

(Entscheid der Eidgenössischen Rekurskommission für Heilmittel vom 19. März 2003 i.S. A. GmbH [HM 02.012]. Eine hiegegen erhobene Verwaltungsgerichtsbeschwerde hat das Bundesgericht mit Urteil vom 18. August 2003 [2A.200/2003] abgewiesen)

Arzneimittel. Zulassungsverfahren. Angabe der Aufbrauchfrist in der Arzneimittelinformation. Anwendbarkeit der Europäischen Pharmakopöe. Anforderung an Konservierungsbelastungstests.

Art. 10, Art. 11 Abs. 1 Bst. f, Art. 13 HMG. Art. 2, Art. 12 ff., Ziff. 3 Rubrik 16 Anhang 4, Ziff. 3 Rubrik 10 Anhang 5.1 AMZV. Art. 1 PhaV.

- Bei Augentropfen ohne Konservierungsmittel, die in Multidosenbehältern abgegeben werden, ist in der Fach- und der Patienteninformation die Aufbrauchfrist anzugeben. Diese bestimmt sich nach den einschlägigen Vorschriften der Europäischen Pharmakopöe und nach dem aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik. In der Regel beträgt sie vier Wochen (E. 3.2).
- Eine vier Wochen übersteigende Aufbrauchfrist kann ausnahmsweise bewilligt werden, wenn die Zulassungsinhaberin insbesondere nachweist, dass die mikrobiologische Sicherheit während der gesamten Dauer der verlängerten Aufbrauchfrist - auch unter Stressbedingungen - gewährleistet ist (E. 3.3 und E. 5.1).
- Mangels einschlägiger Regeln der Europäischen Pharmakopöe müssen Tests zum Nachweis einer vier Wochen übersteigenden Aufbrauchfrist dem aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik genügen, wie er insbesondere in der europäischen «Note for guidance on in-use stability testing of human medicinal products» wiedergegeben ist. Derartige Tests sind zum Sicherheitsnachweis nur geeignet, wenn sie validiert sind (E. 5.3).
- Die schweizerischen Heilmittelbehörden sind bei der Beurteilung von Arzneimitteln an die Entscheide ausländischer Behörden nicht gebunden (E. 6).
- Bei der Beurteilung der Sicherheit von Arzneimitteln sind Kostenfragen unbeachtlich (E. 7).

Médicaments. Procédure d'autorisation de mise sur le marché. Indication du délai d'utilisation dans l'information sur le médicament. Application de la Pharmacopée européenne. Exigences relatives aux essais de l'efficacité de la conservation.

Art. 10, art. 11 al. 1 let. f, art. 13 LPT. Art. 2, art. 12 ss, ch. 3 rubrique 16 annexe 4, ch. 3 rubrique 10 annexe 5.1 OEMéd. Art. 1 OPha.

- Pour les collyres sans conservateur délivrés en récipients multidoses, le délai d'utilisation doit être indiqué dans l'information destinée aux professionnels et dans celle destinée aux patients. Ce délai se détermine conformément aux dispositions pertinentes de la Pharmacopée européenne et d'après l'état actuel de la science et de la technique. Il est normalement de quatre semaines (consid. 3.2).
- Un délai d'utilisation dépassant quatre semaines peut être autorisé exceptionnellement, si la titulaire de l'autorisation de mise sur le marché établit, notamment, que la sécurité microbiologique est garantie pendant toute la durée du délai d'utilisation prolongé - même dans des conditions extrêmes (consid. 3.3 et 5.1).
- Faute de règles pertinentes dans la Pharmacopée européenne, les essais visant à établir un délai d'utilisation supérieur à quatre semaines doivent correspondre à l'état actuel de la science et de la technique, tel que celui-ci résulte notamment de la «Note for guidance on in-use stability testing of human medicinal products» européenne. De tels tests ne sont aptes à fournir une preuve de sécurité que s'ils sont validés (consid. 5.3).
- Dans leur appréciation des médicaments, les autorités suisses compétentes pour les produits thérapeutiques ne sont pas liées par les décisions d'autorités étrangères (consid. 6).
- Pour l'appréciation de la sécurité des médicaments les coûts n'entrent pas en considération (consid. 7).

Medicamenti. Procedura di omologazione. Indicazione del termine di consumo nell'informazione concernente i medicinali. Applicabilità della farmacopea europea. Esigenze poste ai test di conservazione in situazioni estreme.

Art. 10, art. 11 cpv. 1 lett. f, art. 13 LATer. Art. 2, art. 12 segg, n° 3 rubrica 16 allegato 4, n°3 rubrica 10 allegato 5.1 OOMed. Art. 1 OFarm.

