

ARBEITSGEMEINSCHAFT Medizinrecht in der ÖGARI

Verwendung von Arzneimitteln ohne Zulassung

Fragestellung:

Ist es rechtlich zulässig ein grundsätzlich in Österreich zugelassenes Arzneimittel für eine bisher noch nicht zugelassene Indikation einzusetzen, wenn die verfügbare Studienlage auf eine Gleichwertigkeit in der Indikation mit dem bisher einzigen für die Indikation zugelassenen Arzneimittel schließen lässt.

Das bisher noch nicht in der Indikation zugelassene Arzneimittel ist vom ökonomischen Aspekt deutlich günstiger, als das einzige bisher in der genannten Indikation zugelassene Arzneimittel.

Einleitung:

Die Verwendung von Arzneimitteln außerhalb ihrer Zulassung wird gängig im medizinischen Sprachgebrauch als „Off Label“ bezeichnet.

Eine Legaldefinition für den Begriff „Off-Label-Use“ existiert in der österreichischen Rechtsordnung nicht.

Die Food and Drug Administration der USA definiert den „Off-Label-Use“ als „Unapproved Use of Approved Drugs“¹. Die FDA hält fest, dass die Zulassung eines Medikaments nur dann erfolgt, wenn:

- „That FDA has conducted a careful evaluation of its benefits and risks for that use.
- The decision to use the drug is supported by strong scientific data.
- There is approved drug labeling for healthcare providers on how to use the drug safely and effectively for that use.“

Der Off-Label-Use weist somit nach der FDA Definition folgende Merkmale auf:

- „Used for a disease or medical condition that it is not approved to treat, such as when a chemotherapy is approved to treat one type of cancer, but healthcare providers use it to treat a different type of cancer.
- Given in a different way, such as when a drug is approved as a capsule, but it is given instead in an oral solution.
- Given in a different dose, such as when a drug is approved at a dose of one tablet every day, but a patient is told by their healthcare provider to take two tablets every day.“

Verbunden damit ist auch eine eindeutige Warnung der FDA, dass die FDA die Sicherheit des Medikamentes für die nicht zugelassene Anwendung nicht geprüft hat und somit nicht garantieren kann.

Rechtslage in der Europäischen Union:

Auf EU-Ebene wird der Begriff „Compassionate Use“ definiert. Im Wesentlichen ist beim „Compassionate Use“ zu entscheidend, ob ein Medikament bereits im EU-Raum prinzipiell zugelassen ist, eine Zulassung beantragt wurde oder ob das Medikament im EU-Raum noch in keinem Verfahren bewertet wurde.

¹<https://www.fda.gov/ForPatients/Other/OffLabel/default.htm> (Abfrage 29.4.2018)

Der sog. „Compassionate Use“ einer Arzneimittelspezialität im EU-Raum beruht auf Artikel 83 der EU-Verordnung 726/2004/EG und regelt ähnlich dem „Off-Label-Use“ der FDA die Anwendung grundsätzlich im EU-Raum zugelassener Arzneimittel außerhalb ihrer zugelassenen Indikation. Diese EU-Verordnung wurde 2009 im Rahmen des § 8a des Bundesgesetzes über die Herstellung und das Inverkehrbringen von Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz – AMG) in die österreichische Rechtsordnung umgesetzt.

Rechtslage in Österreich:

In Österreich regelt das Arzneimittelgesetz² (AMG) sowohl die Definition eines Arzneimittels, als auch die Herstellung und Inverkehrbringung.

Im Rahmen der Zulassung eines Arzneimittels werden sowohl der Stand der Wissenschaften, als auch die Sicherheit eines Arzneimittels geprüft, nach der Zulassung wird die Verwendung des Arzneimittels sowohl in Bezug auf Nebenwirkungen bzw. unerwünschte Arzneimittelwirkungen, als auch die Qualität der Produktion weiter monitiert. Bei Anwendung eines zugelassenen Arzneimittels im Rahmen der Indikation haftet der Hersteller für die grundsätzliche Arzneimittelsicherheit bzw. kann sich der Anwender auf diese vorab geklärte Sicherheit im Rahmen der zugelassenen Indikation verlassen und berufen.

