

Stand 13.04 2010

Entwurf

einer Verordnung über das Inverkehrbringen von Arzneimitteln ohne Genehmigung oder Zulassung in Härtefällen

A. Problem und Ziel

Das europäische und das deutsche Recht gewährleisten die Arzneimittel- und Patientensicherheit insbesondere durch das Genehmigungs- oder Zulassungsverfahren, an dessen Ende die Entscheidung über die zentrale Genehmigung für das Inverkehrbringen nach der Richtlinie 2001/83/EG in Verbindung mit der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur (ABl. L 136 vom 30.4.2004, S. 1) oder die nationale Zulassung nach § 21 Arzneimittelgesetz (AMG) steht. Vor oder während eines Genehmigungs- oder Zulassungsverfahrens können nicht genehmigte oder zugelassene Arzneimittel in klinischen Prüfungen zur Anwendung kommen. Hierfür gelten strenge Sicherheitsanforderungen, die insbesondere durch die Genehmigung der klinischen Prüfung durch die zuständige Bundesoberbehörde und die zustimmende Bewertung der zuständigen Ethikkommission einer Kontrolle unterliegen. Außerhalb klinischer Prüfungen ist das Inverkehrbringen nicht genehmigter oder zugelassener Arzneimittel grundsätzlich nicht erlaubt. Das europäische Recht hat Ausnahmen von der Genehmigungspflicht für das Inverkehrbringen in besonderen Fällen geregelt. Nach Artikel 83 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 können Arzneimittel, die der Genehmigungspflicht unterliegen, ohne Genehmigung für einen „compassionate use“ zur Verfügung gestellt werden. „Compassionate use“ im Sinne der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 bedeutet, dass ein genehmigungspflichtiges Arzneimittel aus humanitären Erwägungen einer Gruppe von Patientinnen und Patienten nach Maßgabe eines vom Unternehmer aufgestellten Härtefallprogramms zur Verfügung gestellt wird. Der deutsche Gesetzgeber hat in § 21 Absatz 2 Nummer 6 AMG die entsprechende nationale Regelung für zulassungspflichtige Arzneimittel geschaffen.

Ziel dieser Härtefallprogramme ist es, den Zugang für Schwerstkranke zu neuen Arzneimittelbehandlungen, die sich noch in der Entwicklung befinden, zu verbessern. Für diese Patientinnen und Patienten ist es von besonderem Interesse, die rasche Bereitstellung eines nicht zugelassenen Arzneimittels für eine medizinisch indizierte Therapie zu erleichtern, wenn eine therapeutische Alternative zur Behandlung einer zu einer schweren Behinderung füh-

renden oder einer lebensbedrohenden Erkrankung nicht zur Verfügung steht. Aber auch Fälle, in denen eine Arzneimitteltherapie erfolglos oder aus sonstigen medizinischen Gründen nicht durchführbar war, können Anlass für die Teilnahme an einem Härtefallprogramm sein. Dies verdeutlicht, dass ein Härtefallprogramm nur als eine der letzten Therapiemöglichkeiten in Frage kommt. Härtefallprogramme müssen Ultima Ratio bleiben und dürfen nicht dazu führen, dass Arzneimittel vor Abschluss eines Genehmigungs- oder Zulassungsverfahrens regelhaft angewendet werden. Die Voraussetzungen, unter denen ein Härtefallprogramm initiiert werden kann, sind daher restriktiv zu handhaben. Im Rahmen eines Härtefallprogramms eingesetzte genehmigungs- oder zulassungspflichtige Arzneimittel müssen der Behandlung einer zu einer schweren Behinderung führenden oder lebensbedrohenden Erkrankung dienen. Es darf kein genehmigtes oder zugelassenes Arzneimittel für eine zufriedenstellende Behandlung zur Verfügung stehen. Für das zur Behandlung vorgesehene Arzneimittel müssen ausreichende Hinweise für die Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels vorliegen. Ferner muss ein Antrag auf Genehmigung oder Zulassung gestellt sein oder eine genehmigte klinische Prüfung durchgeführt werden.

Der Gesetzgeber hat dem Bundesministerium für Gesundheit den Auftrag gegeben, Regelungen zum Verfahren bei Härtefallprogrammen im Wege einer Verordnung zu erlassen. Diese Verordnung soll nach § 80 Satz 1 Nummer 3a AMG das Verfahren bei der zuständigen Bundesoberbehörde und den beteiligten Personen im Falle des Inverkehrbringens in Härtefällen nach § 21 Absatz 2 Nummer 6 AMG in Verbindung mit Artikel 83 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 regeln. Eine Verordnung nach § 80 AMG ist notwendig, um die Rechtsicherheit und die Arzneimittelsicherheit bei der Durchführung von Härtefallprogrammen zu erhöhen.

B. Lösung

Erlass dieser Verordnung.

C. Alternativen

Keine

D. Finanzielle Auswirkungen auf die öffentlichen Haushalte

1. Haushaltsausgaben ohne Vollzugaufwand

Bund, Länder und Gemeinden werden durch die Verordnung nicht mit Kosten belastet. Die Verordnung regelt das Verfahren für die nach § 21 Absatz 2 Nummer 6 AMG in Härtefällen ohne Genehmigung oder Zulassung verkehrsfähigen Arzneimittel.

2. Vollzugaufwand

Der zu erwartende Vollzugaufwand für die obersten Bundesbehörden ist geringer als bei einem Antrag auf Genehmigung einer klinischen Prüfung, da es sich um ein Anzeigeverfahren handelt. Eine besondere Überwachungsfunktion kommt den Landesbehörden im Rahmen eines Härtefallprogramms nicht zu. Den Gemeinden entstehen keine Kosten.

E. Sonstige Kosten

Der Wirtschaft, insbesondere kleinen und mittelständischen Unternehmen, entstehen im Zusammenhang mit dem Anzeigeverfahren geringe zusätzliche Kosten. Das Anzeigeverfahren selbst ist kostenfrei, sodass sich die Kosten allein aus der Erarbeitung der Anzeige ergeben. Auswirkungen auf das allgemeine Preisniveau, insbesondere auf das Verbraucherpreisniveau, sind nicht zu erwarten.

[...]

F. Bürokratiekosten

Es werden Informationspflichten für

a) Unternehmen eingeführt

Anzahl:	3
betroffene Unternehmen:	ca. 20
Häufigkeit/Periodizität:	5 p.a.
erwartete Mehrkosten:	€ 7000 p.a.

b) BürgerInnen und Bürger eingeführt/vereinfacht/abgeschafft.

Anzahl:	keine
---------	-------

c) die Verwaltung eingeführt.

Anzahl:	4
betroffene Kreise:	2 Bundesoberbehörden
Häufigkeit/Periodizität:	5 p.a.
erwartete Mehrkosten:	

Entwurf für eine

ENTWURF

Verordnung über das Inverkehrbringen von Arzneimitteln ohne Genehmigung oder Zulassung in Härtefällen

(Arzneimittel-Härtefall-Verordnung – AMHV)

Vom [Datum der Ausfertigung]

Auf Grund des § 80 Satz 1 Nummer 3a in Verbindung mit Satz 3 und 4 und mit § 83 des Arzneimittelgesetzes in der Fassung vom 28. September 2009 (BGBl. I S. 3172), verordnet das Bundesministerium für Gesundheit:

§ 1

Anwendungsbereich

Diese Verordnung regelt das Verfahren für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln ohne Genehmigung oder Zulassung in Härtefällen unter den in § 21 Absatz 2 Nummer 6 des Arzneimittelgesetzes in Verbindung mit Artikel 83 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur (ABl. L 136 vom 30.4.2004, S. 1) genannten Voraussetzungen. Die Verordnung findet Anwendung auf zur Anwendung im oder am Menschen bestimmte Fertigarzneimittel, die weder im Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes noch in einem anderen Mitgliedstaat der Europäischen Union oder einem anderen Vertragsstaat des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum genehmigt oder zugelassen sind, aber der Genehmigungspflicht nach Artikel 3 Absatz 1 und Absatz 2 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 oder der Zulassungspflicht nach § 21 des Arzneimittelgesetzes unterliegen.

§ 2

Begriffsbestimmungen

(1) Ein Härtefallprogramm ist ein „compassionate-use“-Programm nach der Verordnung (EG) Nr. 726/2004. Ein Härtefallprogramm definiert den Rechtsrahmen für das Inverkehrbringen von genehmigungspflichtigen oder zulassungspflichtigen Arzneimitteln ohne Genehmigung oder Zulassung in Härtefällen für eine bestimmte Patientengruppe.

