

BIO DEUTSCHLAND

Stellungnahme der BIO Deutschland

zum

**Entwurf des Bundesministeriums für Gesundheit für eine
Verordnung über das Inverkehrbringen von Arzneimitteln ohne
Genehmigung oder Zulassung im Härtefall
(Arzneimittel-Härtefall-Verordnung – AMHV)**

vorgelegt am 10. Mai 2010

auf Anfrage des

Bundesministeriums für Gesundheit

1. Zusammenfassung

Der Branchenverband der Biotechnologieunternehmen, die Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e.V. (BIO Deutschland), begrüßt grundsätzlich, dass das Bundesministerium für Gesundheit zur konkreten Ausformung des „compassionate use“ (wörtliche Übersetzung: „Anwendung aus Mitgefühl“ - darunter versteht man das zur Verfügung stellen (noch) nicht zugelassener Arzneimittel für schwerstkranke Patientinnen und Patienten) im Sinne des § 21 Abs. 2 Nr. 6 AMG sowie Art. 83 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 die vorliegende Verordnung über das Inverkehrbringen von Arzneimitteln ohne Genehmigung oder Zulassung in Härtefällen (AMHV) erlassen möchte. Gerade an der Entwicklung von Medikamenten gegen schwere Erkrankungen, wie zum Beispiel Krebs, oder gegen seltene Erkrankungen sind häufig kleine Unternehmen beteiligt. Sie haben meist nur eines oder wenige Medikamente in der Entwicklung und keines im Markt. Für solche Unternehmen stellt die gesetzlich vorgesehene kostenlose Bereitstellung für aufwändig hergestellte Medikamente, die sich noch in der Zulassung befinden, eine große, nicht in die Geschäfts- und Existenzplanung eingerechnete Belastung dar. Die AMHV muss daher so ausgestaltet sein, dass eine zusätzliche Belastung der betroffenen Unternehmen in möglichst geringem Umfang erfolgt und gleichzeitig den Patientinnen und Patienten der Zugang zu innovativen Medikamenten in dieser frühen Phase ermöglicht wird.

Aus diesem Grund fordert BIO Deutschland unter anderem:

- **Eine einheitliche Terminologie und Definitionen beizubehalten:** Der durch die in den Mitgliedsstaaten geltende Verordnung (EG) Nr. 726/2004 (VO 726/2004/EG) eingeführte Begriff „compassionate use“ sollte auch in der AMHV beibehalten werden. Dessen Definition ist in der VO 726/2004/EG für zentral zuzulassende Arzneimittel zwingend vorgeschrieben. Sie kann von der deutschen Verordnung nicht geändert werden. Die gleiche Definition sollte daher auch für die national zuzulassenden Arzneimittel gelten. Deshalb sind im Anwendungsbereich der AMHV keine zusätzlichen Voraussetzungen aufzunehmen.
- **Das Anzeigeverfahren muss praxistauglich ausgestaltet sein:** Es muss sichergestellt werden, dass der Aufwand und die Kosten, die sich bereits durch die kostenlose Abgabe des entsprechenden Arzneimittels ergeben, nicht unnötig durch eine Zwangsvorlage weiterer neuer Unterlagen bzw. durch weitere Zwangsmaßnahmen erhöht werden. Dazu bedarf es eines Verfahrens, das es dem pharmazeutischen Hersteller erlaubt, mit den bereits generierten und vorliegenden Unterlagen, die für eine Genehmigung oder Zulassung gebraucht werden, alle erforderlichen Voraussetzungen zu erfüllen.
- **Die Verordnung muss Informationen für die betroffenen Patientinnen und Patienten bzw. deren Ärzte ermöglichen:** Es muss auch über die Präparate, die sich in der klinischen Prüfung befinden und die einem bestimmten Patientenkreis im Rahmen des „compassionate use“ zu Gute kommen könnten, informiert werden. Allein die Veröffentlichungsverpflichtung des bereits aufgelegten Härtefallprogramms stimmt mit der Zielorientierung des „compassionate use“, nämlich Schwerstkranken den Zugang zu neuen innovativen Arzneimitteln vor deren Zulassung zu ermöglichen, nicht überein.

2. Einleitung

Mittelständische Biotechnologieunternehmen sind nicht nur ein wichtiger Teil der Wertschöpfungskette in der Medizin. Sie sind auch Quelle von neuen Geschäftsmodellen, Produkten und Prozessen und vor allem: Sie leisten einen überproportionalen Beitrag zum Wachstum der Arbeitsplätze und der Aufwendungen für Forschung und Entwicklung¹. Bereits in der Stellungnahme zur Novelle des Arzneimittelgesetzes (AMG) hat BIO Deutschland darauf hingewiesen, dass insbesondere die Änderungen bei der Behandlung mit nicht zugelassenen Medikamenten in Härtefällen für kleine und mittlere forschende Biotechnologieunternehmen kritisch zu beurteilen sind.