Die Zulassung von Arzneimitteln setzt ein entsprechendes klinisches Prüfungsverfahren voraus und muss vom Hersteller betrieben werden.

Die medizinische Wissenschaft kann, aufgrund ihrer dynamischen Entwicklung und vom Hersteller nicht wahrgenommener Indikationen im Zulassungsverfahren, jedoch neue Anwendungsmöglichkeiten identifizieren. Zusätzlich muss natürlich ein nicht zugelassenes Arzneimittel vorab klinische Prüfungen durchlaufen um ausreichend Daten für das Zulassungsverfahren zu generieren, obwohl die Studienlage bereits auf die Wirksamkeit in einer neuen Indikation hinweist. Im § 8 Abs. 1 Z 1 des AMG wird diesem Umstand Rechnung getragen. Der Umstand, dass im Rahmen der rasch voranschreitenden Forschung überlegene oder neue Wirkungen eines bisher nicht zugelassenen Arzneimittels identifiziert werden, wird in der Z 2 berücksichtigt.³

Im Rahmen der Anwendung nach Z 2 ist jedoch Voraussetzung, dass ein gleichwertiger Behandlungserfolg mit einem zugelassenen Arzneimittel nicht erzielt werden kann.

Im Rahmen der Umsetzung von EU Recht wurde der Einsatz von grundsätzlich zugelassenen Arzneimittel außerhalb ihrer Zulassung geregelt. Es wird diese erweiterte Anwendung jedoch dadurch ein geschränkt, dass diese Indikationserweiterung außerhalb der Zulassung nur im Rahmen eines definierten Programmes für eine eingeschränkte Personengruppe zulässig ist.⁴

²Bundesgesetz vom 2. März 1983 über die Herstellung und das Inverkehrbringen von Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz – AMG) idgF.

³ AMG § 8. (1) Arzneispezialitäten bedürfen keiner Zulassung, wenn 1. diese zur Durchführung der nichtklinischen oder klinischen Prüfungen oder klinischen Versuche bestimmt sind, oder 2. ein zur selbständigen Berufsausübung im Inland berechtigter Arzt, Zahnarzt oder Tierarzt bescheinigt, dass die Arzneispezialität zur Abwehr einer Lebensbedrohung oder schweren gesundheitlichen Schädigung dringend benötigt wird und dieser Erfolg mit einer zugelassenen und verfügbaren Arzneispezialität nach dem Stand der Wissenschaft voraussichtlich nicht erzielt werden kann,

⁴ AMG § 8a. (1) Arzneispezialitäten, die die Voraussetzungen nach Artikel 3 Abs. 1 oder 2 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 erfüllen, bedürfen keiner Zulassung, wenn das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen unter den in Artikel 83 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 genannten Voraussetzungen eine Genehmigung für deren Inverkehrbringen im Rahmen eines „Compassionate use Programms“ erteilt hat. Das Programm ist für eine definierte Gruppe von Patienten festzulegen, die an einer zur Invalidität führenden chronischen oder schweren Erkrankung leiden oder deren Erkrankung lebensbedrohend ist und die mit einer zugelassenen und verfügbaren Arzneispezialität nicht zufriedenstellend behandelt werden können. ...

Dem AMG und den Vorgaben der Europäischen Union kann keine Bestimmung entnommen werden, die andere Gründe, als die Abwehr einer Lebensbedrohung oder schwerer gesundheitlicher Schädigungen (§ 8 AMG) bzw. einer zur Invalidität führenden chronischen oder schweren Erkrankung leiden, berücksichtigt. Insbesondere werden ökonomische Gründe im Arzneimittelgesetz nicht berücksichtigt.

Kostenaspekt:

Zu prüfen wäre, ob der Kostenaspekt aus andern Rechtsnormen als dem Arzneimittelgesetz ableitbar ist.