(2) Ein Härtefall im Sinne dieser Verordnung liegt vor, wenn eine Gruppe von Patientinnen oder Patienten, die an einer zu einer schweren Behinderung führenden Erkrankung leiden oder deren Krankheit lebensbedrohend ist, weder mit einem im Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes noch mit einem in einem anderen Mitgliedstaat der Europäischen Union oder einem anderen Vertragsstaat des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum genehmigten oder zugelassenen Arzneimittel zufrieden stellend behandelt werden kann.

§ 3

Anzeige des Härtefallprogramms

(1) Eine Person, die die Verantwortung für die Veranlassung, die Organisation und Finanzierung eines Härtefallprogramms übernimmt (verantwortliche Person), hat das Här-

tefallprogramm der zuständigen Bundesoberbehörde anzuzeigen. Hat die verantwortliche Person ihren Sitz nicht in einem Mitgliedstaat der Europäischen Union oder in einem anderen Vertragsstaat des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum, so benennt sie einen Vertreter mit Sitz in der Europäischen Union oder in einem anderen Vertragsstaat des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum.

(2) Der Anzeige müssen folgende Angaben und Unterlagen beigefügt werden:

1. Name oder Firma und Anschrift der verantwortlichen Person und sofern vorhanden, des in der Europäischen Union oder in einem anderen Vertragsstaat des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum niedergelassenen Vertreters,
2. Bezeichnung des Arzneimittels und der Wirkstoffe nach Art und Menge, sonstiger Bestandteile nach der Art, sowie Darreichungsform, Art der Anwendung, Dosierung und Behandlungsschema,
3. Beschreibung der zu einer schweren Behinderung führenden oder lebensbedrohenden Erkrankung, an der die Patientinnen und Patienten leiden, und für die das Arzneimittel bestimmt ist,
4. Kriterien für die Auswahl der Patientinnen und Patienten und Angabe der voraussichtlichen Patientenanzahl,
5. Begründung, dass diese Patientengruppe nicht zufrieden stellend mit einem in der Europäischen Union oder einem anderen Vertragsstaat des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum genehmigten oder zugelassenen Arzneimittel behandelt werden kann,
6. Begründung, dass eine Einbeziehung der Patientengruppe in eine laufende klinische Prüfung nicht möglich ist
7. Nachweise, dass das Arzneimittel die nach den anerkannten pharmazeutischen Regeln angemessene Qualität aufweist sowie eine Bestätigung der sachkundigen Person nach § 14 Arzneimittelgesetz, dass das Arzneimittel nach den Grundsätzen und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel hergestellt ist,
8. Belege und Begründung für die Annahme, dass das Arzneimittel sicher und wirksam bei der vorgesehenen Anwendung ist, in der Regel durch Vorlage der Ergebnisse konfirmatorischer klinischer Prüfungen,
9. nähere Angaben zur genehmigten klinischen Prüfung des Arzneimittels in dem vorgesehenen Anwendungsgebiet mit Angabe der EudraCT-Nummer oder, soweit zutreffend, nähere Angaben über den Genehmigungs- oder Zulassungsantrag der für das Arzneimittel in dem vorgesehenen Anwendungsgebiet im Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes oder in einem Mitgliedstaat der Europäischen Union oder in einem anderen Vertragsstaat des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum oder der Europäischen Arzneimittel-Agentur gestellt worden ist,
10. bei Arzneimitteln, die aus einem gentechnisch veränderten Organismus oder aus einer Kombination von gentechnisch veränderten Organismen bestehen oder solche enthalten, Unterlagen gemäß Anhang II und III der Richtlinie 2001/18/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. März 2001 über die absichtliche Freisetzung genetisch veränderter Organismen in die Umwelt und zur Aufhebung der Richtlinie 90/220/EWG des Rates (ABl. L 106 vom 17.4. 2001, S. 1),
11. Begründung für eine Behandlung mit einem Arzneimittel, für das ein Antrag auf Genehmigung oder Zulassung des Arzneimittels oder Genehmigung einer klinischen

Prüfung unter Nebenbestimmungen erteilt, versagt, zurückgenommen, widerrufen oder ruhend gestellt worden ist unter Angabe der Entscheidungsgründe,

12. der im Antrag auf Zulassung oder Genehmigung vorgesehene Entwurf der Zusammenfassung der Produktmerkmale des Arzneimittels oder die in der klinischen Prüfung der Prüferin oder dem Prüfer zur Verfügung gestellte aktuelle Prüferinformation,
13. Informationen und Unterlagen, die die Patientinnen und Patienten erhalten, in deutscher Sprache sowie eine Darstellung des Verfahrens der Einwilligung nach Aufklärung durch eine teilnehmende Ärztin oder einen teilnehmenden Arzt,
14. Anforderungen an die ärztlichen Einrichtungen und an die Qualifikation der teilnehmenden Ärztinnen und Ärzte,
15. Beschreibung der vorgesehenen Maßnahmen zur Gewährleistung einer sicheren Aufbewahrung sowie Anwendung und des Verbleibs der zur Verfügung gestellten Arzneimittel,
16. Angaben zu bereits laufenden Härtefallprogrammen in Mitgliedstaaten der Europäischen Union oder anderen Vertragsstaaten des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum und, soweit vorhanden, Vorlage des Gutachtens des Ausschusses für Humanarzneimittel nach Artikel 83 Absatz 4 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004,
17. Einverständniserklärung zur Weitergabe der Information an die Öffentlichkeit über die Grundzüge des angezeigten Härtefallprogramms.

(3) Die Anzeige und die erforderlichen Unterlagen nach Absatz 2 sind in schriftlicher und elektronischer Form und können in deutscher oder englischer Sprache mit Ausnahme der Unterlagen nach Absatz 2 Nummer 13 eingereicht werden.

(4) Die zuständige Bundesoberbehörde gibt Hinweise zur Einreichung der Angaben und Unterlagen auf ihrer Website bekannt.

§ 4

Beginn und Dauer des Härtefallprogramms

(1) Die zuständige Bundesoberbehörde bestätigt der verantwortlichen Person innerhalb von zwei Wochen den Eingang der ordnungsgemäßen Anzeige unter Angabe des Eingangsdatums (bestätigte Anzeige) oder fordert sie auf, die von ihr benannten Formmängel zu beheben, wenn Unterlagen zur Anzeige fehlen oder die Anzeige aus sonstigen Gründen nicht ordnungsgemäß ist. Die zuständige Bundesoberbehörde bestätigt der verantwortlichen Person innerhalb von zwei Wochen nach Eingang und Prüfung der nachgereichten Unterlagen, sofern zutreffend, den Eingang der ordnungsgemäßen Anzeige (bestätigte Anzeige).

(2) Mit der Durchführung des Härtefallprogramms kann mit Zugang der bestätigten Anzeige begonnen werden, es sei denn, die Bundesoberbehörde hat der Durchführung widersprochen. Die Bundesoberbehörde kann widersprechen, wenn die Voraussetzungen für die Durchführung des Härtefallprogramms nicht vorliegen oder Anhaltspunkte dafür vorliegen, dass die gemachten Angaben unrichtig sind oder dass die sichere Anwendung des Arzneimittels nicht gewährleistet ist. Die Bundesoberbehörde kann auch nachträglich widersprechen, wenn die in Satz 2 genannten Gründe nachträglich eintreten. Hat die Bundesoberbehörde widersprochen, darf das Härtefallprogramm nicht begonnen oder weitergeführt werden.

(3) Bei Arzneimitteln, die aus einem gentechnisch veränderten Organismus oder aus einer Kombination von gentechnisch veränderten Organismen bestehen oder solche enthalten, umfasst die Genehmigung der klinischen Prüfung durch die zuständige Bundesoberbehörde die Genehmigung der Freisetzung dieser gentechnisch veränderten Organismen auch im Rahmen des Härtefallprogramms, soweit keine Änderungen gegenüber der genehmigten klinischen Prüfung vorgenommen werden, die geeignet sind, die Risikobewertung für die Gesundheit Dritter und die Umwelt zu verändern. Änderungen, die geeignet sind, die Risikobewertung für die Gesundheit Dritter und die Umwelt zu verändern, sind von der zuständigen Bundesoberbehörde im Benehmen mit dem Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit innerhalb einer angemessenen Frist zu genehmigen. Abweichend von Absatz 2 darf ein Härtefallprogramm mit Arzneimitteln für die eine Risikobewertung nach Satz 2 erforderlich ist, erst mit Zugang der hierfür erforderlichen Genehmigung begonnen werden.

(4) Bezieht sich die Anzeige auf ein Arzneimittel für neuartige Therapien oder ist es bisher von der zuständigen Bundesoberbehörde in einem Genehmigungsverfahren noch nicht abschließend bewertet worden, gilt abweichend von Absatz 1 eine angemessene Frist.