Der Branchenverband der Biotechnologieunternehmen, die Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e.V. (BIO Deutschland) begrüßt grundsätzlich, dass das Bundesministerium für Gesundheit zur konkreten Ausformung des „compassionate use“ im Sinne des § 21 Abs. 2 Nr. 6 AMG sowie Art. 83 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 die vorliegende Verordnung über das Inverkehrbringen von Arzneimitteln ohne Genehmigung oder Zulassung in Härtefällen (AMHV) erlassen möchte. Unter „compassionate use“ (wörtliche Übersetzung: „Anwendung aus Mitgefühl“) versteht man das zur Verfügung stellen (noch) nicht zugelassener Arzneimittel aus humanen Erwägungen für schwerkranke Patientinnen und Patienten. Gerade an der Entwicklung von Medikamenten gegen schwere Erkrankungen wie zum Beispiel Krebs, oder gegen seltene Erkrankungen sind häufig kleine Biotechnologieunternehmen beteiligt. Sie haben meist nur eines oder wenige Medikamente in der Entwicklung und keines im Markt. Für solche Unternehmen stellt die gesetzlich vorgesehene kostenlose Bereitstellung für aufwändig hergestellte Medikamente, die sich noch in der Zulassung befinden, eine große, nicht in die Geschäfts- und Existenzplanung eingerechnete Belastung dar.

Umso wichtiger ist es, dass dieses Zur-Verfügung-Stellen noch nicht zugelassener Arzneimittel minimal belastend ausgestaltet wird.

3. Würdigung des Entwurfs für eine Verordnung über das Inverkehrbringen von Arzneimitteln ohne Genehmigung oder Zulassung in Härtefällen (Arzneimittel Härtefall-Verordnung – AMHV)

3.1 Allgemeines

Die Verwendung von nicht zugelassenen Arzneimitteln, die sich in der Zulassungsphase oder in einer noch nicht abgeschlossenen klinischen Prüfung befinden, wurde in Deutschland durch die Verordnung (EG) Nr. 726/2004 (VO 726/2004/EG) unter dem Begriff „compassionate use“ eingeführt. Der vorliegende Entwurf führt hierzu die neue Begrifflichkeit des „Härtefalls“ ein. Der Begriff „compassionate use“ ist medizinisch eingeführt und trifft die Versorgung von Patienten aus medizinisch-ethischen Gründen besser als der Begriff „Härtefall“, der in der deutschen Terminologie einen sozialen Bezug hat. Europarechtlich gesehen verwendet die deutsche Fassung der unmittelbar geltenden VO 726/2004/EG in Art. 83 bereits den Begriff „compassionate use“. Europäische Verordnungen gelten als europäisches Sekundärrecht nach ihrer Verabschiedung direkt in allen Mitgliedsstaaten. Sie sind rechtlich verbindlich, ohne dass es nationaler Umsetzungsmaßnahmen bedarf.

¹ IASB-Kurzbericht Nr. 23/2008, IAB Discussion Paper 02/2008, Expertenkommission Forschung und Innovation (EFI)(Hrsg.)(2008)

Wir empfehlen daher das Wort „Härtefall“ durch die Worte „compassionate use“ und das Wort „Härtefallprogramm“ durch die Worte „compassionate use-Programm“ im gesamten Entwurf der Arzneimittel Härtefall-Verordnung (AMHV-E) zu ersetzen.

Ferner ist die Anwendung des § 10 AMG, der die Kennzeichnungspflicht von Arzneimitteln regelt, für die Fälle des „compassionate use“ nicht vollständig möglich. Wie sich aus § 10 Abs. 1 S. 1 AMG sowie § 11 Abs. 1 S. 1 AMG ergibt, gelten die Regelungen über die Kennzeichnung von Arzneimitteln und die Packungsbeilage auch für solche Arzneimittel, die im Rahmen von „compassionate use“-Programmen abgegeben werden sollen. Solche Arzneimittel sind entsprechend der für klinische Prüfpräparate geltenden Regelungen gekennzeichnet. Diese Bestimmungen stimmen nicht mit den Anforderungen des § 10 AMG überein. Unmöglich ist es sogar die Anforderung des § 10 Abs. 1 Nr. 3 AMG (den Aufdruck der Zulassungsnummer) zu erfüllen.

3.2 Anwendungsbereich (§ 1 AMHV-E)

In § 1 AMHV-E wird der Anwendungsbereich der Verordnung auf Fertigarzneimittel für den Menschen beschränkt, die weder in Deutschland noch in den anderen Mitgliedstaaten der Europäischen Union (EU) oder in den anderen Vertragsstaaten des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum (EWR) zugelassen sind. Im Gegensatz dazu gehen sowohl § 21 Abs. 2 Nr. 6 AMG, der auf Art. 83 der VO 726/2004/EG verweist, als auch Art. 83 Abs. 2 der VO 726/2004/EG selbst im Anwendungsbereich nicht von nicht zugelassenen Arzneimitteln aus, sondern von Arzneimitteln, die entweder Gegenstand eines Antrags auf Erteilung einer Genehmigung für das Inverkehrbringen oder Gegenstand einer noch nicht abgeschlossenen klinischen Prüfung sind.

