



Leitfaden zur Anzeige eines Arzneimittel-Härtefallprogramms nach Arzneimittel-Härtefall-Verordnung (AMHV)

Version 1.3 vom 20. April 2017

Inhalt

1	Glossar.....	3
2	Einleitung	4
2.1	Abgrenzung Härtefallprogramm und Einzelfallbehandlung.....	5
2.2	Voraussetzungen für Arzneimittel-Härtefallprogramme	6
2.3	Zuständige Bundesoberbehörde	8
3	Anzeige	10
3.1	Verantwortliche Person	10
3.2	Erforderliche Angaben und Unterlagen	10
3.2.1	Anschreiben (Cover letter)	10
3.2.2	Unterlagen nach § 3 Absatz 2 AMHV	11
3.3	Einreichung der Anzeige.....	17
3.3.1	Form der schriftlichen Einreichung	17
3.3.2	Form der elektronischen Einreichung.....	18
4	Bestätigung der Anzeige durch das BfArM	19
4.1	Anzeigeverfahren.....	19
4.2	Fristen.....	19
4.2.1	Arzneimittel mit gentechnisch veränderten Organismen.....	19
5	Widerspruch.....	21
5.1	Widerspruch durch die Bundesoberbehörde vor Beginn des Härtefallprogramms.....	21
5.2	Nachträglicher Widerspruch gegen ein bereits laufendes Härtefallprogramm durch die Bundesoberbehörde	21
5.3	Rechtsmittel gegen den Widerspruchsbescheid des BfArM	22

6	Dauer und Wiederanzeige eines Härtefallprogramms	23
6.1	Dauer eines Härtefallprogramms	23
6.2	Wiederanzeige eines bereits bestätigten/genehmigten Härtefallprogramms	24
6.2.1	Sicherheitsbericht bei Wiederanzeige	24
7	Mitteilungspflichten der verantwortlichen Person.....	25
7.1	Verdachtsfälle von schwerwiegenden Nebenwirkungen.....	25
7.2	Änderungen der Angaben nach § 3 AMHV	25
7.3	Abbruch des Härtefallprogramms.....	25
7.4	Sicherheitsbericht	25
7.5	Gutachten	26
7.6	Signifikante Änderungen.....	26
8	Verantwortungsbereich der verantwortlichen Person.....	27
8.1	Risikoerfassung und Risikoabwehr	27
8.2	Umsetzung des Härtefallprogramms	27
8.3	Kennzeichnung	27
8.4	Herstellung und Einfuhr (GMP)	28
8.5	Archivierung.....	28
9	Anhänge.....	29
9.1	Format des jährlichen Sicherheitsberichts.....	29
9.2	Beschreibung der Ordnerstruktur zur elektronischen Einreichung.....	30

Änderungen

Version 1.0, 01.08.2013:	Erstausgabe
Version 1.1, 05.08.2013:	Klarstellung unter 3.3.1 zur Anzahl der Kopien
Version 1.2, 25.03.2014:	Korrektur des Algorithmus unter 2.2. zu Frage 4
Version 1.3, 20.04.2017:	Englische Übersetzung verfügbar, kleinere sprachliche Überarbeitungen

1 Glossar

AMHV	Verordnung über das Inverkehrbringen von Arzneimitteln ohne Genehmigung oder ohne Zulassung in Härtefällen (Arzneimittel-Härtefall-Verordnung – AMHV)
BOB	Bundesoberbehörde. Entsprechend der Zuständigkeitsregelung nach § 77 Arzneimittelgesetz (AMG) für Arzneimittel-Härtefallprogramme entweder das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) oder das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)
Compassionate Use	Zurverfügungstellung eines nicht zugelassenen oder nicht genehmigten Arzneimittels, das grundsätzlich der Pflicht zur Zulassung oder Genehmigung unterliegt, aus humanen Erwägungen bei einer Gruppe von Patienten, die an einer Erkrankung leiden, die zu einer schweren Behinderung führen würde oder als lebensbedrohend gilt und die mit einem zugelassenen oder genehmigten Arzneimittel nicht zufrieden stellend behandelt werden können
Compassionate Use Program	Arzneimittel-Härtefallprogramm im Sinne des § 2 Absatz 1 Arzneimittel-Härtefall-Verordnung (AMHV)
Data lock point	Zeitpunkt des Schlusses der Sicherheitsdatenbank für den Sicherheitsbericht. Nach diesem Datum gemeldete Nebenwirkungen werden nicht mehr in den aktuellen sondern den folgenden Sicherheitsbericht aufgenommen.
Verantwortliche Person	Eine Person, die die Verantwortung für die Veranlassung, die Organisation und Finanzierung eines Arzneimittel-Härtefallprogramms übernimmt (§ 3 Absatz 1 AMHV) und verantwortlich für die Anzeige und die ordnungsgemäße Durchführung eines Härtefallprogramms ist (§ 7 AMHV)