(5) Das Härtefallprogramm endet mit der Genehmigung oder Zulassung des Arzneimittels, spätestens jedoch ein Jahr nach Zugang der bestätigten Anzeige oder der nach Absatz 3 erforderlichen Genehmigung. Eine wiederholte Anzeige ist zulässig.

(6) Der pharmazeutische Unternehmer gewährleistet, dass nach der Genehmigung oder der Zulassung des Arzneimittels den Patientinnen und Patienten, die am Härtefallprogramm teilgenommen haben, das Arzneimittel bis zur tatsächlichen Verfügbarkeit auf dem Markt zur Verfügung gestellt wird.

§ 5

Mitteilungspflichten und Verantwortungsbereich der verantwortlichen Person

(1) Die verantwortliche Person nach § 3 Absatz 1 hat

1. die ordnungsgemäße Umsetzung des Härtefallprogramms sowie dessen Überwachung sicherzustellen,
2. jeden ihr von den teilnehmenden Ärztinnen und Ärzten mitgeteilten oder ihr auf anderem Weg zur Kenntnis gebrachten Verdachtsfall einer schwerwiegenden Nebenwirkung zu dokumentieren und der zuständigen Bundesoberbehörde unverzüglich, spätestens jedoch innerhalb von 15 Tagen nach Bekanntwerden, elektronisch mitzuteilen,
3. jede Änderung der Angaben nach § 3 unter Beifügung entsprechender Unterlagen der zuständigen Bundesoberbehörde unverzüglich anzuzeigen,
4. nach Abschluss des Härtefallprogramms einen Sicherheitsbericht der zuständigen Bundesoberbehörde vorzulegen, der insbesondere alle schwerwiegenden Nebenwirkungen und alle nicht schwerwiegenden unerwarteten Nebenwirkungen erfasst und bewertet,
5. neue Gutachten nach Artikel 83 Absatz 4 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 und Erkenntnisse aus anderen Härtefallprogrammen, die in einem anderen Mitgliedstaat der Europäischen Union oder in einem anderen Vertragsstaat des Abkommens über den

Europäischen Wirtschaftsraum durchgeführt werden, der zuständigen Bundesoberbehörde vorzulegen oder mitzuteilen.

(2) Änderungen, die sich auf das Anwendungsgebiet, die Stärke und die Darreichungsform des Arzneimittels im Rahmen des Härtefallprogramms beziehen sowie Änderungen, die geeignet sind, sich auf die Sicherheit der Patientinnen und Patienten auszuwirken, dürfen erst mit Zugang einer erneuten bestätigten Anzeige nach § 4 vollzogen werden.

(3) Die verantwortliche Person hat sicherzustellen, dass alle Bedingungen und Einschränkungen hinsichtlich der sicheren und wirksamen Anwendung des Arzneimittels erfüllt werden und die hierfür erforderlichen Informationen den beteiligten Personen gegeben werden. Sie hat insbesondere Sorge dafür zu tragen, dass im Zusammenhang mit dem Arzneimittel ein Hinweis erfolgt, dass das Arzneimittel ohne Zulassung im Rahmen eines Härtefallprogramms zur Verfügung gestellt wird. Sie muss sicherstellen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Kontaktperson jederzeit telefonisch erreichbar ist, die im Notfall in deutscher Sprache Auskünfte erteilen kann. Ferner muss sie sicherstellen, dass die wesentlichen Unterlagen des Härtefallprogramms nach der Beendigung oder dem Abbruch des Härtefallprogramms mindestens zehn Jahre aufbewahrt werden. Andere Vorschriften zur Aufbewahrung von medizinischen Unterlagen bleiben unberührt. Die verantwortliche Person hat Sorge zu tragen, dass Arzneimittelrisiken unverzüglich der zuständigen Bundesoberbehörde mitgeteilt werden. Sie hat die zur Risikoabwehr erforderlichen Maßnahmen unverzüglich zu ergreifen.

§ 6

Informationspflichten der zuständigen Bundesoberbehörde

(1) Bei Arzneimitteln, die aus einem gentechnisch veränderten Organismus oder aus einer Kombination von gentechnisch veränderten Organismen bestehen oder solche enthalten, informiert die zuständige Bundesoberbehörde das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit über den Eingang der Anzeige.

(2) Die zuständige Bundesoberbehörde informiert die Europäische Arzneimittel-Agentur über ihr angezeigte Härtefallprogramme.

(3) Die zuständige Bundesoberbehörde stellt sicher, dass jede ihr angezeigte vermutete schwerwiegende Nebenwirkung erfasst und der Europäischen Arzneimittel-Agentur unverzüglich, spätestens jedoch innerhalb von 15 Tagen nach Erhalt der Information mitgeteilt wird.

(4) Die zuständige Bundesoberbehörde stellt der Öffentlichkeit Informationen über ihr angezeigte Härtefallprogramme zur Verfügung.

§ 7

Inkrafttreten und Übergangsregelungen

(1) Die Verordnung tritt am [tt.mm.jjjj] in Kraft

(2) Härtefallprogramme, die bei Inkrafttreten der Verordnung durchgeführt werden, können unabhängig von den Vorgaben dieser Verordnung weiter geführt werden.



III. Gesetzesfolgen und finanzielle Auswirkungen

Die Verordnung regelt das Verfahren für das Inverkehrbringen nicht genehmigter oder zugelassener Arzneimittel in Härtefällen und legt das Anzeigeverfahren und die Mitteilungspflichten der verantwortlichen Person für die Durchführung des Härtefallprogramms fest.

Der zu erwartende Vollzugsaufwand wird durch die Einführung eines Anzeigeverfahrens so gering wie möglich gehalten. Es ist kein formelles Genehmigungsverfahren erforderlich. Der Verwaltungsaufwand und der Prüfaufwand der Bundesoberbehörde werden hierdurch so gering wie möglich gehalten. Es ist davon auszugehen, dass angesichts der voraussichtlich geringen Anzahl der durchgeführten Härtefallprogramme im Jahr, die Bundesoberbehörden die Aufgabe im Rahmen ihrer Stellenpläne bewältigen können.

IV. Bürokratiekosten

Mit der Verordnung werden insgesamt neun Informationspflichten neu eingeführt, davon vier im Bereich der Wirtschaft und fünf im Bereich der Verwaltung.

Die vier Informationspflichten für die Wirtschaft betreffen die pharmazeutischen Unternehmen, die ein Härtefallprogramm nach dieser Verordnung durchführen möchten.

Nach § 3 Absatz 1 hat die verantwortliche Person das Härtefallprogramm der zuständigen Bundesoberbehörde anzuzeigen. Inhalt der Anzeige ist dabei insbesondere die Darlegung der gesetzlichen Voraussetzungen für ein Härtefallprogramm sowie die Bezeichnung des Arzneimittels und der Wirkstoffe nach Art und Menge.

§ 5 Absatz 1 sieht vor, dass die verantwortliche Person alle ihr mitgeteilten vermuteten schwerwiegenden Nebenwirkungen unverzüglich, spätestens 15 Tage nach Bekanntwerden, der zuständigen Bundesoberbehörde mitteilt. Darüber hinaus hat sie Gutachten und Erkenntnisse aus anderen Härtefallprogrammen zu dokumentieren und gegebenenfalls der zuständigen Bundesoberbehörde mitzuteilen. Nach § 5 Absatz 1 Nummer 3 hat die verantwortliche Person nach Abschluss des Härtefallprogramms einen Sicherheitsbericht der zuständigen Bundesoberbehörde vorzulegen.

Nach Schätzung kommen als potentielle Initiatoren eines Härtefallprogramms 20 pharmazeutische Unternehmen in Deutschland in Betracht. Es ist nicht davon auszugehen, dass jedes dieser Unternehmen ein Härtefallprogramm durchführen wird. Nach Schätzung der beteiligten Stellen ist zur Zeit von weniger als fünf Anzeigen für Härtefallprogramme im Jahr auszugehen.

Die Informationspflichten für die Wirtschaft dürften gering ausfallen, insbesondere weil für das Arzneimittel bereits Anträge auf Genehmigung einer klinischen Prüfung erarbeitet worden sein müssen. Der mit der Anzeige verbundene Arbeitsaufwand für die Unternehmen wird auf 2,5 Arbeitstage für einen wissenschaftlichen Mitarbeiter geschätzt. Dies würde eine Mehrbelastung von insgesamt € 5000 p.a.

für die Wirtschaft bedeuten. Hinzukommt der Meldeaufwand für die laufenden Pharmakovigilanzmeldungen. Dieser wird auf einen Arbeitstag pro Programm für einen wissenschaftlichen Mitarbeiter geschätzt und würde demnach 2000 € betragen. Insgesamt wird die Wirtschaft, wenn sie sich für die Durchführung eines Härtefallprogramms entschieden hat, mit € 7000 belastet.