Die zusätzliche Voraussetzung in § 1 AMHV-E, dass ein Arzneimittel weder in der EU oder dem EWR zugelassen sein dürfen, führt zu einer unnötigen Einschränkung des AMHV-E. Es hätte zur Folge, dass Arzneimittel, die in einem anderen Mitgliedstaat der EU, im EWR oder aber in einem Drittstaat zugelassen sind, zwar von der Zulassungspflicht gemäß § 21 Abs. 2 Nr. 6 AMG freigestellt sind. Die AMHV würde aber dennoch keine Anwendung finden. Für derartige Fälle bliebe es daher bei der derzeitigen Rechtslage, wonach der pharmazeutische Unternehmer im Wesentlichen eigenverantwortlich zu prüfen hat, ob die Voraussetzungen für „compassionate use“ vorliegen oder nicht. Unklar ist, ob dieses Ergebnis gewollt ist oder ob damit – entgegen dem Wortlaut des § 21 Abs. 2 Nr. 6 AMG bzw. Art. 83 der VO 726/2004/EG – gesagt sein soll, dass ein „compassionate use“-Programm nur dann in Betracht kommt, wenn das Arzneimittel nicht in der EU oder dem EWR zugelassen ist. Letzteres wäre abzulehnen, da die AMHV dann gegen höherrangiges Recht, nämlich § 21 Abs. 2 Nr. 6 AMG sowie Art. 83 VO 726/2004/EG verstoßen würde und mit der Zielsetzung des „compassionate use“, nämlich schwerstkranken Menschen mit geeigneten Arzneimitteln zu versorgen nicht vereinbar wäre.

Der Verweis in § 1 S. 4 AMHV-E am Ende auf die Zulassungspflicht nach § 21 AMG könnte zu einem Zirkelschluss führen, da nach dem Wortlauf des § 21 Abs. 2 Nr. 6 AMG die Arzneimittel für den „compassionate use“ gerade keiner Zulassung bedürften. Daher sollte besser auf § 21 Abs. 1 AMG verwiesen werden.

3.3 Begriffsbestimmungen (§ 2 AMHV-E)

Die Definition des „compassionate use“ ist in der VO 726/2004/EG für zentral zuzulassende Arzneimittel zwingend vorgeschrieben. Sie kann von der deutschen Verordnung nicht geändert werden. Die gleiche Definition sollte daher auch für die national zuzulassenden Arzneimittel gelten.

Die im AMHV-E vorgesehene Einschränkung, dass eine nationale Zulassung im EWR „compassionate use“ in Deutschland ausschließt, entspricht für zentral zuzulassende Arzneimittel nicht der Leitlinie der Kommission, nach der es ausschließlich darauf ankommt, ob im Land, in dem „compassionate use“ stattfinden soll, ein Arzneimittel zugelassen ist (“An authorised medicinal product”, as used in Article 83 (2), means a product authorised nationally (national, decentralised or mutual recognition procedures) or by the Community (Centralised Procedure), **in the MS(s) where compassionate use is envisaged**. – *Hervorhebung hinzugefügt*). Die im Entwurf vorgesehene Einschränkung würde deutsche Patienten zum Einzelimport zwingen und sie daher gegenüber anderen Patienten in der europäischen Union benachteiligen. Außerdem wäre die Vereinbarkeit der Einschränkung für zentral zuzulassende Arzneimittel mit der VO 726/2004/EG im Lichte der Leitlinie der Kommission zweifelhaft. Entgegen § 3 Abs. 2 Nr. 11 AMHV-E ist jedenfalls für zentral zuzulassende Arzneimittel nach Art. 83 Abs. 2 VO 726/2004/EG die Anhängigkeit eines Zulassungsantrags oder das Laufen einer klinischen Studie zwingende Voraussetzung. Es besteht kein Anlass, davon für national zuzulassende Arzneimittel abzuweichen.

BIO Deutschland schlägt daher folgende Änderung vor:

Änderungsvorschlag	Reinfassung
<p>Ein Härtefall „compassionate use“ im Sinne dieser Verordnung liegt vor, wenn <u>ein Arzneimittel aus humanen Erwägungen</u> einer Gruppe von Patientinnen oder Patienten <u>zur Verfügung gestellt wird</u>, die an einer zu einer <u>schweren Behinderung Invalidität</u> führenden <u>chronischen oder schweren Erkrankung</u> Krankheit leiden oder deren Krankheit <u>als lebensbedrohend ist</u> gilt, weder und die 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 <u>nicht</u> zufrieden stellend behandelt werden kann können. <u>Das betreffende Arzneimittel muss entweder Gegenstand eines Antrags auf Erteilung einer Genehmigung oder Zulassung in der Europäischen Union oder einem ihrer Mitgliedstaaten oder einem Vertragsstaat des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum oder Gegenstand einer noch nicht abgeschlossenen klinischen Prüfung sein.</u></p>	<p>Ein „compassionate use“ im Sinne dieser Verordnung liegt vor, wenn ein Arzneimittel aus humanen Erwägungen einer Gruppe von Patientinnen oder Patienten zur Verfügung gestellt wird, die an einer zu Invalidität führenden chronischen oder schweren Krankheit leiden oder deren Krankheit als lebensbedrohend gilt und die mit einem im Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes genehmigten oder zugelassenen Arzneimittel nicht zufrieden stellend behandelt werden können. Das betreffende Arzneimittel muss entweder Gegenstand eines Antrags auf Erteilung einer Genehmigung oder Zulassung in der Europäischen Union oder einem ihrer Mitgliedstaaten oder einem Vertragsstaat des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum oder Gegenstand einer noch nicht abgeschlossenen klinischen Prüfung sein.</p>