2 Einleitung

Mit Wirkung zum 22. Juli 2010 ist die „Verordnung über das Inverkehrbringen von Arzneimitteln ohne Genehmigung oder ohne Zulassung in Härtefällen (Arzneimittel-Härtefall-Verordnung – AMHV)“ in Kraft getreten. Diese Rechtsverordnung des Bundesministerium für Gesundheit nach [§ 80 Satz 1 Nr. 3a](#) in Verbindung mit Satz 3 und 4 und in Verbindung mit [§ 83 des Arzneimittelgesetzes](#) (AMG) regelt die Verfahren im Rahmen von Arzneimittel-Härtefallprogrammen, wie sie in [§ 21 Absatz 2 Nr. 6 AMG](#) definiert sind.

§ 21 Absatz 2 Nr. 6 AMG stellt Arzneimittel von der Pflicht zur Zulassung frei, die „[...] unter den in Artikel 83 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 genannten Voraussetzungen **kostenlos** für eine Anwendung bei Patienten zur Verfügung gestellt werden, die an **einer zu einer schweren Behinderung führenden Erkrankung leiden oder deren Krankheit lebensbedrohend ist, und** die mit einem zugelassenen Arzneimittel nicht zufrieden stellend behandelt werden können; dies gilt auch für die nicht den Kategorien des Artikels 3 Absatz 1 oder 2 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 zugehörigen Arzneimittel; [...]“

[Artikel 83 der Verordnung \(EG\) 726/2004](#) legt fest:

„(1) Abweichend von Artikel 6 der Richtlinie 2001/83/EG können die Mitgliedstaaten ein Humanarzneimittel, das zu den Kategorien im Sinne des Artikels 3 Absätze 1 und 2 dieser Verordnung gehört, für einen „compassionate use“¹ zur Verfügung stellen.

(2) Für die Zwecke dieses Artikels bedeutet „compassionate use“, dass ein den Kategorien des Artikels 3 Absätze 1 und 2 zugehöriges Arzneimittel aus humanen Erwägungen einer Gruppe von 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 genehmigten Arzneimittel nicht zufrieden stellend behandelt werden können. Das betreffende Arzneimittel muss entweder Gegenstand eines Antrags auf Erteilung einer Genehmigung für das Inverkehrbringen nach Artikel 6 dieser Verordnung oder Gegenstand einer noch nicht abgeschlossenen klinischen Prüfung sein.

(3) Macht ein Mitgliedstaat von der in Absatz 1 vorgesehenen Möglichkeit Gebrauch, so setzt er die Agentur davon in Kenntnis.

(4) Wird ein „compassionate use“ in Betracht gezogen, so kann der Ausschuss für Humanarzneimittel nach Konsultation des Herstellers oder des Antragstellers Gutachten über die Bedingungen für die Verwendung und die Bereitstellung sowie über die Zielpatienten abgeben. Die Gutachten sind regelmäßig zu aktualisieren.

(5) Die Mitgliedstaaten tragen allen verfügbaren Gutachten Rechnung.

¹ Entsprechend § 2 (1) AMHV ist ein Arzneimittel-Härtefallprogramm ein „compassionate-use Programm“ im Sinne der Verordnung (EG) 726/2004

(6) Die Agentur führt ein aktuelles Verzeichnis der gemäß Absatz 4 abgegebenen Gutachten, das sie auf ihrer Website veröffentlicht. Artikel 24 Absatz 1 und Artikel 25 gelten entsprechend.

(7) Die in Absatz 4 genannten Gutachten berühren nicht die zivilrechtliche Haftung oder strafrechtliche Verantwortung des Herstellers oder des Antragstellers für eine Genehmigung für das Inverkehrbringen.“

Seit Inkrafttreten der Arzneimittel-Härtefall-Verordnung (AMHV) besteht damit die Verpflichtung für die so genannte verantwortliche Person, vor Beginn der Durchführung eines Arzneimittel-Härtefallprogramms dieses bei der zuständigen Bundesoberbehörde gemäß [§ 3 AMHV](#) anzuzeigen. Mit der Durchführung des Härtefallprogramms darf erst begonnen werden, wenn die zuständige Bundesoberbehörde die Anzeige bestätigt hat ("bestätigte Anzeige") und gleichzeitig der Durchführung des Härtefallprogramms nicht widersprochen hat.