- Per gocce per gli occhi senza agenti conservatori, distribuite in contenitori multidosi, deve essere indicato il termine di consumo nell'informazione sul medicamento e in quella destinata al paziente. La data è determinata secondo le relative disposizioni della farmacopea europea e secondo lo stato attuale della scienza e della tecnica. Di regola si tratta di quattro settimane (consid. 3.2).
- Un termine di consumo che supera le quattro settimane può essere autorizzato in via eccezionale, se la titolare dell'omologazione dimostra in particolare che la sicurezza microbiologica è garantita durante tutta la durata del termine di utilizzo prolungato anche in condizioni estreme (consid. 3.3 e consid. 5.1).
- In mancanza di regole applicabili della farmacopea europea, sono considerati sufficienti i test per la prova che un termine di utilizzo superiore alle quattro settimane corrisponde allo stato attuale della scienza e della tecnica, come in particolare il test illustrato nel documento europeo «Note for guidance on in-use stability testing of human medicinal products». Simili test sono idonei a dimostrare la sicurezza solo se sono validati (consid. 5.3).
- Le autorità svizzere nell'ambito dei medicinali, chiamate a valutare dei medicinali, non sono vincolate alle decisioni di autorità estere (consid. 6).
- Per l'esame della sicurezza di medicinali le questioni dei costi sono irrilevanti (consid. 7).

Zusammenfassung des Sachverhalts:

Die Arzneimittel X und Y wurden am 28. September 2000 von der A. GmbH (im Folgenden: Beschwerdeführerin) bei der Interkantonalen Kontrollstelle für Heilmittel (IKS) zur Registrierung als Generika angemeldet. Es handelt sich dabei um Augentropfen mit dem Wirkstoff Z in steriler, wässriger Lösung ohne Konservierungsmittel, die zur Senkung des Augeninnendrucks eingesetzt werden. Die Präparate werden in Behältnissen vertrieben, welche das B-System verwenden. Dabei handelt es sich um ein spezielles Mehrdosenbehältnis für ophthalmologische Präparate zur mehrfachen Anwendung, das zu antimikrobiellen Zwecken mit einer Silberspirale hinter der Tropferöffnung bestückt ist.

Am 21. November 2001 liess die IKS der Beschwerdeführerin eine Voranzeige zugehen, in welcher sie die Registrierung der Präparate unter gewissen Auflagen in Aussicht stellte. Ausdrücklich hielt sie aber fest, es könne nur eine Aufbrauchsfrist (Verwendungsdauer ab erstmaligem Öffnen des Multidosenbehälters) von 4 Wochen zugelassen werden.

Mit Schreiben vom 14. Dezember 2001 nahm die Beschwerdeführerin zur Voranzeige Stellung und hielt insbesondere fest, sie bestehe auf der Zulassung der Präparate mit einer Aufbrauchsfrist von maximal 12 Wochen.

In Rechtsnachfolge der IKS hiess das Schweizerische Heilmittelinstitut (im Folgenden: Institut) am 24. Mai 2002 das Zulassungsgesuch der Beschwerdeführerin gut. Entgegen deren Antrag wies das Institut die Beschwerdeführerin allerdings an, in der Arzneimittelinformation eine Aufbrauchsfrist von 4 Wochen anzugeben.

Gegen diese Verfügung erhob die Beschwerdeführerin am 20. Juni 2002 bei der Eidgenössischen Rekurskommission für Heilmittel (REKO HM) Beschwerde. Sinngemäss beantragte sie, die angefochtene Verfügung sei insoweit aufzuheben, als die Angabe einer Aufbrauchsfrist von 4 Wochen angeordnet worden sei, und es sei eine Aufbrauchsfrist von maximal 12 Wochen zu genehmigen.

Aus den Erwägungen:

1. und 2. (Formelles)

3. Umstritten ist im vorliegenden Verfahren, ob in der Arzneimittelinformation der zu beurteilenden Präparate eine Aufbrauchsfrist von 4 oder von (maximal) 12 Wochen anzugeben ist.

3.1. Verwendungsfertige Arzneimittel dürfen in der Schweiz nur dann in Verkehr gebracht werden, wenn sie vom Institut zugelassen worden sind (abgesehen von Ausnahmen, die im vorliegenden Verfahren ohne Belang sind; vgl. Art. 9 des Bundesgesetzes vom 15. Dezember 2000 über Arzneimittel und Medizinprodukte [HMG], SR 812.21). Die Zulassung setzt insbesondere voraus, dass die Gesuchstellerin belegen kann, dass ein Arzneimittel qualitativ hochstehend, sicher und wirksam ist (Art. 10 Abs. 1 Bst. a HMG).