Für die zuständigen Bundesoberbehörden, dies sind das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte sowie das Paul-Ehrlich-Institut, werden in § 4 Absatz 3 eine und in § 6 vier Informationspflichten geregelt. Nach § 4 Absatz 3 muss die zuständige Bundesoberbehörde im Benehmen mit dem Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit für Arzneimittel, die aus einem gentechnisch veränderten Organismus oder aus einer Kombination von gentechnisch veränderten Organismen bestehen oder solche enthalten, unter gewissen Bedingungen eine Genehmigung erteilen. § 6 verpflichtet die zuständige Bundesoberbehörde, die Europäische Arzneimittel-Agentur und die Öffentlichkeit über die angezeigten Härtefallprogramme zu informieren. Der Aufwand für die Information der Öffentlichkeit und der Europäischen Arzneimittelagentur über Härtefallprogramme dürfte gering sein. Die Information der Öffentlichkeit erfolgt über die Homepage der zuständigen Bundesoberbehörde. Ferner muss die Europäische Arzneimittelagentur über vermutete schwerwiegende Nebenwirkungen informiert werden. Schließlich ist das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit bei bestimmten Arzneimitteln über den Eingang von Anzeigen zu informieren. Für die Bürgerinnen und Bürger werden durch diese Verordnung keine Informationspflichten eingeführt, abgeschafft oder vereinfacht.

V. Geschlechtsspezifische Auswirkungen

Auswirkungen von gleichstellungspolitischer Bedeutung sind nicht zu erwarten, da keine Regelungen getroffen werden, die sich spezifisch auf die Lebenssituation von Frauen und Männern auswirken.

VI. Vereinbarkeit mit EU-Recht

Der Verordnungsentwurf ist mit dem Recht der Europäischen Union vereinbar.

B. Besonderer Teil

Zu § 1 (Anwendungsbereich)

Die Verordnung regelt das Inverkehrbringen von Arzneimitteln ohne Genehmigung oder Zulassung im Rahmen von Härtefallprogrammen. Ziel der Regelungen ist es, den Zugang zu Arzneimitteln für Patientinnen oder Patienten in besonderen Härtefällen zu erleichtern. Die Verordnung bezieht sich sowohl auf Arzneimittel die nach § 21 AMG zulassungspflichtig sind als auch auf die Arzneimittel, für die obligatorisch oder optional das zentrale Verfahren nach Artikel 3 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 durchzuführen ist. Diese Arzneimittel sind unter den Voraussetzungen des Artikel 83 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 und des § 21 Absatz 2 Nummer 6 AMG sowie dieser Verordnung von der Genehmigungs- oder Zulassungspflicht befreit. Es handelt sich dabei um eine zeitlich befristete Ausnahme von der Genehmigungs- oder Zulassungspflicht, die nur für die Dauer des Härtefallprogramms gilt. Für diesen Zeitraum dürfen die Arzneimittel ohne Genehmigung oder Zulassung in den Verkehr gebracht werden. Die zeitlich befristete Freistellung dieser Arzneimittel von der Genehmigungs- oder Zulassungspflicht hat auch Bedeutung für andere Berei-

Härtefallprogramme müssen Ultima Ratio bleiben und dürfen nicht dazu führen, dass Arzneimittel vor Abschluss eines Genehmigungs- oder Zulassungsverfahrens regelhaft angewendet werden. Die Voraussetzungen, unter denen ein Härtefallprogramm initiiert werden kann, sind daher restriktiv anzuwenden. Im Rahmen eines Härtefallprogramms eingesetzte genehmigungs- oder zulassungspflichtige Arzneimittel müssen der Behandlung einer zu einer schweren Behinderung führenden oder lebensbedrohenden Erkrankung dienen. Es darf kein genehmigtes oder zugelassenes zufrieden stellendes Arzneimittel zur Verfügung stehen. Für das zur Behandlung vorgesehene Arzneimittel müssen ausreichende Hinweise für die Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels vorliegen.

Der Gesetzgeber hat dem Bundesministerium für Gesundheit den Auftrag gegeben, Regelungen zum Verfahren bei Härtefallprogrammen im Wege einer Verordnung zu erlassen. Diese Verordnung soll nach § 80 Satz 1 Nummer 3a AMG das Verfahren bei der zuständigen Bundesoberbehörde und den beteiligten Personen im Falle des Inverkehrbringens in Härtefällen nach § 21 Absatz 2 Nummer 6 AMG in Verbindung mit Artikel 83 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 regeln. Dabei können insbesondere die Aufgaben der zuständigen Bundesoberbehörde im Hinblick auf die Beteiligung der Europäischen Arzneimittel-Agentur und des Ausschusses für Humanarzneimittel entsprechend Artikel 83 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 sowie die Verantwortungsbereiche der behandelnden Ärztinnen oder Ärzte und der pharmazeutischen Unternehmer geregelt werden, einschließlich von Anzeige-, Dokumentations- und Berichtspflichten, insbesondere für Nebenwirkungen entsprechend Artikel 24 Absatz 1 und Artikel 25 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004. Die Verordnung nach § 80 Satz 1 Nummer 3a AMG ist notwendig, um die Rechtssicherheit und die Arzneimittelsicherheit bei der Durchführung von Härtefallprogrammen zu gewährleisten.

II. Inhalt und Maßnahmen der Verordnung

Die Verordnung regelt das Verfahren für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln, die grundsätzlich der Genehmigungs- oder Zulassungspflicht nach Artikel 3 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 oder der Zulassungspflicht nach § 21 AMG unterliegen aber aufgrund der durch das europäische und nationale Recht geschaffenen Ausnahme für Härtefallprogramme unter bestimmten Voraussetzungen für eine bestimmte Zeit von der Genehmigungs- oder Zulassungspflicht befreit sind.

Die Verordnung hat im Wesentlichen folgenden Inhalt:

- Regelungen zum Anzeigeverfahren für ein Härtefallprogramm
- Beginn und Dauer des Härtefallprogramms
- Mitteilungspflichten der verantwortlichen Person
- Informationspflichten der zuständigen Bundesoberbehörden.

Diese Verordnung regelt nicht das Verfahren für Ausnahmen in besonderen Bedarfsfällen nach Artikel 5 der Richtlinie 2001/83/EG. Die Anwendung nicht genehmigter oder zugelassener Arzneimittel in besonderen Einzelfällen für eine einzelne Patientin oder einen einzelnen Patienten bleibt von den Regelungen der Verordnung unberührt.

Begründung

A. Allgemeiner Teil

I. Ausgangslage

Das europäische und das deutsche Recht gewährleisten die Arzneimittel- und Patientensicherheit insbesondere durch das Genehmigungs- oder Zulassungsverfahren, an dessen Ende die Entscheidung über die zentrale Genehmigung für das Inverkehrbringen nach der Richtlinie 2001/83/EG in Verbindung mit der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 oder die nationale Zulassung nach § 21 Arzneimittelgesetz (AMG) steht. Vor oder während eines Genehmigungs- oder Zulassungsverfahrens können nicht zugelassene Arzneimittel in klinischen Prüfungen zur Anwendung kommen. Hierfür gelten strenge Sicherheitsanforderungen, die insbesondere durch die Genehmigung der klinischen Prüfung durch die zuständige Bundesoberbehörde und der zustimmenden Bewertung der zuständigen Ethikkommission einer Kontrolle unterliegen. Außerhalb klinischer Prüfungen ist das Inverkehrbringen nicht genehmigter oder zugelassener Arzneimittel grundsätzlich nicht erlaubt. Das europäische Recht hat Ausnahmen von der Genehmigungspflicht für das Inverkehrbringen in besonderen Fällen geregelt. Nach Artikel 83 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 können Arzneimittel, die der Genehmigungspflicht unterliegen, ohne Genehmigung für einen „compassionate use“ zur Verfügung gestellt werden. „Compassionate use“ im Sinne der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 bedeutet, dass ein genehmigungspflichtiges Arzneimittel aus humanitären Erwägungen einer Gruppe von Patientinnen und Patienten zur Verfügung gestellt wird. Der deutsche Gesetzgeber hat in § 21 Absatz 2 Nummer 6 AMG die entsprechende Regelung für national zulassungspflichtige Arzneimittel geschaffen.