3.4 Anzeige des „compassionate use“-Programms (§ 3 AMHV-E)

Der Entwurf zur Verordnung sieht einen „Katalog“ von 17 Vorlagevoraussetzungen vor, die in schriftlicher und elektronischer Form in deutscher oder englischer Sprache (Ausnahme: Absatz 2 – Nr. 13) eingereicht werden müssen. Es ist selbstverständlich nachvollziehbar, dass die zuständige Bundesoberbehörde umfangreiche Unterlagen benötigt, um die Durchführung eines „compassionate use“-Programms abschließend beurteilen zu können. Dennoch ist der Situation des pharmazeutischen Unternehmers für die spezielle deutsche Vorgabe (kostenlose Abgabe seines Arzneimittels) in diesem Zusammenhang Rechnung zu tragen. Es muss daher sichergestellt werden, dass der Aufwand und die Kosten, die sich bereits durch die kostenlose Abgabe des entsprechenden Arzneimittels ergeben, nicht unnötig durch eine Zwangsvorlage bzw. durch weitere Zwangsmaßnahmen gegenüber der zuständigen Bundesoberbehörde für den Hersteller des Arzneimittels erhöht werden. Notwendig ist eine Struktur, die es dem pharmazeutischen Hersteller erlaubt, mit den bereits generierten Unterlagen, die auch für eine Genehmigung oder Zulassung gebraucht werden, alle erforderlichen Voraussetzungen zu erfüllen.

3.4.1 Verantwortliche Person

§ 3 Abs. 1 Satz 1 AMHV-E definiert die verantwortliche Person als eine Person, die die Verantwortung für die Veranlassung, Organisation und Finanzierung eines „compassionate use“-Programms übernimmt (Legaldefinition). Der Pflichten- und Verantwortungsbereich der verantwortlichen Person wird in § 5 AMHV-E konkretisiert. Nach dem Gesetzeswortlaut selbst ist unklar, ob es sich um eine natürliche Person handeln kann oder nicht. § 3 Abs. 2 Nr. 1 AMHV-E gibt an, dass der Anzeige des „compassionate use“-Programms „Name oder Firma und Anschrift der verantwortlichen Person und sofern vorhanden, des in der EU oder im EWR niedergelassenen Vertreters“ beigefügt werden muss. Aus der Begründung zu § 3 Abs. 1 (S. 16) ergibt sich, dass die verantwortliche Person der Antragssteller der Zulassung oder der Genehmigung oder der Sponsor der genehmigten klinischen Prüfung sein kann. An weiteren Stellen in der Gesetzesbegründung wird deutlich, dass der Ordnungsgeber davon ausgeht, dass der pharmazeutische Unternehmer die verantwortliche Person sein soll (vgl. S. 13 unter IV. Bürokratiekosten, S. 19 zu § 2 Abs. 2 Nr. 17).

Zur Vermeidung von Unsicherheiten schlägt BIO Deutschland folgende Formulierung vor:

Änderungsvorschlag	Reinfassung
(1) Eine <u>natürliche oder juristische</u> Person, die die Verantwortung für die Veranlassung, die Organisation und Finanzierung eines <u>Härtefall „compassionate use“-Programms</u> übernimmt (verantwortliche Person), [...]	(1) Eine natürliche oder juristische Person, die die Verantwortung für die Veranlassung, die Organisation und Finanzierung eines „compassionate use“-Programms übernimmt (verantwortliche Person), [...]

3.4.2 Einbeziehung klinische Prüfung (Nr. 6)

§ 3 Abs. 2 Nr. 6 AMHV-E sieht die Begründung vor, weshalb eine Patientengruppe nicht in eine laufende klinische Prüfung einbezogen werden kann. Wir schlagen vor, diesen Absatz ersatzlos zu streichen. Eine ganze Patientengruppe in Deutschland kann unter praktischen Gesichtspunkten nie in eine laufende klinische Studie einbezogen werden. Eine klinische Studie ist an Prüfärzte und Prüfzentren gebunden und kann

nachträglich nicht beliebig erweitert werden. Selbst wenn eine Studie in Deutschland läuft, ist in praktischer Hinsicht immer davon auszugehen, dass Patienten, die theoretisch die Einschlusskriterien erfüllen, aus Ortsgründen nicht einbezogen werden können. Der Gedanke des Vorrangs der klinischen Prüfung, der auch der Leitlinie der Kommission entspricht, ist als materielle Voraussetzung für die Aufnahme eines einzelnen Patienten in das „compassionate use“-Programm zu berücksichtigen, siehe dazu unten 3.5.6.

Änderungsvorschlag	Reinfassung
6. Begründung, dass eine Einbeziehung der Patienten- gruppe in eine laufende klinische Prüfung nicht möglich ist,	(zu ersetzen durch § 4 Abs. 7 neu)

3.4.3 Wirksamkeit und Sicherheit (Nr. 8)

§ 3 Abs. 2 Nr. 8 AMHV-E fordert Belege und eine Begründung für die Annahme, dass das Arzneimittel sicher und wirksam bei der vorgesehenen Anwendung ist. Zu bedenken ist insoweit, dass die Verordnung (EG) Nr. 507/2006 bereits die Erteilung einer bedingten Zulassung auf Gemeinschaftsebene ermöglicht, ohne dass die Ergebnisse von klinischen Prüfungen der Phase III vorliegen. Diese Anforderungshürde ist daher zu hoch, insbesondere in den Bereichen der Onkologie, der Orphan Drugs (Arzneimittel gemäß der Verordnung (EG) Nr. 141/200) sowie von HIV-Erkrankungen. Im Übrigen ist es gerade bei austerapierten Patienten, die unter tödlich verlaufenden Erkrankungen leiden, eine Frage des Einzelfalls, ob eine Behandlung mit einem nicht zugelassenen Arzneimittel angezeigt ist. Diese Beurteilung sollte vom behandelnden Arzt vorgenommen werden, nicht von der zuständigen Bundesoberbehörde.