Zulassungsgesuche müssen vor allem sämtliche für die Beurteilung der Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit erforderlichen Angaben und Unterlagen enthalten, die in Art. 11 Abs. 1 HMG und in der gestützt auf Art. 11 Abs. 3 HMG erlassenen Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts vom 9. November 2001 über die Anforderungen an die Zulassung von Arzneimitteln (AMZV, SR 812.212.22) detailliert umschrieben sind. Hierzu zählen insbesondere auch die Texte der Arzneimittelinformation (Fach- und Patienteninformation, zum Teil Packungstext), die dem aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik sowie den Vorgaben der Anhänge 1, 3, 4 und 5 der AMZV entsprechen müssen (Art. 2 und Art. 12 ff. AMZV). Bei der Zulassung von Generika (Arzneimittel mit bereits zugelassenen, bekannten Wirkstoffen) werden an die Dokumentation über die pharmakologischen und toxikologischen sowie die klinischen Prüfungen unter bestimmten Voraussetzungen herabgesetzte Anforderungen gestellt (Art. 4 ff. der Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts vom 9. November 2001 über die vereinfachte Zulassung und die Meldepflicht von Arzneimitteln [VAZV], SR 812.212.23). Die Arzneimittelinformation muss aber auch bei derartigen Arzneimitteln vollumfänglich den Bestimmungen der AMZV entsprechen (vgl. Teil 1 Kap. I A, B Ziff. 6 der Anleitung vom 31. Januar 2002 zum Einreichen von Zulassungsgesuchen für Arzneimittel der Humanmedizin mit bekannten Wirkstoffen [Generika-Anleitung]).

Die Zulassung eines Arzneimittels wird jeweils für eine bestimmte Zusammensetzung, galenische Form und Dosierung (unter anderem) sowie für bestimmte Indikationen oder Anwendungsgebiete erteilt, die im Rahmen der Zulassungsverfügung in einer Zusammenfassung der Produktmerkmale festgehalten werden (Art. 7 Abs. 1 der Verordnung vom 17. Oktober 2001 über die Arzneimittel [VAM], SR 812.212.21). Bestandteil der Zulassung bildet aber auch die Arzneimittelinformation (Art. 11 Abs. 1 Bst. f in Verbindung mit Art. 16 Abs. 1 HMG).

3.2. Zu Recht bestreitet die Beschwerdeführerin nicht, dass das Institut befugt ist zu verlangen, dass bei Ophthalmologika ohne Konservierungsmittel, die in Multidosenbehältern abgegeben werden, die Aufbrauchsfrist in der Fach- und der Patienteninformation angegeben wird.

Für die Fachinformation sieht Ziff. 3 Rubrik 16 Anhang 4 der AMZV ausdrücklich vor, dass Angaben zur Haltbarkeit - und damit auch zur Aufbrauchsfrist - zu machen sind. Für die Patienteninformation verlangt Ziff. 3 Rubrik 10 Anhang 5.1 der AMZV zwar im Wesentlichen nur, es müsse angegeben werden, dass das Arzneimittel nur bis zu dem auf der Packung genannten Datum verwendet werden darf. Da aber gemäss Ziff. 1 Abs. 1 Bst. f Anhang 1 der AMZV auf der Packung nicht nur das eigentliche Verfalldatum, sondern - soweit nötig - auch die Aufbrauchsfrist nach Anbruch der Packung anzugeben ist, und zudem das Institut in begründeten Ausnahmefällen ohnehin befugt ist, spezielle Anforderungen an die Arzneimittelinformation festzulegen (Art. 16 AMZV), erachtet es die REKO HM als zulässig zu verlangen, dass auch in der Patienteninformation der zu beurteilenden Präparate ein Hinweis auf die Aufbrauchsfrist aufgenommen wird.

3.3. Die Dauer der Aufbrauchsfrist bestimmt sich in erster Linie nach dem aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik. Zu beachten sind insbesondere die einschlägigen Vorschriften der Europäischen Pharmakopöe (Ph.Eur.), die in der Schweiz rechtsverbindlich und unmittelbar anwendbar ist (Art. 1 der Verordnung vom 17. Oktober 2001 über die Pharmakopöe [PhaV], SR 812.211) - und zwar in ihrer 4. Ausgabe, inklusive den Nachträgen 4.1. bis 4.3. (Art. 1 Bst. a der Verordnung des Schweizerischen Heilmittelinstituts vom 9. November 2001 über den Erlass der Pharmakopöe in der Fassung vom 28. November 2002, SR 812.214.11; vgl. AS 2002 1623 und 3896; zu der am 1. April 2003 in Kraft getretenen weiteren Änderung AS 2003 403).