Der Begriff Härtefall geht zurück auf den in Artikel 83 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 verwendeten Begriff des „compassionate use“. Der Einsatz eines Arzneimittels im „compassionate use“ ist ein geduldeter Einsatz eines nicht genehmigten oder zugelassenen Arzneimittels aus humanitären Erwägungen. In den gesetzlich bestimmten Fällen (schwerwiegende oder lebensbedrohende Erkrankung ohne Therapiealternative) ist der Einsatz nicht genehmigter oder zugelassener Arzneimittel auch auf Grund des im Grundgesetz verbürgten Schutzes von Leben und der körperlicher Unversehrtheit geboten. Nach der Verordnung ist ein Härtefallprogramm ein Programm, in dem nicht genehmigte oder nicht zugelassene Arzneimittel in eng begrenzten Ausnahmefällen für eine Gruppe von Patientinnen und Patienten vom pharmazeutischen Unternehmer zur Verfügung gestellt werden.

Ziel eines Härtefallprogramms ist es, für Schwerstkranke die Bereitstellung einer neuen Arzneimittelbehandlung, die sich noch in der Entwicklung befindet, zu erleichtern und erforderlichenfalls bestimmten Regelungen zu unterwerfen, wenn ein genehmigtes oder zugelassenes Arzneimittel zur Behandlung nicht zur Verfügung steht und eine Aufnahme in eine laufende klinische Prüfung nicht möglich ist. Aber auch Fälle, in denen eine Behandlung mit einem genehmigten oder zugelassenen Arzneimittel bereits ohne den erhofften Erfolg durchgeführt wurde, können Anlass für die Teilnahme an einem Härtefallprogramm sein. Dies verdeutlicht, dass ein Härtefallprogramm nur als eine der letzten Therapiemöglichkeiten in Frage kommt.

che. Die gesetzliche Freistellung hat zum Beispiel zur Folge, dass diese Präparate nicht dem Verbringungsverbot des § 73 AMG unterliegen.

Ohne Genehmigung oder Zulassung im Sinne dieser Verordnung ist ein Arzneimittel dann, wenn für das Arzneimittel weder in Deutschland noch in einem anderen Mitgliedstaat der Europäischen Union oder in einem anderen Vertragsstaat des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum eine Genehmigung oder Zulassung erteilt worden ist, aber dieses Arzneimittel entweder der Genehmigungspflicht nach Artikel 3 Absatz 1 und Absatz 2 der Verordnung (EG) 726/2004 oder der nach § 21 AMG unterliegt.

Die Genehmigung oder Zulassung des Arzneimittels in einem Drittstaat hindert die Einbeziehung in ein Härtefallprogramm nicht.

Der Einsatz zugelassener Arzneimittel, deren Anwendung außerhalb der in der Genehmigung oder Zulassung festgelegten Angaben für seine Anwendung erfolgt (sogenannter Off-Label-Gebrauch), ist nicht Gegenstand dieser Verordnung.

Zu § 2 Begriffsbestimmungen

Zu Absatz 1 (Härtefallprogramm)

Der Begriff Härtefall geht zurück auf den in Artikel 83 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 verwendeten Begriff des „compassionate use“, der übersetzt bedeutet „Anwendung aus Mitgefühl“. Der Einsatz eines Arzneimittels im „compassionate use“ ist ein geduldeter Einsatz eines nicht genehmigten oder zugelassenen Arzneimittels aus humanitären Erwägungen. In den gesetzlich bestimmten Fällen (schwerwiegende oder lebensbedrohende Erkrankung ohne alternative Arzneimitteltherapie) ist der Einsatz nicht genehmigter oder nicht zugelassener Arzneimittel auch auf Grund des im Grundgesetz verbürgten Schutzes von Leben und der körperlicher Unversehrtheit geboten.

Nach der Verordnung ist ein Härtefallprogramm ein Programm, in dem nicht genehmigte oder zugelassene Arzneimittel in eng begrenzten Ausnahmefällen für eine Gruppe von Patientinnen und Patienten kostenlos vom pharmazeutischen Unternehmer zur Verfügung gestellt werden. Für das Härtefallprogramm werden durch diese Verordnung Verfahrensvorgaben festgelegt, um das Sicherheitsrisiko, das bei nicht genehmigten oder zugelassenen Arzneimitteln besteht, zu minimieren. Hierzu gehören auch Dokumentationspflichten. In Abgrenzung zum Einsatz nicht genehmigter oder zugelassener Arzneimittel im Einzelfall bei einer Patientin oder bei einem Patienten, regelt diese Verordnung nur die rechtlichen Rahmenbedingungen für das zur Verfügungstellen von nicht genehmigten oder zugelassenen Arzneimitteln für eine Patientengruppe. Ein Härtefallprogramm nach dieser Verordnung kann daher immer nur an einer Patientengruppe durchgeführt werden. Härtefallprogramme sind nicht für den individuellen Einsatz eines Arzneimittels bei nur einem Patienten vorgesehen. Ab wann eine relevante Anzahl von behandlungsbedürftigen Patientinnen und Patienten vorliegt, die als Patientengruppe anzusehen ist, ist im konkreten Fall zu bestimmen.

Zu Absatz 2 (Härtefall)

Eine Freistellung von der Genehmigungs- oder Zulassungspflicht für einen „compassionate use“ ist nur im Rahmen eines Härtefallprogramms zulässig. Maßgeblich für ein Härtefallprogramm ist, dass Patientinnen und Patienten an einer schwerwiegenden Erkrankung leiden und eine zufrieden stellende Arzneimitteltherapie für diese Erkrankung nicht zur Verfügung steht. Ein Härtefall wird daher durch die zwei Kriterien der schwerwiegenden Erkrankung und dem Fehlen einer alternativen Arzneimitteltherapie bestimmt. Diese Kriterien leiten sich aus dem europäischen Recht ab, auf dem das deutsche Arzneimittelrecht zum „compassionate use“ basiert. Ein wesentlicher Grund für den Einsatz nicht zugelas-

sener Arzneimittel ist eine nicht zufrieden stellende Behandlungsmöglichkeit der Patientengruppe mit einem genehmigten oder zugelassenen Arzneimittel.

Zu § 3 (Anzeige des Härtefallprogramms)

Zu Absatz 1 (Verantwortliche Person)

Das Härtefallprogramm muss der zuständigen Bundesoberbehörde vor dessen Beginn angezeigt werden. Verantwortliche Person kann der Antragsteller der Zulassung oder der Genehmigung oder der Sponsor der genehmigten klinischen Prüfung sein. Satz 2 bestimmt, dass die verantwortliche Person einen Vertreter mit Sitz in einem Mitgliedstaat der Europäischen Union oder in einem Vertragsstaat des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum haben muss.

Zu Absatz 2 (Anzeige)

Absatz 2 regelt die Anforderungen an den Inhalt der Anzeige.

Zu Nummer 1 (Name und Anschrift)

Die Regelung gewährleistet, dass die nationalen Behörden immer einen Verantwortlichen im Geltungsbereich des europäischen Rechts haben. Sofern ein Vertreter benannt worden ist, treffen diesen dieselben Pflichten wie die verantwortliche Person. Die verantwortliche Person trägt die umfassende Verantwortung für das Härtefallprogramm. Dies schließt die Veranlassung, die Organisation und die Finanzierung des Härtefallprogramms ein. Dabei umfasst die Organisation des Härtefallprogramms auch die erforderlichen Maßnahmen während der Durchführung des Härtefallprogramms.

Zu Nummer 2 (Arzneimittel)

Die Bezeichnung des Arzneimittels und Angabe der Wirkstoffe dient der Identifizierung des eingesetzten Arzneimittels. Die Bezeichnung kann der Handelsname sein oder der Code, der im Rahmen einer klinischen Prüfung für das Prüfearzneimittel benutzt wird. Angaben zu der geplanten Therapie mit dem Arzneimittel, wie die Dosierung und das Behandlungsschema sind wichtige Informationen über das Arzneimittel und stellen sowohl in Genehmigungsverfahren von klinischen Prüfungen als auch in Zulassungsverfahren einen wichtigen und sicherheitsrelevanten Aspekt dar.

Zu Nummer 3 (schwerwiegende Erkrankung)

Die verantwortliche Person muss angeben, an welcher schwerwiegenden Erkrankung die Gruppe der Patientinnen und Patienten leidet, die an dem Härtefallprogramm teilnehmen sollen.

Nummer 4 (Kriterien für die Auswahl)

Es ist darzulegen, für welche Gruppe von Patientinnen und Patienten das Härtefallprogramm durchgeführt wird. Hierzu gehört eine Beschreibung der Auswahlkriterien (Ein- und Ausschlusskriterien). Ferner wird gefordert, dass eine Angabe der voraussichtlichen Patientenzahl gemacht wird.