3.4.4 Negative behördliche Entscheidung (Nr. 11)

Nach § 3 Abs. 2 Nr. 11 AMVH-E wird eine Begründung bei negativer behördlicher Entscheidung gefordert. Wir schlagen vor, diesen Absatz ebenfalls ersatzlos zu streichen. Zunächst liegt offensichtlich ein Redaktionsversehen vor, gemeint scheint nicht der Antrag, sondern die Genehmigung oder Zulassung selbst zu sein. Ein Antrag kann nicht unter Nebenbestimmungen erteilt werden. Bei einer unter Nebenbestimmung erteilten Zulassung (in Deutschland) scheidet „compassionate use“ von vornherein aus, weil ein zugelassenes Präparat zur Behandlung vorliegt. Ein „Off Label Use“ (also der Gebrauch eines Arzneimittels außerhalb des in der Zulassung beantragten und von den nationalen oder europäischen Zulassungsbehörden genehmigten Gebrauchs, beispielsweise hinsichtlich der Anwendungsgebiete (Indikationen), der Dosierung oder der Behandlungsdauer) wird von „compassionate use“ gerade nicht erfasst (siehe Begründung zu § 1 AMVH-E, S. 15). Im Fall eines versagten Antrags auf Zulassung oder einer zurückgenommenen Genehmigung einer Prüfung scheidet nach Art. 83 VO 726/2004/EG „compassionate use“ ebenfalls aus, jedenfalls für zentral zuzulassende Arzneimittel, weil dafür ein anhängiger Antrag erforderlich ist (sofern nicht alternativ eine – weitere – Studie läuft). Sofern in der Begründung zu dieser Ziffer ausgeführt wird, dass ein „compassionate use“-Programm dann nicht in Betracht kommt, wenn eine klinische Prüfung nur in einem Drittstaat durchgeführt wird, ist diese Auffassung unzutreffend. Art. 83 Abs. 2 S. 2 VO 726/2004/EG verlangt insoweit lediglich, dass das betreffende Arzneimittel Gegenstand einer noch nicht abgeschlossenen klinischen Prü-

fung sein muss. Es spielt keine Rolle, wo diese klinische Prüfung durchgeführt wird. Dies steht im Übrigen auch im Widerspruch zu den zulassungsrechtlichen Anforderungen. Denn klinische Prüfungen, die innerhalb der EU für Genehmigungs- bzw. Zulassungsanträge verwendet werden sollen, können weltweit durchgeführt werden, solange die Einhaltung der GCP-Grundsätze gewährleistet ist. Es sind daher keine Konstellationen erkennbar, in denen diese Begründung relevant werden könnte.

Änderungsvorschlag	Reinfassung
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,	-ersatzlos zu streichen-

3.5 Beginn und Dauer des „compassionate use“-Programms (§ 4 AMVH-E)

Diese Regelung ist im Wesentlichen an die Genehmigungsvorschriften zur klinischen Prüfung angelehnt. Die Gesetzesbegründung zu § 4 AMVH-E (vgl. S. 20) betont, dass angesichts knapper Zeitvorgaben und zur Minimierung bürokratischer Hürden auf ein formales Genehmigungsverfahren verzichtet werden soll. Die Bundesoberbehörde kann widersprechen, wenn die Voraussetzungen für die Durchführung des „compassionate use“-Programms nicht vorliegen oder Anhaltspunkte dafür vorliegen, dass die gemachten Angaben unrichtig sind oder dass die sichere Anwendung des Arzneimittels nicht gewährleistet ist. Ebenfalls ist ein nachträglicher Widerspruch möglich, wenn die vorbenannten Gründe nachträglich entfallen (vgl. § 4 Abs. 2 Satz 2 und 3 AMHV-E). Hat die Bundesoberbehörde widersprochen, darf das „compassionate use“-Programm nicht begonnen oder weitergeführt werden (§ 4 Abs. 2 Satz 4 AMHV-E).