In der Richtlinie Richtlinien über die ökonomische Verschreibeweise von Heilmitteln und Heilbehelfen (RöV 2005) des Hauptverbandes der Sozialversicherungsträger vom Jänner 2005, die gemäß den Vorgaben des § 31 Allgemeines Sozialversicherungsgesetz (ASVG) in Verbindung mit § 350 ASVG zu erstellen ist, wird im § 2 auf die ökonomische und wirtschaftlich günstige Verschreibung von Arzneimitteln dezidiert hingewiesen.⁵ Aus dieser Forderung des Hauptverbandes der Sozialversicherungsträger könnte man zum Schluß kommen, dass es nicht auf die Zulassung ankommt sondern sehr wohl auf die Kosten eines Arzneimittels Bedacht genommen werden muss.

Dieser Ansicht wird jedoch bereits im § 6 der Richtlinie entgegengetreten, wo als Voraussetzung für die Genehmigung eines Arzneimittels die Zulassung gefordert wird und nur dann ein nicht zugelassenes Arzneimittel zu genehmigen ist, wenn der Erfolg mit den zur Verfügung stehenden zugelassenen Arzneimitteln nicht zu erwarten ist. D.h. steht ein zugelassenes, jedoch teureres Arzneimittel zur Verfügung ist dieses zu genehmigen.⁶

⁵ § 2. (1) Die Verschreibung von Heilmitteln oder Heilbehelfen durch den behandelnden Arzt ist zweckmäßig und wirtschaftlich, wenn die Verschreibung geeignet ist, den größtmöglichen therapeutischen Nutzen zu erzielen und die Behandlungskosten im Verhältnis zum Erfolg und zur Dauer der Behandlung möglichst gering zu halten. (2) Bei der Beurteilung der Zweckmäßigkeit und Wirtschaftlichkeit ist insbesondere darauf Bedacht zu nehmen, 1. ob von mehreren therapeutisch geeigneten Heilmitteln (Heilbehelfen) das ökonomisch günstigste Heilmittel (der ökonomisch günstigste Heilbehelf) gewählt wurde, d.h. von mehreren im Preis gleichen Mitteln das geeignetste, von mehreren gleich geeigneten Mitteln jenes, das die geringsten Kosten verursacht; 2. ob im Einzelfall mit Rücksicht auf die in Z 1 geregelten Kriterien statt der Verschreibung eines im Roten Bereich des Erstattungskodex angeführten Heilmittels die Verschreibung eines Heilmittels aus dem Gelben oder grünen Bereich bzw. statt der Verschreibung eines im Gelben Bereich angeführten Heilmittels die Verschreibung eines Heilmittels aus dem Grünen Bereich zweckmäßiger und wirtschaftlicher wäre; 3. ob im Einzelfall die Verschreibung einer kleineren Menge eines Heilmittels im Hinblick auf die Art und Dauer der Erkrankung (etwa die Verschreibung einer Kleinpackung zur Anbehandlung oder Erprobung eines Heilmittels zur Behandlung einer chronischen Krankheit) zweckmäßiger und wirtschaftlicher wäre; 4. ob bei einer chronischen Krankheit die Verschreibung einer größeren Menge, die die medikamentöse Versorgung für die Dauer eines Monats sichern soll, zweckmäßiger und wirtschaftlicher wäre als die wiederholte Verschreibung von kleinen Mengen; 5. ob im Einzelfall eine Wiederholung der Verschreibung aufgrund der Art und Menge der vom Patienten bereits verbrauchten Mittel erforderlich ist und ob die verbrauchte Menge mit der vorgesehenen Anwendungszeit übereinstimmt; 6. ob gegebenenfalls statt der Verschreibung von Heilmitteln überhaupt andere, z. B. hygienische, physikalische, diätetische oder psychotherapeutische Maßnahmen zweckmäßiger und wirtschaftlicher wären. (3) Verschreibungen von Heilmitteln und Heilbehelfen, für welche der Krankenversicherungsträger nach den Bestimmungen dieser Richtlinien die Kosten ohne ärztliche Bewilligung des chef- oder kontrollärztlichen Dienstes zu übernehmen hat, sind vorerst grundsätzlich als zweckmäßig und wirtschaftlich zu betrachten. Dies gilt nicht, wenn vom Krankenversicherungsträger im Wege der nachprüfenden Kontrolle (§ 18) festgestellt wird, dass der behandelnde Arzt bei der Verschreibung die Grundsätze der Zweckmäßigkeit und Wirtschaftlichkeit nicht beachtet hat.