Zu Nummer 5 (keine zufrieden stellende Behandlung)

Die verantwortliche Person muss begründen, warum für die Patientengruppe keine zufrieden stellende Behandlung mit einem im Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes oder in einem Mitgliedstaat der Europäischen Union oder in einem Vertragsstaat des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum genehmigten oder zugelassenen Arzneimittel

möglich ist. Das Fehlen einer Behandlungsalternative muss dabei objektiv für die Patientengruppe vorliegen. Nicht zufrieden stellend bedeutet in diesem Zusammenhang zum Einen, dass noch kein zur Behandlung der betreffenden Krankheit in Deutschland oder einem anderen Mitgliedstaat der Europäischen Union oder in einem anderen Vertragsstaat des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum genehmigtes oder zugelassenes Arzneimittel auf dem Markt erhältlich ist. Grundsätzlich keine Therapiealternative ist der Einsatz eines zugelassenen Arzneimittels außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebietes. Etwas anderes kann dann gelten, wenn der Off-Label Gebrauch dem allgemein anerkannten Standard entspricht. Zum Anderen sind aber insbesondere auch solche Fälle erfasst, in denen es zwar ein Arzneimittel gibt, dieses aber bei bestimmten Patienten versagt hat oder gemäß den Angaben in der Genehmigung oder Zulassung kontraindiziert ist oder weniger Nebenwirkungen im Hinblick auf Häufigkeit oder Schweregrad im Vergleich zur zugelassenen Vergleichstherapie hat.

Zu Nummer 6 (Einbeziehung klinische Prüfung)

Aus methodischer Sicht sind klinische Prüfungen allein geeignet, um zuverlässige Daten hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels zu erhalten. Härtefallprogramme sind kein Ersatz für klinische Prüfungen. Die im Rahmen eines Härtefallprogramms erlangten Daten sind hinsichtlich der Validität nicht mit der Aussagekraft von Erkenntnissen aus klinischen Prüfungen gemäß den Maßgaben der Guten Klinischen Praxis zu vergleichen. Der Einschluss in eine klinische Prüfung ist sowohl aus Patientensicht als auch aus wissenschaftlicher Sicht die vorrangig zu wählende Behandlungsform. Wenn Patientinnen und Patienten daher in das Probierendesign einer klinischen Prüfung passen, sollten sie in die klinische Prüfung einbezogen und nicht im Rahmen eines Härtefallprogramms behandelt werden. In den Fällen in denen eine Verlängerung der klinischen Prüfung möglich ist, sollte dies vor Durchführung eines Härtefallprogramms geprüft werden.

Zu Nummer 7 (Pharmazeutische Qualität)

Der Nachweis der pharmazeutischen Qualität wird durch geeignete Unterlagen nachgewiesen. Dies können zum Beispiel die für das Arzneimittel im Rahmen einer klinischen Prüfung eingereichte Dossiers für das Prüfpräparat sein oder, sofern ein Zulassungsantrag bereits gestellt ist, die mit den im Zulassungsverfahren vorzulegenden Unterlagen. Zusätzlich bedarf es der Vorlage einer Bestätigung durch die sachkundige Person über die GMP gerechte Herstellung des Arzneimittels.

Zu Nummer 8 (Wirksamkeit und Sicherheit)

Zum Schutze der Patientinnen und Patienten sind hinreichend gesicherte Erkenntnisse für die Annahme der Wirksamkeit und Sicherheit des im Härtefallprogramm einzusetzenden Arzneimittels zu erbringen. Dies wird in der Regel durch eine klinische Prüfung der Phase-III erbracht. In besonderen Ausnahmefällen kann der Nachweis auch durch eine klinische Prüfung der Phase II erbracht werden.

Zu Nummer 9 (Angaben zur klinischen Prüfung oder zum Zulassungsantrag)

Die Freistellung von der Genehmigungs- oder Zulassungspflicht im Rahmen eines Härtefallprogramms ist nur gerechtfertigt, wenn parallel zu dem Härtefallprogramm für das Arzneimittel mit dem gleichen Anwendungsgebiet eine klinische Prüfung genehmigt oder ein Genehmigungs- oder Zulassungsantrag gestellt worden ist. Ein Härtefallprogramm kommt dann nicht in Betracht, wenn eine klinische Prüfung nur in einem Drittstaat durchgeführt wird oder worden ist und in einem Mitgliedstaat der Europäischen Union oder einem Vertragsstaat des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum noch kein Antrag auf Genehmigung oder Zulassung gestellt worden ist. Härtefallprogramme legitimieren nicht dazu, Arzneimittel ohne Genehmigung oder Zulassung dauerhaft in Verkehr zu bringen. In

den Fällen in denen es eine begründete Aussicht auf Heilungserfolg gibt, wird einer Patientengruppe, die an einer schwerwiegenden Erkrankung leidet und mit einem in der Europäischen Union oder in einem Vertragsstaat des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum nicht genehmigten oder zugelassenen Arzneimittel therapiert werden können, bereits während der Erprobungsphase und des Genehmigungs- oder Zulassungsverfahrens eine Behandlungsmöglichkeit eröffnet. Härtefallprogramme können aber niemals Ersatz für ein Genehmigungs- oder Zulassungsverfahren sein und können daher auch nicht Härten auffangen, die entstehen, wenn ein pharmazeutischer Unternehmer – aus welchen Gründen auch immer – davon absieht, einen Antrag auf Genehmigung oder Zulassung im Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes oder in einem Mitgliedstaat der Europäischen Union oder einem Vertragsstaat des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum zu stellen. Im Übrigen ist davon auszugehen, dass Arzneimittel, deren Wirksamkeit und Sicherheit durch eine klinische Prüfung belegt sind, grundsätzlich auch zur Genehmigung oder Zulassung gebracht werden. Dies gilt insbesondere auch im Hinblick auf die Erstattungssituation, die sich nach Genehmigung oder Zulassung für das Arzneimittel ergibt.

Zu Nummer 10 (Besondere Angaben bei GVO Arzneimitteln)

Bei Arzneimitteln, die aus einem gentechnisch veränderten Organismus oder aus einer Kombination von gentechnisch veränderten Organismen bestehen oder solche enthalten, bedarf es der Vorlage besonderer Nachweise. Gemäß Anhang II der Richtlinie 2001/18/EG gehören hierzu eine Darlegung und Bewertung der Risiken für die Gesundheit nicht betroffener Personen und für die Umwelt sowie eine Darlegung der vorgesehenen Vorkehrungen und gemäß Anhang III dieser Richtlinie Informationen über den gentechnisch veränderten Organismus, Informationen über die Bedingungen des Härtefallprogramms und der klinischen Prüfung und über die den gentechnisch veränderten Organismus möglicherweise aufnehmende Umwelt, Informationen über die Wechselwirkung zwischen dem gentechnisch veränderten Organismus und der Umwelt, ein Beobachtungsplan zur Ermittlung der Auswirkungen auf die Gesundheit nicht betroffener Personen und die Umwelt, eine Beschreibung der geplanten Überwachungsmaßnahmen und Angaben über entstehende Reststoffe und ihrer Behandlung sowie über Notfallpläne.

Zu Nummer 11 (Negative behördliche Entscheidungen)

Die Ablehnung eines Genehmigungs- oder Zulassungsantrages oder eines Antrages auf Durchführung einer klinischen Prüfung spricht nicht per se gegen die Durchführung eines Härtefallprogramms. Der zuständigen Bundesoberbehörde sollen daher die Gründe dargelegt werden, damit sie entscheiden kann, ob sich hieraus ein Widerspruchsgrund ergeben könnte (z.B. kein günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis). Die Angabe über Ruhensgründe umfasst dabei sowohl die behördliche Anordnung des Ruhens als auch die durch den Sponsor selbstveranlasste Ruhensanordnung.

Zu Nummer 12 (Zusammenfassung der Produktmerkmale oder Prüferinformation)

Sofern ein Genehmigungs- oder Zulassungsantrag gestellt worden ist, muss der Entwurf der Zusammenfassung der Produktmerkmale (Summary of Products Characteristics, SPC), die identisch mit der Fachinformation nach § 11 AMG ist, übermittelt werden. Sofern noch kein Genehmigungs- oder Zulassungsantrag gestellt worden ist, muss der Anzeige die Prüferinformation nach § 3 Absatz 4 der Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-V) beigelegt werden. Aus diesen Unterlagen ergeben sich wichtige Informationen für die zuständige Bundesoberbehörde.