3.5.1 Beginn des „compassionate use“-Programms (§ 4 Abs. 1 AMHV-E)

Ein gravierender Mangel von § 4 Abs. 1 AMHV-E ist es, dass die Durchführung des „compassionate use“-Programms nicht allein davon abhängt, dass die verantwortliche Person eine ordnungsgemäße Anzeige abgegeben hat. Vielmehr darf gemäß § 4 Abs. 2 AMHV-E erst dann mit der Durchführung des „compassionate use“-Programms begonnen werden, wenn der verantwortlichen Person die Bestätigung des Eingangs der Anzeige zugegangen ist. Damit hat die zuständige Bundesoberbehörde es praktisch in der Hand, den Beginn der Durchführung eines „compassionate use“-Programms zu verzögern. Angesichts der umfangreichen vorzulegenden Unterlagen einerseits und der kurzen Frist von 14 Tagen andererseits ist zu befürchten, dass diese Frist von der zuständigen Bundesoberbehörde nicht eingehalten werden kann. Sofern die Bestätigung des Eingangs der Anzeige nicht vorliegt, darf mit der Durchführung nicht begonnen werden. Im Sinne der betroffenen Patientinnen und Patienten ist eine Regelung entsprechend der Bestimmung des § 29 Abs. 2 a AMG anzustreben, um diesen schnellstmöglich den Zugang zu innovativen Arzneimitteln zu geben. Mit der Durchführung des „compassionate use“-Programms soll begonnen werden dürfen, wenn die zuständige

Bundesoberbehörde der Durchführung des „compassionate use“-Programms nicht innerhalb einer Frist von zwei Wochen widersprochen hat.

Änderungsvorschlag	Reinfassung
<p>(1) Widerspricht dDie zuständige Bundesoberbehörde bestätigt der verantwortlichen Person nicht innerhalb von zwei Wochen nach 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, kann mit der Durchführung des „compassionate use“-Programms begonnen werden. Fordert dDie zuständige Bundesoberbehörde von bestätigt der verantwortlichen Person weitere Unterlagen, kann innerhalb von zwei Wochen nach Eingang und Prüfung der nachgereichten Unterlagen mit dem „compassionate use“-Programm begonnen werden, sofern die zuständige Bundesoberbehörde nicht widerspricht zutreffend, den Eingang der ordnungsgemäßen Anzeige (bestätigte Anzeige).</p> <p>(2) Mit der Durchführung des Compassionate use-Programms kann mit Zugang der bestätigten Anzeige begonnen werden, es sei denn, die Bundesoberbehörde hat der Durchführung widersprochen. Die Bundesoberbehörde kann widersprechen, [...]</p>	<p>(1) Widerspricht die zuständige Bundesoberbehörde der verantwortlichen Person nicht innerhalb von zwei Wochen nach Eingang der ordnungsgemäßen 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, kann mit der Durchführung des „compassionate use“-Programms begonnen werden. Fordert die zuständige Bundesoberbehörde von der verantwortlichen Person weitere Unterlagen, kann innerhalb von zwei Wochen nach Eingang der nachgereichten Unterlagen mit dem "compassionate use“-Programm begonnen werden, sofern die zuständige Bundesoberbehörde nicht widerspricht.</p> <p>(2) Die Bundesoberbehörde kann widersprechen, [...]</p>

3.5.2 Durchführungsvoraussetzungen (§ 4 Abs. 2 AMHV-E)

In § 4 Abs. 2 AMHV-E wird es zudem versäumt, die Voraussetzungen für die Durchführung eines „compassionate use“-Programms genauer festzulegen. In der Verordnung fehlt eine Bestimmung derjenigen Gründe, die die zuständige Bundesoberbehörde berechtigen, der Durchführung eines „compassionate use“-Programms zu widersprechen. Es fehlt ein Katalog von Widerspruchsgründen, wie er etwa in § 42 Abs. 1 S. 7 AMG bzw. in § 42 Abs. 2 S. 3 AMG in Bezug auf klinische Prüfungen zu finden ist.

3.5.3 Beginn des „compassionate use“-Programms - Ausnahmen zu Abs. 1 (§ 4 Abs. 4 AMHV-E)

In § 4 Abs. 4 AMHV-E gilt in Bezug auf Arzneimittel für neuartige Therapien oder solche, bei denen die klinische Prüfung nicht in Deutschland durchgeführt worden ist, statt der Frist in Abs. 1 eine angemessene Frist. Grund ist ein erhöhter Prüfaufwand bzw. dass die zuständige Bundesoberbehörde erstmalig mit der Sache befasst ist. Die Textfassung des AMHV-E „angemessene Frist“ ist unbestimmt und bedarf der Festlegung im

Einzelfall. Im Sinne von Vorhersehbarkeit und Transparenz sollte eine Höchstfrist festgelegt werden. Bei Bestätigung durch die Bundesoberbehörde kann sofort begonnen werden.

Änderungsvorschlag	Reinfassung
(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, gibt <u>kann</u> abweichend von Absatz 1 <u>mit der Durchführung des „compassionate use“-Programms begonnen werden, wenn die Bundesoberbehörde nicht innerhalb einer angemessenen Frist von zwei Monaten widerspricht. Nach Bestätigung durch die zuständige Bundesoberbehörde kann sofort mit dem „compassionate use“-Programm begonnen werden.</u>	(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, <u>kann</u> abweichend von Absatz 1 mit der Durchführung des „compassionate use“-Programms begonnen werden, wenn die Bundesoberbehörde nicht innerhalb einer Frist von zwei Monaten widerspricht. Nach Bestätigung durch die zuständige Bundesoberbehörde kann sofort mit dem „compassionate use“-Programm begonnen werden.