⁶§ 6. (1) Voraussetzung für die Erteilung einer ärztlichen Bewilligung des chef- oder kontrollärztlichen Dienstes für die Verschreibung eines Heilmittels ist grundsätzlich das Vorliegen einer Zulassung in Österreich sowie dessen Anführung im Erstattungskodex des Hauptverbandes. Die Bewilligung ist entgegen Satz 1 in folgenden Fällen möglich: 1. Bei Verschreibung eines in Österreich nicht zugelassenen Heilmittels: Wenn eine zumutbare, erfolversprechende Behandlung nach wissenschaftlich anerkannten Regeln der ärztlichen Kunst mit in

Somit ist auch dem ASVG und den aufgrund dieses Gesetzes erlassenen Richtlinien keine Grundlage zu entnehmen, die es gestatten würde ein nicht zugelassenes, jedoch deutlich kostengünstigeres, Arzneimittel verschreiben bzw. anwenden zu können. Es wird im Gegenteil deutlich normiert, dass die medizinische Überlegenheit eines Arzneimittels wissenschaftlich eindeutig erwiesen sein muss.

Krankenanstaltenrecht:

Das Krankenanstaltenrecht ist aufgrund der in der im Bundes-Verfassungsgesetz (B-VG) festgelegten Kompetenzverteilung Landessache, jedoch hat der Bund aufgrund der ihm im Art. 12 Abs. 1 Z 2 des B-VG zugewiesenen Kompetenz grundsätzliche Bestimmungen über Krankenanstalten erlassen (KAKuG).⁷

Grundsätzlich wird die gemäß § 19a KAKuG einzurichtende Arzneimittelkommission im § 19 Abs. 4 Z 3 aufgefordert bei der Auswahl von Arzneimitteln bei mehreren therapeutisch gleichwertigen Arzneimitteln das ökonomisch günstigste auszuwählen. Das KAKuG kann jedoch nur im Zusammenhang mit dem AMG interpretiert werden. Somit ist von einer Gleichwertigkeit von Arzneimitteln nur dann auszugehen, wenn sie sich im Rahmen des Zulassungsverfahrens in einem vergleichbaren Stadium befinden. Da das KAKuG nicht das AMG derogiert und somit auch nicht beabsichtigt ist über das KAKuG die Zulassungsverfahren zu umgehen, kann ein Arzneimittel nur dann als gleichwertig zu einem zugelassenen Arzneimittel angesehen werden, wenn es ebenfalls die entsprechende Zulassung besitzt.

Somit decken auch die Bestimmungen des KAKuG nur dann die Verwendung eines Arzneimittels außerhalb der Zulassung, wenn kein gleichwertiges zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht bzw. wenn die zum Zeitpunkt der Anwendung vorhandene Studienlage darauf hinweist, dass das nicht zugelassene Medikament gegenüber dem zugelassenen Arzneimittel ein überlegenes Wirkungsspektrum aufweist.

Sollte jedoch die rezente Studienlage signifikante Hinweise auf ein überlegenes Wirkspektrum zeigen, dann ist der behandelnde Arzt im Rahmen der Aufklärung des Patienten verpflichtet diesen auf die neuen Möglichkeiten hinzuweisen und eine entsprechende Anwendung des Arzneimittels außerhalb der Zulassung mit einer entsprechenden Risikoaufklärung anzubieten.⁸

Magistrale Zubereitung:

Im §2 Abs. 11a wird die sog. magistrale Zubereitung von Arzneimitteln in einer Apotheke nach ärztlicher/zahnärztlicher Verschreibung für einen bestimmten Patienten normiert.

Magistrale Zubereitungen sind Einzelanfertigungen für die höchstpersönlichen und individuellen Bedürfnisse von Patienten.⁹

Die magistrale Zubereitung von Arzneimitteln wird im Wesentlichen durch eine individuelle Bedürfnis- und Versorgungslage gerechtfertigt.