Zu Nummer 13 (Patienteninformation)

Die verantwortliche Person hat eine ordnungsgemäße, das heißt insbesondere eine umfassende Aufklärung der Patientinnen und Patienten durch die teilnehmenden Ärztinnen und Ärzten sicherzustellen. Zum Schutze der Patientinnen oder Patienten ist daher eine Kenntnisnahmemöglichkeit der Patienteninformation durch die zuständige Bundesoberbehörde wichtig. Die Patienteninformation muss dabei in deutscher Sprache vorgelegt werden.

Zu Nummer 14 (Anforderung an ärztliche Einrichtungen und an die Qualifikation der Ärztinnen und Ärzte)

Um eine möglichst sichere Anwendung der noch nicht abschließend geprüften Arzneimittel zu gewährleisten, kommt der Auswahl der Einrichtungen und der teilnehmenden ärztlichen Personen eine besondere Bedeutung zu. Die verantwortliche Person hat daher zu definieren, welche Qualitätskriterien an die Einrichtung (zum Beispiel Ausstattung) und an die Ärztinnen und Ärzte (beispielsweise besonderes Fachwissen) zu stellen sind, um eine möglichst sichere Anwendung zu gewährleisten.

Zu Nummer 15 (Maßnahmen zur Gewährleistung einer sicheren Anwendung)

Ebenso wie Nummer 13 dient Nummer 14 dem besonderen Schutze der Patientinnen und Patienten. Während Nummer 13 die Konkretisierung der Anforderungen an Einrichtung und Ärztinnen oder Ärzte verlangt, sieht Nummer 14 die Darlegung der besonderen Sicherheitsvorkehrungen bei Anwendung des Arzneimittels vor, die die teilnehmenden Ärztinnen und Ärzte oder Einrichtungen zu beachten haben. Dabei muss auch dargelegt werden, was beispielsweise mit den Arzneimitteln geschieht, die am Schluss des Härtefallprogramms noch nicht angewendet worden sind.

Zu Nummer 16 (Härtefallprogramme in anderen Mitgliedstaaten)

Erkenntnisse aus bereits durchgeführten oder laufenden Härtefallprogrammen können Hinweise hinsichtlich Wirksamkeit und Unbedenklichkeit geben. Ob Härtefallprogramme und mit welchem Ergebnis diese durchgeführt worden sind, ist für die Gesamteinschätzung eines Härtefallprogramms wichtig. Dies gilt umso mehr für das Vorliegen eines Gutachtens der Europäischen Arzneimittel-Agentur.

Zu Nummer 17 (Einverständniserklärung über die Information der Öffentlichkeit)

Korrespondierend mit der Informationspflicht der Bundesoberbehörde an die Europäische Arzneimittel-Agentur ist geregelt, dass die verantwortliche Person sich mit der Veröffentlichung der wesentlichen Inhalte des Härtefallprogramms einverstanden erklären muss. Zu den wesentlichen Inhalten des Programms zählen insbesondere Name der verantwortlichen Person (Firma), Bezeichnung des Arzneimittels, Angaben zum Wirkstoff und zur Darreichungsform und Dosierung, Art der Anwendung, Angaben zur Patientengruppe, Kontaktperson und der Laufzeit. Die Veröffentlichung dient der Transparenz und insbesondere der Information der Patientinnen und Patienten und von im Gesundheitswesen tätigen Personen (siehe auch Begründung zu § 6).

Zu Absatz 3

Um einen möglichst einfachen und raschen Verwaltungsablauf zu ermöglichen, können die für die Anzeige einzureichenden Unterlagen in deutscher oder englischer Sprache eingereicht werden. Dies gilt nicht für die Patienteninformation, diese muss in deutscher Sprache vorgelegt werden. Ferner sind die Unterlagen auch in elektronischer Form einzureichen.

Zu Absatz 4

Die zuständigen Bundesoberbehörden erhalten die Möglichkeit, im Wege der Bekanntmachung Vorgaben zur Verfahrensvereinheitlichung zu machen, dies gilt insbesondere für die Vorgabe eines Modells für die Patienteninformation.

Zu § 4 Beginn und Dauer

Zu Absatz 1 und 2

Das Verfahren zur Anzeige eines Härtefallprogramms ist so ausgestaltet, dass es der Ausnahmesituation und dem Anliegen der Patientinnen und Patienten nach rascher Verfügbarkeit des Arzneimittels Rechnung trägt. Angesichts knapper Zeitvorgaben und zur Minimierung bürokratischer Hürden wird auf ein formales Genehmigungsverfahren verzichtet. Das Verfahren sieht eine Anzeigepflicht für den Initiator eines Härtefallprogramms vor. Die zuständige Bundesoberbehörde prüft innerhalb der vorgegebenen Zeitspanne von zwei Wochen, ob die vorgelegten Unterlagen vollständig sind und die Anzeige keine sonstigen formalen Mängel enthält. Sind die Unterlagen vollständig und ordnungsgemäß und fehlen Gründe, die zum Widerspruch berechtigen, erhält die verantwortliche Person eine Bestätigung über den Eingang des Antrags. Liegen Formmängel vor oder fehlen Unterlagen, fordert die Bundesoberbehörde die verantwortliche Person auf, die Unterlagen innerhalb einer angemessenen Frist nachzureichen. Hat der Antragsteller die Unterlagen vollständig eingereicht, bestätigt die Bundesoberbehörde innerhalb von zwei Wochen, dass die Anzeige vollständig und ordnungsgemäß ist. Die zuständige Bundesoberbehörde ist zum Widerspruch berechtigt, wenn die Voraussetzungen für das Härtefallprogramm nicht vorliegen oder Anhaltspunkte vorliegen, dass die vorgelegten Unterlagen unrichtig sind oder dass die sichere Anwendung des Arzneimittels nicht gewährleistet ist. Die Ausübung des Widerspruchsrechts steht im pflichtgemäßen Ermessen der Behörde.

Mit dem Härtefallprogramm darf mit Zugang der Bestätigung der Anzeige begonnen werden. Es bedarf keines Genehmigungsverfahrens. Das Anzeigeverfahren bei der Behörde ist kein – auch kein implizites – Genehmigungsverfahren. Es bleibt dabei, dass ein Härtefallprogramm bloß anzeige-, nicht jedoch genehmigungspflichtig ist. Hat die Bundesoberbehörde der Durchführung widersprochen, so darf mit der Durchführung des Härtefallprogramms nicht begonnen werden. Die Bundesoberbehörde hat auch die Möglichkeit nach Beginn des Härtefallprogramms der weiteren Durchführung zu widersprechen. Auch das nachträgliche Widerspruchsrecht steht im pflichtgemäßen Ermessen der zuständigen Bundesoberbehörde. Wird nach Beginn der Durchführung widersprochen, muss das Härtefallprogramm abgebrochen werden. Das Arzneimittel kann im Falle eines Widerspruchs nicht ohne Zulassung in den Verkehr gebracht werden. Eine Freistellung von der Zulassungspflicht ist im Falle des Widerspruchs nicht gegeben beziehungsweise entfällt.

Zu Absatz 3

Die Erstreckung der im Rahmen der klinischen Prüfung für Arzneimittel, die aus einem gentechnisch veränderten Organismus oder aus einer Kombination von gentechnisch veränderten Organismen bestehen oder solche enthalten, erteilte Freisetzungsgenehmigung nach § 9 Absatz 4 GCP-V auch auf das im Härtefallprogramm angewendete Arzneimittel bringt die grundsätzliche Parallelität von klinischer Prüfung und Härtefallprogramm zum Ausdruck. In den Fällen, in denen sich durch das Arzneimittel im Härtefallprogramm kein relevantes anderes Risiko in Bezug auf die Umwelt ergibt als im Rahmen der klinischen Prüfung, gilt die nach § 9 Absatz 4 GCP-V erteilte Freisetzungsgenehmigung auch für den Einsatz des Arzneimittels im Härtefallprogramm. Sollte die Risikobewertung sich beispielsweise auf Grund der Besonderheit der Patientengruppe anders darstellen, bedarf es auf Grund der Vorgaben in Artikel 5 Absatz 1 der Richtlinie 2001/18 EG einer gesonderten Freisetzungsgenehmigung. Das Verfahren für die Erteilung der Genehmigung ist dabei dem Genehmigungsverfahren im Rahmen der klinischen Prüfung

nachgebildet. Ein solches Genehmigungsverfahren kann nicht in der Regelzeit von zwei Wochen durchgeführt werden. Daher gilt für das Verfahren eine angemessene Frist. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass ein Härtefallprogramm rasch durchgeführt werden muss, um seinem Zweck überhaupt gerecht werden zu können.