3.5.4 Ende des „compassionate use“-Programms (§ 4 Abs. 5 AMHV-E)

Durch die vorgeschlagenen Änderungen in Abs. 1 und Abs. 4 ergibt sich eine Folgeänderung in Abs. 5:

Änderungsvorschlag	Reinfassung
(5) Das Härtefall <u>„compassionate use“-Programm</u> endet mit der Genehmigung oder Zulassung des Arzneimittels, spätestens jedoch ein Jahr nach <u>Zugang</u> der <u>bestätigten</u> Anzeige <u>bzw. dem Eingang der nachgereichten Unterlagen</u> oder der nach Absatz 3 erforderlichen Genehmigung. Eine wiederholte Anzeige ist zulässig.	(5) Das „compassionate use“-Programm endet mit der Genehmigung oder Zulassung des Arzneimittels, spätestens jedoch ein Jahr nach der Anzeige bzw. dem Eingang der nachgereichten Unterlagen oder der nach Absatz 3 erforderlichen Genehmigung. Eine wiederholte Anzeige ist zulässig.

3.5.5 Verfügbarkeit des Arzneimittels nach Zulassung (§ 4 Abs. 6 AMHV-E)

Die Vorschrift des § 4 Abs. 6 AMHV sieht vor, dass der pharmazeutische Unternehmer gewährleistet, dass nach der Genehmigung oder der Zulassung des Arzneimittels den Patienten, die am „compassionate use“-Programm teilgenommen haben, das Präparat bis zur tatsächlichen Verfügbarkeit auf dem Markt weiter zur Verfügung gestellt wird. Damit sollen Behandlungslücken vermieden werden (vgl. S. 21 Gesetzesbegründung), die entstehen können, wenn das Arzneimittel zwar eine Genehmigung oder Zulassung hat, aber noch nicht auf dem Markt verfügbar ist. Ausweislich der Gesetzesbegründung soll die verantwortliche Person gewährleisten, dass das Arzneimittel den Patienten, die am Programm teilgenommen haben, bis zur tatsächlichen Verfügbarkeit auf dem Markt zur Verfügung gestellt wird. Der Gesetzestext selbst spricht allerdings hier vom pharmazeutischen Unternehmer, der dieses zu gewährleisten hat. Als verantwortliche Person sollten jedoch auch natürliche Personen oder juristische Personen, die nicht pharmazeutische Unternehmer sind, in Betracht kommen (siehe insoweit Vorschlag zu § 3 Abs. 1 AMHV-E).

Da eine Regelung zum Verhalten des pharmazeutischen Unternehmers nach erfolgter Zulassung kein „compassionate use“ im eigentlichen Sinn ist (Art. 83 Abs. 2 VO 726/2004/EG stellt insofern eindeutig darauf ab, dass das Arzneimittel noch nicht zugelassen ist), kann eine derartige Regelung nur in § 1 AMHV-E vorgenommen werden. Eine Regelung in § 4 Abs. 6 AMGHV-E läuft leer, wenn für diesen Fall die AMHV-E aufgrund § 1 AMHV-E selbst nicht anwendbar ist. Klargestellt werden muss insoweit, dass das Zur-Verfügung-Stellen nach erfolgter Genehmigung bzw. Zulassung kostenpflichtig ist.

Änderungsvorschlag	Reinfassung
<p>(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.</p> <p>§1 Anwendungsbereich</p> <p>(1) [...]</p> <p><u>(2) Der pharmazeutische Unternehmer gewährleistet, dass nach der Genehmigung oder der Zulassung des Arzneimittels den Patientinnen und Patienten, die am „compassionate use“-Programm teilgenommen haben, das Arzneimittel bis zur tatsächlichen Verfügbarkeit auf dem Markt kostenpflichtig zur Verfügung gestellt wird.</u></p>	<p>§1 Anwendungsbereich</p> <p>(1) [...]</p> <p>(2) Der pharmazeutische Unternehmer gewährleistet, dass nach der Genehmigung oder der Zulassung des Arzneimittels den Patientinnen und Patienten, die am „compassionate use“-Programm teilgenommen haben, das Arzneimittel bis zur tatsächlichen Verfügbarkeit auf dem Markt kostenpflichtig zur Verfügung gestellt wird.</p>

3.5.6 Verhältnis zu klinischen Prüfungen (§ 4 Abs. 7 AMHV-E -neu-)

Der Gedanke des Vorrangs der klinischen Prüfung, der auch der Leitlinie der Kommission entspricht, ist als materielle Voraussetzung für die Aufnahme eines einzelnen Patienten in das „compassionate use“-Programm zu berücksichtigen (siehe oben Punkt 3.4.2). Die Regelung sollte in § 4 Abs. 7 AMHV-E (neu) erfolgen:

Änderungsvorschlag	Reinfassung
<p><u>(7) Vor einer Aufnahme eines Patienten oder einer Patientin in ein „compassionate use“-Programm hat die verantwortliche Person zu prüfen, ob eine Aufnahme in eine laufende klinische Prüfung möglich ist. Ist eine solche Aufnahme möglich, hat sie Vorrang vor der Aufnahme in das „compassionate use“-Programm.</u></p>	<p>(7) Vor einer Aufnahme eines Patienten oder einer Patientin in ein „compassionate use“-Programm hat die verantwortliche Person zu prüfen, ob eine Aufnahme in eine laufende klinische Prüfung möglich ist. Ist eine solche Aufnahme möglich, hat sie Vorrang vor der Aufnahme in das „compassionate use“-Programm.</p>