Österreich zugelassenen Heilmitteln nicht zur Verfügung steht oder erfolglos blieb und a) die Behandlung mit dem nicht zugelassenen Heilmittel erfolgreich war.oder b) von der Behandlung nach den Ergebnissen einer für die Bildung eines Erfahrungssatzes ausreichenden Zahl von Fällen ein Erfolg erwartet werden konnte. 2. Bei Verschreibung eines nicht im Erstattungskodex angeführten Heilmittels: Wenn die Behandlung aus zwingenden therapeutischen Gründen notwendig ist und deshalb eine Arzneispezialität aus dem Erstattungskodex zur Krankenbehandlung überhaupt nicht zur Verfügung steht.

⁷ Bundesgesetz über Krankenanstalten und Kuranstalten (KAKuG)

⁸ Vgl. *Thöni, Stühlinger, Staudinger*, Rechtliche Rahmenbedingungen zum Off-Label-Use in Österreich, RdM 04, 2008, S. 109- 114.

⁹ Vgl. *Liebenwein*, Magistrale Zubereitungen, Spannungsverhältnis zwischen individuellem Patientenservice und fehlender Zulassungspflicht, RdM Ö&G, 2015, 03, S. 1-3.

Die magistrale Zubereitung unterliegt einem deutlich niedrigeren gesetzlichen Schutzstandard und keiner Zulassungspflicht. Aufgrund der fehlenden Zulassungspflicht existieren in der Regel auch keine Validitäts- und Evidenzbelege für die Indikationen oder die Nebenwirkungen der Arzneizubereitungen. Zusätzlich unterliegen die Zubereitungen auch nicht den strengeren Herstellungs- und Qualitätsvorschriften der Arzneimittelbetriebsordnung 2009 (AMBO) sondern nur den im § 5 Arzneibuchgesetz 2012 (ABG) genannten Qualitäts- und Identitätsprüfungen. Magistrale Arzneimittel sind jedoch gemäß dem Stand der medizinischen Wissenschaften und den Vorschriften des Arzneibuches herzustellen.¹⁰

Da die magistrale Zubereitung von Arzneimitteln nur durch den individuellen Bedarf eines bestimmten Patienten gerechtfertigt werden kann ist der generelle Ersatz von zugelassenen Arzneimitteln durch magistrale Zubereitungen aus ökonomischen Gründen durch die derzeit geltende Rechtslage nicht gedeckt.

Höchstgerichtliche Rechtsprechung:

Der Oberste Gerichtshof (OGH) hat in mehreren Entscheidungen den Rechtssatz verfestigt: „Die Zweckmäßigkeit einer Krankenbehandlung darf nicht allein nach ökonomischen Gesichtspunkten beurteilt werden. Vielmehr ist auch das Ausmaß der Betroffenheit des Patienten im Einzelfall zu berücksichtigen. Bei im wesentlichen wirkungsgleichen diagnostischen oder therapeutischen Verfahren ist jedoch das billigere zu wählen.“¹¹

Als gleichwertig ist ein Medikament dann zu werten, wenn es für die notwendige Indikation zugelassen ist. Nur im Vergleich der zugelassenen Arzneimittel ist das ökonomisch günstigste Arzneimittel auszuwählen.¹²

Methodenfreiheit des Arztes:

Die Methodenfreiheit des Arztes leitet sich aus dem § 2 Abs. 2 des Ärztegesetzes (ÄrzteG) ab, welches den Arzt in seiner Berufsausübung nur an medizinisch-wissenschaftliche Erkenntnisse bindet, ohne diese weiter zu definieren.¹³ Dies erlaubt im Einzelfall auch Methoden, die sich aus alternativmedizinischen Erkenntnissen ableiten bzw. Methoden, die nicht der der wissenschaftlichen Mehrheitsmeinung entsprechen. Es muss aber ein rationales Mindestmaß an wissenschaftlichen Erkenntnissen vorliegen.