Bestandteil der Europäischen Pharmakopöe bilden insbesondere auch die allgemeinen und speziellen Monographien (Art. 1 Abs. 3 PhaV). In der allgemeinen Monographie betreffend die Ophthalmologika wird für Augentropfen festgehalten, dass bei der

Verwendung von Multidosenbehältern die Aufbrauchsfrist nach der ersten Öffnung anzugeben sei und diese in der Regel 4 Wochen nicht überschreiten dürfe (Ph.Eur. Kap. 2.1.6.). Diese ordentliche Aufbrauchsfrist von 4 Wochen wird vom Institut dann bewilligt, wenn eine der Europäischen Pharmakopöe entsprechende «Prüfung auf ausreichende Konservierung» vorgelegt wird, die einen Zeitraum von 28 Tagen erfasst (Ph.Eur. Kap. 5.1.3). Die Praxis des Instituts entspricht der europäischen «Note for guidance on maximum shelf-life for sterile products for human use after first opening or following reconstruction» (Note for guidance CPMP/QWP/159/96 corr), die in der Schweiz zwar nicht rechtsverbindlich, wohl aber bei der Bestimmung des aktuellen Standes von Wissenschaft und Technik zu berücksichtigen ist.

Zu beachten ist allerdings, dass die Europäische Pharmakopöe diese ordentliche Aufbrauchsfrist keineswegs zwingend festlegt, sondern ausdrücklich die Möglichkeit von berechtigten Ausnahmen vorsieht (Ph.Eur. 4, S. 593, allgemeine Monographie betreffend «préparations ophtalmiques»). Auch die Note for guidance CPMP/QWP/159/96 corr schliesst längere Aufbrauchsfristen nicht aus, gibt sie doch für «aqueous preserved sterile products» eine Prüfdauer vor, die «normally» nicht länger als 28 Tage sein darf. Auf entsprechendes Gesuch hin hat das Institut daher zu prüfen, ob im konkreten Einzelfall besondere Umstände nachgewiesen werden, welche ausnahmsweise die Angabe einer längeren Aufbrauchsfrist erlauben. Bei dieser Prüfung kommt dem Institut ein relativ weites Ermessen zu, das allerdings pflichtgemäss, insbesondere unter Berücksichtigung der gesundheitspolizeilichen Sicherheitsanliegen auszuüben ist.

Im Folgenden ist daher abzuklären, ob es der Beschwerdeführerin gelungen ist nachzuweisen, dass die Sicherheit der zu beurteilenden Präparate nach dem ersten Öffnen des Multidosenbehälters noch während maximal 12 Wochen gewährleistet ist, so dass ausnahmsweise eine 4 Wochen überschreitende Aufbrauchsfrist bewilligt werden könnte. Dabei stellt sich im Wesentlichen die Frage, ob das B-System während der beantragten Frist eine ausreichende mikrobiologische Sicherheit garantiert.

4. (...)

5. Die Beschwerdeführerin stellt sich auf den Standpunkt, die Sicherheit der zu beurteilenden Präparate sei für eine Dauer von 12 Wochen nach dem ersten Öffnen des Behälters gewährleistet, da es sich beim B-System um ein geschlossenes System handle, welches zusammen mit der oligodynamischen Wirkung der Silberspirale in der Tropferspitze sicherstelle, dass während der verlängerten Aufbrauchsfrist mikrobiologische Verunreinigungen weitestgehend ausgeschlossen oder doch wirksam reduziert werden könnten. Zum Beweis für diese Behauptung hat die Beschwerdeführerin verschiedene Tests und Gutachten vorgelegt, auf deren Ergebnisse im Folgenden - soweit entscheidungswesentlich - einzugehen sein wird.

Im Rahmen des Beschwerdeverfahrens machte das Institut geltend, die vorgelegten Untersuchungen seien nicht geeignet, die mikrobiologische Sicherheit der Präparate während der gesamten Dauer der Aufbrauchsfrist zu belegen, da die Prüfung nach den Anforderungen der Europäischen Pharmakopöe (Ph.Eur. Kap. 2.1.6) keinen Beweis dafür liefere, dass sämtliche in Verkehr gebrachten Behältnisse in gleicher Weise sicher seien. Zudem zeige die Prüfung auf ausreichende Konservierung durch die oligodynamische Wirkung von Silber nach 4 Wochen eine Wachstumstendenz insbesondere der «Aspergillus niger»-Stämme.

5.1. Nach heutigem Stand der Wissenschaft sind konservierungsmittelfreie Ophthalmologika grundsätzlich zu begrüssen, da von Konservierungsmitteln potentielle Allergierisiken und Gefahren weiterer unerwünschter Nebenwirkungen ausgehen. Um mikrobiologische Gesundheitsgefahren ausschliessen oder doch vermindern zu können, ist es aber unabdingbar, dass konservierungsmittelfreie Arzneimittel während der gesamten Lager- und Aufbrauchsfrist steril sind und bezüglich der physikalischen und chemischen Eigenschaften stabil bleiben.

