicillin- bzw. Methicillin-empfindlichen Keimen beantragt.

Die bereits zugelassenen, im vorliegenden Verfahren nicht zu beurteilenden Indikationen nehmen auf die Notwendigkeit der Indikationsbestimmung aufgrund des Erregerspektrums nur ungenügend Rücksicht. Es wäre nach Auffassung der REKO HM angezeigt, die Indikationen für die zu beurteilenden Präparate ausschliesslich aufgrund des zu bekämpfenden Erregerspektrums festzulegen.

f. In zunehmendem Masse können bakterielle Infekte infolge Resistenzbildung mit klassischen Antibiotika nicht mehr erfolgreich bekämpft werden. Aufgrund seiner Wirksamkeit bei der Behandlung von Infekten mit Vancomycin-, Penicillin- und Methicillin-resistenten Keimen gilt A. daher als (...) Reserveantibiotikum, das dann eingesetzt werden kann, wenn andere Antibiotika nicht (mehr) wirksam sind.

Aus gesundheitspolizeilicher Sicht besteht ein erhebliches Interesse daran, den Reservestatus von A. möglichst lange zu bewahren. Es muss vermieden werden, dass sich Resistenzen gegen diesen Wirkstoff entwickeln oder verbreiten - umso mehr, als in der Literatur derartige Entwicklungen bereits beschrieben worden sind (...). Wie die Vorinstanz zu Recht betont, wäre bei der Zulassung weiterer, relativ umfassender Indikationen damit zu rechnen, dass die zu beurteilenden Präparate vermehrt angewandt und damit das Risiko der Resistenzbildung gegen A. erhöht würde.

Das öffentliche Interesse an einer massvollen Anwendung von Heilmitteln (Art. 1 Abs. 2 Bst. b HMG), das im Rahmen der Interessenabwägung bei der Beurteilung des Nutzen/Risiko-Verhältnisses zu beachten ist, gebietet, bei der Zulassung neuer Indikationen für Reserveantibiotika - wie insbesondere auch A. - Zurückhaltung zu üben. Da die Wirksamkeit von Antibiotika infolge einer Resistenzbildung abnimmt und damit die Sicherheit künftig zu behandelnder Patienten in Frage gestellt wird, können nach Auffassung der REKO HM neue, erweiterte Indikationen für Reserveantibiotika nur dann zugelassen werden, wenn sich das Nutzen/Risiko-Verhältnis im Übrigen als ausserordentlich günstig erweist - was im vorliegenden Verfahren nicht der Fall ist.

Es sei allerdings darauf hingewiesen, dass die Vermeidung der Resistenzbildung gegen Antibiotika nicht nur durch die Beschränkung von Indikationen erfolgen kann, sondern als wichtige gesundheitspolizeiliche Aufgabe des Instituts nach allgemeinen Massnahmen ruft, wie sie in andern Staaten bereits entwickelt werden (vgl. etwa *FDA Task Force on Antimicrobial Resistance: Key Recommendations and Report*, December 2000, www.fda.gov/oc/antimicrobial/taskforce2000.html [Stand 1. September 2002]).

g. Entgegen der Auffassung der Beschwerdeführerin vermögen weder die Nennung von unerwünschten Nebenwirkungen in der Fachinformation noch die angebliche Beschränkung der Abgabe auf Spitäler die dargestellten Risiken ausreichend zu beschränken.

Es trifft zwar zu, dass die meisten bekannten oder befürchteten Risiken als Anwendungseinschränkungen, unerwünschte Wirkungen oder Interaktionen in der Fachinformation genannt werden. Da aber nicht bekannt ist, bei welchen Patienten bzw. unter welchen Voraussetzungen die dargestellten hämatologischen Nebenwirkungen eintreten können, vermag ihre Nennung in der Fachinformation den erforderlichen Schutz der Patienten nicht in genügendem Masse sicherzustellen. Ebenso wenig ist der Hinweis darauf, «dass die Indikationsstellung und der Therapiebeginn mit (A.) im Spital unter Anleitung eines Spezialisten» erfolgen soll, geeignet, die von den Präparaten ausgehenden Risiken genügend zu mindern. Zum einen handelt es sich bei diesem Hinweis um eine blosser Empfehlung und nicht um eine Abgabevorschrift, zum andern kann bei Fortsetzung der Behandlung ausserhalb des Spitals den mit zunehmender Behandlungsdauer wachsenden Risiken hämatologischer Störungen nicht ausreichend Rechnung getragen werden.

h. Nach ständiger Rechtsprechung der IKV-Rekurskommission, die angesichts der Regelung von Art. 13 HMG fortzuführen ist, muss die Beurteilung von Präparaten durch ausländische Heilmittelbehörden (im Sinne von Indizien) in Zulassungsverfahren berücksichtigt werden. Dies bedeutet jedoch nicht, dass die schweizerischen Heilmittelbehörden bei ihrer Beurteilung an die Entscheide ausländischer Behörden gebunden wären. Vielmehr entscheiden das Institut und die REKO HM aufgrund der schweizerischen Zulassungsvorschriften autonom (vgl. etwa den unveröffentlichten Entscheid der IKV-Rekurskommission vom 6. Juli 1999 i.S. G. AG [Nr. 506]; zu Art. 13 HMG Botschaft HMG, BBl 1999 3500, Separatdruck S. 48).

Wie die Beschwerdeführerin zu Recht festhält, sind die zu beurteilenden Präparate in den USA und in der EU auch für Indikationen zugelassen, die den beantragten weitgehend entsprechen. Dieser Umstand vermag im

vorliegenden Verfahren die Beurteilung des Nutzen/Risiko-Verhältnisses durch die REKO HM aber nicht wesentlich zu beeinflussen, hat sich doch der Verdacht unerwünschter Nebenwirkungen teilweise erst nach den erwähnten ausländischen Zulassungen erhärtet und wurde die amerikanische Vertriebsfirma zudem verpflichtet, in einem «Dear Healthcare Provider»-Brief auf die Risiken einer Myelosuppression unter A. hinzuweisen und die Produkteinformation anzupassen.

10. Zusammenfassend ist festzuhalten, dass es der Beschwerdeführerin nicht gelungen ist, ein günstiges Nutzen/Risiko-Verhältnis der zu beurteilenden Präparate in den Indikationen «ambulant erworbene Pneumonie» und «unkomplizierte Haut- und Weichteilinfektionen» - beides beschränkt auf Penicillin- bzw. Methicillin-empfindliche Keime - nachzuweisen. Die Vorinstanz hat zu Recht und ohne Verletzung von Treu und Glauben oder des rechtlichen Gehörs der Beschwerdeführerin die Zulassung der Präparate in den erwähnten Indikationen verweigert. Die Beschwerde ist daher vollumfänglich abzuweisen.

(...)

[85] Systematische Erlassesammlung der IKV/IKS 110.1.

**JAAC 67.31 - Entscheid der Eidgenössischen Rekurskommission für Heilmittel vom 13.
September 2002 i.S. P. AG [HM 02.001]**

In	Verwaltungspraxis der Bundesbehörden
Dans	Jurisprudence des autorités administratives de la Confédération
In	Giurisprudenza delle autorità amministrative della Confederazione
Jahr	2003
Année	
Anno	
Band	67
Volume	
Volume	
Seite	---
Page	
Pagina	
Ref. No	150 005 963

Das Dokument wurde durch das Schweizerische Bundesarchiv und die Bundeskanzlei konvertiert.
Le document a été digitalisé par les Archives Fédérales Suisses et la Chancellerie fédérale.
Il documento è stato convertito dall'Archivio federale svizzero e della Cancelleria federale.