3.6 Informationspflichten der zuständigen Behörde (§ 6 AMHV-E)

§ 6 Abs. 4 AMHV-E sieht vor, dass die Bundesoberbehörde der Öffentlichkeit Informationen über ihr angezeigte „compassionate use“-Programme zur Verfügung stellt. Im Verordnungsentwurf fehlt aber die Möglichkeit, dass auch den Fachkreisen Informationen darüber zur Verfügung gestellt werden, dass sich Präparate in der klinischen Prüfung befinden, die einer bestimmten Patientenklientel im Rahmen des „compassionate use“ zu Gute kommen könnten. Die Zielsetzung der AMHV-E ist es, Schwerkranken quasi als letzten Ausweg den Zugang zu neuen innovativen Arzneimitteln zu geben. Patienten und Fachkreise müssen daher die Möglichkeit bekommen, frühzeitig, umfassend und klar verständlich über Medikamente informiert zu werden, die in „compassionate use“-Programmen aufgelegt werden (sollen). Deshalb muss eine Regelung entwickelt werden, die eine frühzeitige Information der Fachkreise sicherstellt. Allein die Veröffentlichungsverpflichtung des bereits aufgelegten „compassionate use“-Programms ist in diesem Punkt völlig unzureichend, weil insbesondere die Ärzte im Vorfeld Informationen darüber brauchen, mit welchen Arzneimitteln ihre „compassionate use“-Patienten evtl. therapiert werden könnten. Dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) könnte die Ermächtigung gegeben werden, die verantwortliche Person zu einer sachlichen Veröffentlichung zu verpflichten, die neben einer Beschreibung des Arzneimittels auch geeignete Patienten benennt.

3.7 Übergangsregelungen (§ 7 Abs. 2 AMHV-E)

§ 7 Abs. 2 AMHV-E sieht vor, dass die Verordnung keine Anwendung auf die bei Inkrafttreten durchgeführten „compassionate use“-Programme findet. Der Begriff „durchgeführt“ ist dabei für eine scharfe Abgrenzung zu weit. Gilt hier der Einschluss des ersten Patienten in eine klinische Prüfung, in deren Anschluss im Prüfplan eine Weiterbehandlung beschrieben wird, als Beginn des „compassionate use“-Programms? Oder ist es der Zeitpunkt, an dem der erste Patient die erste Gabe der Medikation erhalten hat? Hier sollte statt von der Durchführung eines „compassionate use“-Programms von der Bekanntgabe an die Bundesoberbehörde ausgegangen werden. BIO Deutschland schlägt daher folgende Formulierung vor:

Änderungsvorschlag	Reinfassung
(2) <u>Härtefallp</u> „Compassionate use“-Programme, die <u>der zuständigen Bundesoberbehörde</u> bei Inkrafttreten der Verordnung <u>durchgeführt angezeigt</u> <u>werden sind</u> , können unabhängig von den Vorgaben dieser Verordnung weiter geführt werden.	(2) „Compassionate use“-Programme, die der zuständigen Bundesoberbehörde bei Inkrafttreten der Verordnung angezeigt worden sind, können unabhängig von den Vorgaben dieser Verordnung weiter geführt werden.

Berlin, den 10. Mai 2010

BIO DEUTSCHLAND

Arbeitsgruppe Gesundheitspolitik, BIO Deutschland e.V.:

Dr. Robert Schupp, Geschäftsführer der Celgene GmbH, leitet die Arbeitsgruppe „Gesundheitspolitik“ mit Vertreterinnen und Vertretern der Unternehmen und Institute Celgene GmbH, Eurofins Medigenomix GmbH, FGK Clinical Reserach GmbH, Fresenius Biotech GmbH, hameln rds GmbH, Intendis GmbH, Jonesday, MagForce Nanotechnologies AG, MediGene AG, Nycomed GmbH, PricewaterhouseCoopers AG, Revotar Biopharmaceuticals AG, Sandoz International GmbH, TRM Universität Leipzig, ViroLogik GmbH u.a.

Die Biotechnologie-Industrie-Organisation Deutschland e.V. (BIO Deutschland) hat sich mit ihren mehr als 250 Mitgliedern – Unternehmen, BioRegionen und Branchen-Dienstleistern – zum Ziel gesetzt, in Deutschland die Entwicklung eines innovativen Wirtschaftszweiges auf Basis der modernen Biowissenschaften zu unterstützen und zu fördern. **Dr. Peter Heinrich** (CEO der MagForce Nanotechnologies AG) ist Vorstandsvorsitzender der BIO Deutschland.

Fördermitglieder der BIO Deutschland sind **berlinbiotechpark GmbH, BusinessWire, Celgene GmbH, CMS Hasche Sigle, Commerzbank AG, Deutsche Bank AG, EBD Group, Ernst & Young AG, KPMG AG, Miltenyi Biotec GmbH, MLawGroup, PricewaterhouseCoopers AG** und **TVM Capital GmbH**.

Weitere Informationen zur Tätigkeit der BIO Deutschland und der Arbeitsgruppen erhalten Sie gerne auf Anfrage bei der Geschäftsstelle des Verbandes oder unter www.biodeutschland.org

BIO Deutschland e.V.
Tegeler Weg 33 / berlinbiotechpark
10589 Berlin
Tel.: 0 30-345 05 93 30
Fax: 0 30-345 05 93 59
E-Mail: info@biodeutschland.org