Die Bedingungen und Vorschriften der Europäischen Pharmakopöe über die Prüfung auf ausreichende Konservierung (Ph.Eur. Kap. 5.1.3) befassen sich einzig mit der mikrobiologischen Sicherheit (...) während einer Prüfdauer von 4 Wochen, was der ordentlichen Aufbrauchsfrist (von Ophthalmologika) entspricht. Für die Beurteilung der Sicherheit von derartigen Arzneimitteln während einer längeren Aufbrauchsfrist müssen die Regeln der Europäischen Pharmakopöe extrapoliert werden. Zweckmässigerweise ist für den Nachweis der mikrobiologischen Sicherheit während einer 4 Wochen übersteigenden Zeitspanne auch eine entsprechend längere Prüfdauer oder der Beweis, dass eine 4-wöchige Prüfdauer ausreichend für eine sichere Prognose der weiteren Entwicklung mikrobiologischer Kontaminationen ist, zu fordern. Zudem ist zu beachten, dass es sich beim B-System um eine technologische Neuentwicklung handelt, für welche verständlicherweise (noch) keine allgemein anerkannten Prüfmethoden bestehen.

Die Beschwerdeführerin ist daher nach Auffassung der REKO HM verpflichtet, die mikrobiologische Sicherheit während der gesamten beantragten Aufbrauchsfrist detailliert und nachvollziehbar mit eigenen umfassenden Untersuchungen und validierten Tests zu beweisen. Insbesondere hat sie zu belegen,

- dass das Mehrdosensbehältnis B ein geschlossenes System bildet und

- dass die Präparate nicht nur über die gesamte Dauer ihrer Haltbarkeit (3 Jahre im ungeöffneten Zustand), sondern auch während der gesamten Gebrauchszeit (Aufbrauchsfrist von 12 Wochen nach dem Öffnen) und unter Stressbedingungen steril sind und bleiben.

5.2. Anlässlich der mündlichen Verhandlung vom 16. Dezember 2002 und mit Eingabe vom 14. Januar 2003 hat die Beschwerdeführerin die Ergebnisse von zwei Dichtigkeitstests vorgelegt, welche die dynamische und statische Dichtigkeit des B-Systems ausreichend belegen. Diese Untersuchungen können als Hinweis auf eine genügende mikrobiologische Dichtigkeit gewertet werden. Nach Auffassung der REKO HM ist es der Beschwerdeführerin damit gelungen, den Nachweis eines geschlossenen Systems zu erbringen, das möglicherweise auch eine genügende mikrobiologische Dichtigkeit aufweist. Auszuschliessen sind mikrobiologische Kontaminationen - zumindest in der Spitze des Mehrdosensbehälters - aber nicht.

5.3. Zum Nachweis der Sterilität der zu beurteilenden Präparate während der gesamten Haltbarkeits-, bzw. Aufbrauchsfrist hat die Beschwerdeführerin im Wesentlichen mehrere «in-use stability tests», eine als mikrobiologische Validierungsstudie bezeichnete Untersuchung, oligodynamische Tests zur antimikrobiellen Wirksamkeit der verwendeten Silberspirale, einen Test zur mikrobiologischen Qualität nach Kontamination sowie weitere Unterlagen vorgelegt.

5.3.1. Die von der Beschwerdeführerin beigebrachten «in-use stability tests» wurden mit je 2 Chargen der Präparate X und Y durchgeführt. Bei allen vier Chargen war der zeitliche Abstand zwischen Herstellung und Testbeginn nicht grösser als 14 Monate. Diese Testanordnung widerspricht den Anforderungen der europäischen «Note for guidance on in-use stability testing of human

medicinal products» (Note for guidance CPMP/QWP/ 2934/99), welche verlangt, dass «in-use stability tests» an mindestens zwei Chargen vorgenommen werden, wovon zumindest eine Charge am Ende der Haltbarkeitsdauer, in casu also drei Jahre nach der Herstellung, geprüft werden muss.

Gemäss Arzneimittelinformation lautet die Posologie der zu beurteilenden Präparate wie folgt: «Zweimal täglich ein Tropfen, alle 12 Stunden je erkranktes Auge». Im Rahmen der «in-use stability tests» wurde dagegen nur einmal täglich ein Tropfen entnommen, zusätzlich aber mehrmals täglich die Fläschchen geöffnet und wieder geschlossen. Auch dieses Vorgehen widerspricht der Note for guidance CPMP/QWP/2934/99. Diese verlangt, dass in «in-use stability tests» der normale Gebrauch von Arzneimitteln simuliert wird. Die Probenentnahmen müssen daher in den gleichen Intervallen erfolgen, wie dies in der Arzneimittelinformation vorgeschrieben ist und in der Praxis erfolgt.