Der deutsche Bundesgerichtshof hat bei ähnlich gelagerter deutscher Rechtslage in mehreren Urteilen Grundsätze der Beurteilung der ärztlichen Methodenfreiheit erarbeitet:¹⁴

1. Die Entscheidung des Arztes für die Wahl einer nicht allgemein anerkannten Therapieform setzt eine sorgfältige und gewissenhafte medizinische Abwägung von Vor- und Nachteilen im konkreten Einzelfall unter Berücksichtigung des Patientenwohls voraus.
2. Bei dieser Abwägung dürfen auch die Untersuchungs- und Behandlungsmöglichkeiten der Schulmedizin nicht aus dem Blick verloren werden.

¹⁰ § 20 Abs. 4 ABO

¹¹ OGH RS 0083816

¹² Vgl. *Liebenwein* aaO.

¹³ ÄrzteG 1998 idGF. § 2 (1) Der Arzt ist zur Ausübung der Medizin berufen.

(2) Die Ausübung des ärztlichen Berufes umfaßt jede auf medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnissen begründete Tätigkeit, die unmittelbar am Menschen oder mittelbar für den Menschen ausgeführt wird, insbesondere....

¹⁴ BGH: 13.06.2006, Az. VI ZR 323/04, 27.03.2007, Az. VI ZR 55/05, 22.05.2007, Az. VI ZR 35/06, Az. VI ZR 203/16

3. Je schwerer und radikaler der ärztliche Heileingriff ist, desto höher sind die Anforderungen an die medizinische Vertretbarkeit der gewählten Behandlungsmethode.

Somit stellt sich die Frage, ob aufgrund der Methodenfreiheit die Anwendung eines Arzneimittels außerhalb der Zulassung möglich ist.

Dies kann im Einzelfall grundsätzlich befürwortet werden, wenn der Patient über den Umstand der fehlenden Zulassung, die Gründe der Anwendung und die damit verbundenen Risiken eingehend aufgeklärt wurde und ausdrücklich der Anwendung des Arzneimittels zugestimmt hat. Dies schließt aber aus, dass über den Umstand des Preises Druck auf den Patienten ausgeübt werden kann. Insbesondere darf das Bestehen von Patienten auf die gesetzeskonforme und indikationsgerechte Anwendung eines zugelassenen Arzneimittels nicht zur Behandlungsverweigerung in öffentlichen Krankenanstalten führen.

Somit kann auch aus dem Umstand der Methodenfreiheit nicht die generelle Möglichkeit der Anwendung nicht zugelassener aber ökonomisch günstigerer Arzneimittel bei völlig gleichwertiger Wirksamkeit abgeleitet werden.

Zusammenfassung:

Die Zulassung eines Arzneimittels ist ein wesentlicher qualitätssichernder Faktor in der medizinischen Anwendung und grundsätzlich für jedes zur Anwendung kommende Arzneimittel (mit Ausnahme von magistraler Rezepturen) vorgeschrieben.

Die Rechtslage trägt jedoch dem Faktor Rechnung, dass die medizinische Wissenschaft einem Zulassungsverfahren deutlich voraus sein kann und bereits Anwendungen und Indikationen erarbeitet hat, die in der Zulassung des Arzneimittels noch nicht abgebildet sind. Sollte für eine wissenschaftlich erkannte Indikation kein zugelassenes gleichwertiges Arzneimittel vorhanden sein ist nach derzeit geltender Rechtslage die individuelle Anwendung eines nicht zugelassenen Arzneimittels gerechtfertigt. Selbiges gilt, wenn für ein nicht zugelassenes Arzneimittel die rezente Studienlage signifikante Hinweise auf ein überlegenes Wirkungsspektrum im Vergleich mit zugelassenen Arzneimitteln identifiziert hat.

Nicht gerechtfertigt ist die generelle Anwendung eines für die Indikation nicht zugelassenen Arzneimittels aus rein ökonomischen Gründen, da damit der Sinn der Zulassung (Prüfung der Qualität, Wirkung und Sicherheit) sofort unterlaufen werden könnte.

Die Anwendung eines bereits für andere Indikationen zugelassenen Arzneimittels für eine bestimmte Patientengruppe, „Compassionate Use“, kann ebenfalls nur dann gerechtfertigt werden, wenn keine gleichwertige zugelassene Alternative zur Verfügung steht.