Zu Absatz 4

Die der zuständigen Bundesoberbehörde zur Prüfung der vorgelegten Unterlagen zur Verfügung stehende Frist von zwei Wochen verlängert sich dann, wenn es sich um Arzneimittel für neuartige Therapien handelt. In diesen Fällen ist der Prüfaufwand hinsichtlich der Belege für Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit viel höher als in den Fällen der „klassischen“ Arzneimittel. Eine längere Frist gilt auch für die Fälle, in denen eine klinische Prüfung nicht in Deutschland durchgeführt worden ist und die zuständige Bundesoberbehörde daher das erste Mal im Rahmen des Härtefallprogramms mit dem Arzneimittel befasst ist und gegebenenfalls Bewertungen anderer Behörden anderer Mitgliedstaaten einfordern muss. Gleiches gilt für die Fälle, in denen das Arzneimittel Gegenstand einer klinischen Prüfung in einem Drittland war. Der Zeitraum einer angemessenen Frist hängt von den jeweiligen Umständen im Einzelfall ab und lässt sich nicht generell festlegen. Im Hinblick auf die notstandsähnliche Situation der betroffenen Patienten sollen die Zeiträume bis zur Bestätigung der Anzeige jedoch so kurz wie möglich gehalten werden.

Zu Absatz 5

Härtefallprogramme sollen in eng begrenzten Ausnahmefällen für Patientinnen und Patienten eine Behandlung ermöglichen, sie stellen keine langfristige Behandlungsoption dar. Härtefallprogramme sollen eine Behandlungsoption bieten vor Genehmigung oder Zulassung des Arzneimittels, nicht jedoch das Genehmigungs- oder Zulassungsverfahren ersetzen. Die fixe Jahresfrist stellt sicher, dass trotz begrenzter Freistellung des Arzneimittels von der Genehmigungs- oder Zulassungspflicht das Genehmigungs- oder Zulassungsverfahren intensiv betrieben wird. Es soll aber die Möglichkeit der wiederholten Anzeige geben, um etwaige Härten, die sich aus Verzögerungen des Genehmigungs- oder Zulassungsverfahrens ergeben, abzumildern.

Zu Absatz 6

Behandlungslücken können entstehen, wenn das Arzneimittel zwar eine Genehmigung oder Zulassung hat, aber auf dem Markt noch nicht verfügbar ist. Um dies zu vermeiden regelt die Verordnung, dass die verantwortliche Person gewährleisten muss, dass das Arzneimittel den Patientinnen und Patienten, die am Programm teilgenommen haben, bis zur tatsächlichen Verfügbarkeit des Arzneimittels auf dem Markt zur Verfügung gestellt wird.

Zu § 5 (Mitteilungspflichten und Verantwortungsbereich der verantwortlichen Person)

Zu Absatz 1

Absatz 1 regelt die Pflichten der verantwortlichen Person während und nach der Durchführung des Härtefallprogramms.

Nummer 1

Die verantwortliche Person trägt die gesamte Verantwortung für die ordnungsgemäße Umsetzung des angezeigten Härtefallprogramms sowie hat Sorge dafür zu tragen, dass die ordnungsgemäße Umsetzung überwacht wird.

Nummer 2

Zum Schutze der Patientinnen und Patienten ist es erforderlich, dass die verantwortliche Person alle ihr mitgeteilten oder auf anderem Weg zur Kenntnis gebrachten vermuteten schwerwiegenden Nebenwirkung der zuständigen Bundesoberbehörde unverzüglich, spätestens innerhalb von 15 Tagen, mitteilt. Die zuständige Bundesoberbehörde kann auf Grund der Meldungen entscheiden, ob sich aus der Mitteilung ein Widerspruchsgrund gegen die Fortsetzung des Härtefallprogramms ergibt, weil sich zum Beispiel die anfängliche Bewertung zum Beleg für die Annahme, dass das Arzneimittel wirksam und sicher bei der vorgesehen Anwendung ist, geändert hat.

Zu Nummer 3

Jede Änderung hinsichtlich der Angaben und Unterlagen zu dem angezeigten Härtefallprogramm sind der zuständigen Bundesoberbehörde unverzüglich anzuzeigen. Keine Änderung in diesem Sinne liegt vor, wenn das im Härtefallprogramm eingesetzte Arzneimittel für eine andere Indikation verwendet werden soll. Abweichungen von der angezeigten Indikation bedürfen einer Neuanzeige (siehe Absatz 3).

Zu Nummer 4

Die verantwortliche Person hat insbesondere alle schwerwiegenden Nebenwirkungen sowie alle nicht schwerwiegenden unerwarteten Nebenwirkungen zu dokumentieren und nach Abschluss des Härtefallprogramms im Rahmen eines Sicherheitsberichtes der zuständigen Bundesoberbehörde vorzulegen.

Zu Nummer 5

Der Bundesoberbehörde sind ferner neue Gutachten der Europäischen Arzneimittelagentur sowie Erkenntnisse aus anderen Härtefallprogrammen, die in anderen Ländern durchgeführt werden mitzuteilen.

Zu Absatz 2

Das Härtefallprogramm kann grundsätzlich nur für das Arzneimittel und für die Indikation durchgeführt werden, mit der es angezeigt worden ist. Beabsichtigt die verantwortliche Person Änderungen, die sich auf das Anwendungsgebiet, die Stärke und die Darreichungsform des Arzneimittels auswirken, bedarf es einer Neuanzeige nach § 3. Entsprechende Änderungen dürfen nicht vor Zugang der bestätigten Anzeige vollzogen werden. Gleiches gilt für Änderungen, die sich auf die Sicherheit der Patientinnen und Patienten auswirken können.

Zu Absatz 3

Absatz 3 regelt die besonderen Pflichten der verantwortlichen Person. Zur Gewährleistung einer kontrollierten Anwendung des Arzneimittels und deren Überprüfung ist von der verantwortlichen Person grundsätzlich ein Protokoll zu erstellen. In diesem ist festzuhalten, dass und wie die teilnehmenden Ärztinnen und Ärzte sowie die Patientinnen und Patienten die erforderlichen Informationen erhalten. Das Protokoll sollte zudem auch Aufschluss über die Pflichten der Ärztinnen und Ärzte hinsichtlich der Dokumentation und insbesondere Meldung von Nebenwirkungen geben. Ferner muss die verantwortliche Person sicherstellen, dass im Zusammenhang mit dem Arzneimittel ein Hinweis erfolgt, dass das Arzneimittel ohne Zulassung im Rahmen eines Härtefallprogramms zur Verfügung gestellt wird. Dies sollte durch eine besondere Kennzeichnung auf der Packung mit dem Hinweis „dieses Arzneimittel wird ohne Zulassung im Rahmen eines Härtefallprogramms zur Verfügung gestellt“ erfolgen. Ein solcher Hinweis ist gemäß § 10 Absatz 1 Satz 5 AMG zulässig. Zusätzlich sind Angaben zur Mindesthaltbarkeit zu machen.

Zu § 6 (Informationspflichten der zuständigen Bundesoberbehörde)

Zu Absatz 1

Das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit ist in den Fällen, in denen Arzneimittel, die aus einem gentechnisch veränderten Organismus oder aus einer Kombination von gentechnisch veränderten Organismen bestehen oder solche enthalten, über den Eingang einer Anzeige zu informieren.

Zu Absatz 2

In Absatz 2 wird gemäß Artikel 83 Absatz 3 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 bestimmt, dass die zuständige Bundesoberbehörde die Europäische Arzneimittel-Agentur über die ihr nach dieser Verordnung angezeigten Härtefallprogramme informiert.

Zu Absatz 3

Gemäß den europäischen Vorgaben in Artikel 25 der Verordnung (Nr.) 726/2004 hat die zuständige Bundesoberbehörde jede ihr angezeigte, vermutete, schwerwiegende Nebenwirkung der Europäischen Arzneimittel-Agentur unverzüglich-spätestens innerhalb von 15 Tagen-mitzuteilen.

Zu Absatz 4

In Absatz 4 wird im Interesse der Patientinnen und Patienten geregelt, dass die zuständige Bundesoberbehörde die Öffentlichkeit über die ihr angezeigten Härtefallprogramme informiert. Die Unterrichtung der Landesbehörden oder gegebenenfalls anderer Behörden des Bundes erfolgt gemäß § 12 der Allgemeinen Verwaltungsvorschrift zur Durchführung des Arzneimittelgesetzes (AMGVwV, BAnz. Nr. 63 vom 30. März 2006, S. 2287).

Zu § 7 (Inkrafttreten und Übergangsregelung)

Die Verordnung soll baldmöglichst in Kraft treten. Zur Vermeidung unbilliger Härten können Härtefallprogramme, die zum Zeitpunkt des Inkrafttretens der Verordnung durchgeführt werden, auch ohne die Erfüllung der durch diese Verordnung geregelten Anzeigepflichten weitergeführt werden.