Die von der Beschwerdeführerin vorgelegten Tests widersprechen in diesen für die Beurteilung der mikrobiologischen Risiken wesentlichen Punkten dem in der Note for guidance CPMP/QWP/2934/99 wiedergegebenen aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik, der nicht nur bei Medizinprodukten, sondern auch bei Arzneimitteln zu befolgen ist. Allein schon aus diesem Grunde sind die «in-use stability tests» nicht geeignet, die Sicherheit der zu beurteilenden Präparate für eine 4 Wochen übersteigende Aufbrauchsfrist zu belegen.

5.3.2. Mangels standardisierter Methoden zur Beurteilung der mikrobiologischen Sicherheit für eine 4 Wochen übersteigende Aufbrauchsfrist ist es nach Auffassung der REKO HM unumgänglich, die verwendeten Testmethoden gemäss den Vorschriften der Europäischen Pharmakopöe zu validieren. Die Verlässlichkeit von Testresultaten ist nur dann ausreichend sichergestellt, wenn durch umfassende, dem heutigen Stand der Wissenschaft entsprechende Validierungsstudien nachgewiesen wird, dass die gewählten Testmethoden zuverlässige und reproduzierbare Resultate liefern.

Die Beschwerdeführerin hat eine als «mikrobiologische Validierungsstudie» bezeichnete Untersuchung vorgelegt, in welcher eine Charge, die bereits für die «in-use stability tests» verwendet worden war, auf mikrobiologische Reinheit von Inhalt und Dosis unter Gebrauchssimulation (Entnahme von zweimal täglich zwei Tropfen entsprechend Posologie) über 12 Wochen geprüft wurde. Das Prozedere dieser Untersuchung weicht wesentlich vom Vorgehen im Rahmen der «in-use stability tests» ab, so dass sie nicht als Pharmakopöe-konforme Validierung der Tests akzeptiert werden kann. Es ist daher festzustellen, dass die vorgelegten «in-use stability tests» nicht validiert sind und sie auch aus diesem Grunde die Sicherheit der zu beurteilenden Präparate für die beantragte Aufbrauchsfrist nicht verlässlich nachweisen können.

5.3.3. In der Literatur ist allgemein anerkannt, dass Silbersalze bakterizide und fungizide Wirkungen aufweisen. Die vom Institut vertretene Auffassung, wonach metallisches Silber diese Wirkungen nicht habe, muss nach Auffassung der REKO HM dahingehend präzisiert werden, dass zwar reines Silbermetall keine keimtötende Wirkung aufweist, dass diese aber durch oberflächliche Oxidation mit Luftsauerstoff oder durch Behandlung mit Kohlendioxid oder Wasserstoffperoxid - also durch Bildung von Silberionen - entsteht. Die oligodynamische Wirkung der in den zu beurteilenden Behältnissen verwendeten Silberteile kann daher grundsätzlich anerkannt werden.

Anlässlich der mündlichen Verhandlung hat die Beschwerdeführerin einen oligodynamischen Test (Gutachten M.) im Sinne einer Prüfung auf ausreichende Konservierung (gemäss Ph.Eur. Kap. 5.1.3) vorgelegt, der im Jahre 1994 durchgeführt worden ist. Das Ergebnis dieser Untersuchung kann entgegen der Auffassung der Beschwerdeführerin keinen ausreichenden keim-tötenden Effekt des B-Systems belegen, werden für «Aspergillus niger» doch nur Werte nachgewiesen, die den Anforderungen für das Kriterium B gemäss Europäischer Pharmakopöe (Ph.Eur. Kap. 5.1.3) genügen. Laut diesem Arzneibuch wird nur in begründeten Fällen, die hier nicht gegeben sind, das Kriterium B als genügend anerkannt, so dass nach Auffassung der REKO HM für alle im Gutachten M. untersuchten Mikroorganismen das Kriterium A erfüllt sein müsste. Ausserdem fehlt auch bei diesem Test eine Validierung der Prüfmethode.

Im Rahmen des Beschwerdeverfahrens hat die Beschwerdeführerin neue oligodynamische Tests vorgelegt, die im Sinne einer Prüfung auf ausreichende Konservierung (gemäss Ph.Eur. Kap. 5.1.3) die antimikrobielle Wirksamkeit der im Behältnis verwendeten Silberspirale prüfen. Bei diesen neuen Tests sollte durch die Verwendung einer Untersuchungslösung mit Silber die Situation simuliert werden, wie sie in der Tropfenspitze des B-Systems vorzufinden ist. Auch für diese Tests hat die Beschwerdeführerin keine Validierung vorgelegt, so dass deren Ergebnisse nicht geeignet sind, die mikrobiologische Sicherheit ausreichend zu belegen. Zudem ist festzuhalten, dass bei diesen Untersuchungen nach 4 Wochen eine leichte Zunahme der Keimzahl von «Aspergillus niger» zu beobachten war. Die Beschwerdeführerin führt dies auf den niedrigeren Silberanteil in der Untersuchungslösung zurück und macht geltend, bei den zu beurteilenden Präparaten sei aufgrund des höheren Silberanteils nicht mit einer Zunahme der Keimzahl zu rechnen. Diese Behauptung ist nach Auffassung der REKO HM rein spekulativ, kann doch aufgrund rein theoretischer Hochrechnungen nicht davon ausgegangen werden, dass es unter realen Bedingungen bei einer allfälligen Kontamination mit «Aspergillus niger» nach 4 Wochen nicht zu einer Zunahme der Keimzahl kommen könnte. Erforderlich wären Untersuchungen am B-System selbst, die nachweisen, dass eine solche Zunahme unter realen Bedingungen während der gesamten Aufbrauchsfrist auszuschliessen sind.

5.3.4. Der von der Beschwerdeführerin vorgelegte Test «Mikrobiologische Qualität nach 4-tägiger Kontamination» kann zwar als Hinweis auf die mikrobiologische Stabilität des B-Systems verstanden werden, vermag diese aber nicht rechtsgenügend zu beweisen, da dieser Test weder validiert ist noch einer Arzneibuchvorschrift - insbesondere auch nicht der Europäischen Pharmakopöe - entspricht. Der Test ist damit unzulänglich und nicht geeignet, die Sicherheit der zu beurteilenden Präparate für die beantragte Aufbrauchsfrist zu belegen.

5.3.5. Der anlässlich der mündlichen Verhandlung vom 16. Dezember 2002 vorgelegte «Periodic safety update report» beschreibt drei nicht kontaminationsbedingte Unverträglichkeitsfälle bei ungefähr 850'000 verkauften Einheiten der zu beurteilenden Präparate, die im Zeitraum vom März 1996 bis zum Dezember 2002 gemeldet worden sind.

Entgegen der Auffassung der Beschwerdeführerin kann aus dem Fehlen von Spontanmeldungen kontaminationsbedingter Unverträglichkeiten nicht ohne Weiteres auf eine hohe mikrobiologische Sicherheit geschlossen werden. Es ist allgemein bekannt, dass bei freiwilligen Nebenwirkungsmeldungen in der Regel ein «under reporting» vorliegt und von einer hohen Dunkelziffer ausgegangen werden muss. Allgemein wird die Dunkelziffer im spontanen Erfassungssystem von nicht erkannten oder nicht gemeldeten Fällen in der Literatur mit etwa 80 bis 90% angegeben (vgl. den unveröffentlichten Entscheid der Rekurskommission der Interkantonalen Vereinigung für Heilmittel vom 29. Mai 1998 i.S. S.P. AG [Nr. 464], E. 5b). Die Ergebnisse des «Periodic safety update report» können daher höchstens als Indiz für die Sicherheit der zu beurteilenden Präparate angesehen werden und

vermögen die geschilderten Unzulänglichkeiten der vorgelegten Prüfungen gemäss Europäischer Pharmakopöe nicht zu beheben.

5.3.6. Die ebenfalls anlässlich der mündlichen Verhandlung vom 16. Dezember 2002 beigebrachten Patente für das B-System zeigen zwar, dass dieses als neuartig zu betrachten ist und die technischen Voraussetzungen für ein abgeschlossenes, weitgehend keimdichtes System besitzt. Da aber im Rahmen von Patentierungsverfahren nicht über die Sicherheit bei der Anwendung als Arzneimittel zu entscheiden ist, sind sie nicht geeignet, die Keimfreiheit unter Gebrauchs- und Kontaminationsbedingungen zu beweisen.

Ebenso wenig lässt sich aus dem Umstand, dass das in der Schweiz in Verkehr gebrachte Medizinprodukt W (mit B-System) von einer Bewertungsstelle mit einer Aufbrauchsfrist von 12 Wochen als konform beurteilt worden ist, ableiten, die mikrobiologische Sicherheit sei auch bei den zu beurteilenden Präparaten gegeben, unterscheiden sich doch die Konformitätsanforderungen an Medizinprodukte grundsätzlich von den Zulassungsanforderungen an Arzneimittel.

5.4. Die REKO HM kommt aus diesen Gründen zum Schluss, dass zwar das Mehrdosenbehältnis B als geschlossenes System angesehen werden kann, dass es aber der Beschwerdeführerin nicht gelungen ist, mit Untersuchungen, die der Europäischen Pharmakopöe und dem heutigen Stand von Wissenschaft und Technik entsprechen, zu belegen, dass die zu beurteilenden Präparate während der gesamten beantragten Aufbrauchsfrist von 12 Wochen und der gesamten Dauer ihrer Haltbarkeit steril sind und bleiben. Die Sicherheit der Präparate nach dem ersten Öffnen des Multidosenbehälters für eine Dauer von 12 Wochen ist nicht ausreichend bewiesen, so dass das Institut zu Recht nur die ordentliche Aufbrauchsfrist von 4 Wochen zugelassen hat.

Die Zulassung der Präparate für eine Aufbrauchsfrist von 12 Wochen käme nur dann in Frage, wenn die Beschwerdeführerin zu einem späteren Zeitpunkt weitere Untersuchungen durchführen würde, deren Ergebnisse die Sicherheit während einer Aufbrauchsfrist von 12 Wochen eindeutig belegten. Insbesondere wäre die Validierung der «in-use-stability tests», die Durchführung der «in-use-stability tests» unter realen Bedingungen, die Verwendung einer Charge am Ende ihrer Haltbarkeitsdauer für die «in-use-stability-tests», die Prüfung auf ausreichende Konservierung unter realen Bedingungen sowie die Validierung der Prüfung auf ausreichende Konservierung erforderlich.

6. An dieser Beurteilung vermag auch der Umstand nichts zu ändern, dass die zu beurteilenden Präparate nach Angabe der Beschwerdeführerin in acht europäischen Ländern mit einer Aufbrauchsfrist von 12 Wochen zugelassen sind.

Gemäss Art. 13 HMG sind im Zulassungsverfahren bei Arzneimitteln, die bereits in einem andern Land mit vergleichbarer Arzneimittelkontrolle zugelassen sind, die Ergebnisse der ausländischen Prüfungen zu berücksichtigen. Nach ständiger Praxis der REKO HM sind daher ausländische Zulassungen im Rahmen des schweizerischen Zulassungsverfahrens im Sinne von Indizien zu beachten. 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. VPB 67.31 E. 9h, mit weiteren Hinweisen).

Abgesehen von der Tatsache, dass die zu beurteilenden Präparate keineswegs in allen europäischen Ländern mit einer Aufbrauchsfrist von 12 Wochen zugelassen sind, vermag ihre Zulassung in andern Ländern nicht zu belegen, dass die Sicherheit über die ganze Dauer der beantragten Aufbrauchsfrist gegeben ist. Der REKO HM ist nicht bekannt, aufgrund welcher Dokumentationen die ausländischen Zulassungen erteilt wurden, so dass nicht überprüft werden kann, ob ein den schweizerischen Zulassungskriterien entsprechender Sicherheitsnachweis in diesen Ländern hat erbracht werden können. Zudem ist zu betonen, dass im vorliegenden Verfahren neue Unterlagen beigebracht worden sind, die den ausländischen Heilmittelbehörden nicht bekannt gewesen sein können. Gerade aus den neuesten Tests ergeben sich Zweifel an einer ausreichenden mikrobiologischen Sicherheit während einer Aufbrauchsfrist von 12 Wochen (vgl. E. 5.3.3 hiervor). Die REKO HM ist daher der Auffassung, dass im Rahmen der heutigen Beurteilung der Sicherheit der Präparate die ausländischen Zulassungen nicht von entscheidender Bedeutung sind.

7. Die Beschwerdeführerin stellt sich im Weiteren auf den Standpunkt, die zu beurteilenden Präparate seien auch deshalb für eine Aufbrauchsfrist von 12 Wochen zuzulassen, weil dies zu Kostenersparnissen im Gesundheitswesen führen würde. Das Institut weist darauf hin, dass bei der Beurteilung der Aufbrauchsfrist einzig gesundheitspolizeiliche Kriterien berücksichtigt werden dürften und daher Kostenfragen unbeachtlich seien.

Der Auffassung des Instituts ist grundsätzlich beizupflichten. Das Heilmittelgesetz und die gestützt darauf erlassenen Verordnungen dienen einzig dem Gesundheitsschutz (vgl. Botschaft vom 1. März 1999 zu einem Bundesgesetz über Arzneimittel und Medizinprodukte [Botschaft HMG], BBl 1999 S. 3453 ff., Separatdruck S. 33; VPB 66.102 E. 4b). Die Auswirkung einer verlängerten Aufbrauchsfrist auf die Kosten des Gesundheitswesens sind daher im vorliegenden Verfahren ohne Belang - umso mehr, als aufgrund des ungenügenden Sicherheitsnachweises wichtige gesundheitspolizeiliche Gründe gegen die Zulassung einer Aufbrauchsfrist von 12 Wochen sprechen.

8. Zusammenfassend ist festzuhalten, dass es der Beschwerdeführerin nicht gelungen ist, die mikrobiologische Sicherheit der zu beurteilenden Präparate für eine Aufbrauchsfrist von 12 Wochen zu belegen und daher das Institut zu Recht angeordnet hat, in der Arzneimittelinformation der Präparate sei eine Aufbrauchsfrist von 4 Wochen anzugeben. Die Beschwerde ist aus diesen Gründen vollumfänglich abzuweisen.

(...)

Allgemeine Angaben >Dokumente der REKO HM