2.1 Abgrenzung Härtefallprogramm und Einzelfallbehandlung

Das Arzneimittelgesetz nimmt bei seinen Regelungen zur Freistellung von der Zulassung in [§ 21 Absatz 2 Nr. 6 AMG](#) ausdrücklich auf die in [Artikel 83 der Verordnung \(EG\) 726/2004](#) genannten Voraussetzungen Bezug. Artikel 83 (2) der Verordnung (EG) 726/2004 bezieht sich bei der Definition des „compassionate use“ ausdrücklich auf eine **Gruppe von Patienten**, die an einer schweren zur Behinderungen führenden oder lebensbedrohenden Erkrankung leiden, die mit einem zugelassenen Arzneimittel nicht zufrieden stellend behandelt werden können. In Verbindung mit [§ 2 AMHV](#) ist damit klargestellt, dass sich die Regelungen des AMG und der AMHV zu Compassionate Use ausschließlich auf Härtefallprogramme beziehen, also auf Programme, die sich auf die Behandlung von Patientengruppen beziehen. Die Behandlung im individuellen Einzelfall unter individuellen Einsatz eines nicht genehmigten oder nicht zugelassenen Arzneimittels bei nur einer Patientin oder einem Patienten unter der unmittelbaren Verantwortung einer Ärztin oder eines Arztes ist nicht durch das Arzneimittelgesetz und damit auch nicht durch die AMHV geregelt. Daher besteht auch für die Fragen des Einzelfalls außerhalb von Arzneimittel-Härtefallprogrammen keine Zuständigkeit für das BfArM.

Für den individuellen Einsatz im Einzelfall sind aufgrund des Nichtzutreffens von § 21 Absatz 2 Nr. 6 AMG und der AMHV weder die Verbotsbeschränkungen zur Einfuhr nicht zugelassener oder genehmigter Arzneimittel, die der Pflicht zur Zulassung oder Genehmigung unterliegen, noch das Verbot des Inverkehrbringens nicht zugelassener oder genehmigter Arzneimittel, die der Pflicht zur Zulassung oder Genehmigung unterliegen, aufgehoben. Daher könnte eine Zurverfügungstellung eines nicht zugelassenen oder genehmigten Arzneimittels, das der Pflicht zur Zulassung oder Genehmigung unterliegt, im individuellen Einzelfall ein strafbares Handeln darstellen. In wie weit in solchen Fällen im jeweils konkreten Einzelfall die Voraussetzungen für z.B. einen rechtfertigenden Notstand, wie er z.B. im Strafgesetzbuch definiert ist, gegeben sind, muss individuell geprüft werden. Hierzu kann das BfArM keine Einzelfallberatung vornehmen.

Sofern eine Abgabe eines nicht zugelassenen oder nicht genehmigten Arzneimittels, das der Pflicht zur Zulassung oder Genehmigung unterliegt, in der Vergangenheit bereits erfolgt ist, und nun eine erneute Abgabe an eine andere Patientin oder Patienten in der gleichen Indikation ge-

plant ist, ist ein Härtefallprogramm im Sinne des [§ 2 Absatz 1 AMHV](#) anzuzeigen. Grundsätzlich ist eine, auch zeitlich versetzte, geplante Abgabe des gleichen Arzneimittels an mehrere Patientinnen oder Patienten in der gleichen medizinischen Indikation als Arzneimittel-Härtefallprogramm im Sinne der AMHV anzusehen; ein solches Vorhaben ist daher als Arzneimittel-Härtefallprogramm vor Beginn gemäß [§ 3 AMHV](#) der zuständigen Bundesoberbehörde anzuzeigen.

2.2 Voraussetzungen für Arzneimittel-Härtefallprogramme

AMG wie AMHV definieren bestimmte grundsätzliche Voraussetzungen, für Arzneimittel-Härtefallprogramme. Um zu prüfen, ob die Voraussetzungen erfüllt sind, wird der Abbildung 1 und Abbildung 2 wiedergegebene Entscheidungsalgorithmus vorgeschlagen.

1. Soll eine Abgabe in einem individuellen Einzelfall erfolgen?

Falls ja: Die Voraussetzungen des § 21 Absatz 2 Nr. 6 AMG und der AMHV für die Durchführung eines Arzneimittel-Härtefallprogramms liegen nicht vor. Die Abgabe im Einzelfall ist in AMG und AMHV nicht geregelt.

Falls nein: Weiter unter Punkt 2

2. Ist das Arzneimittel das abgegeben werden soll, grundsätzlich zulassungs- oder genehmigungspflichtig, aber weder in Deutschland noch in einem anderen Land der EU/EWR zugelassen?

Falls ja: Weiter bei Punkt 3

Falls nein: Die Voraussetzungen für ein Arzneimittel-Härtefallprogramm liegen nur dann vor, wenn es keine Möglichkeit gibt, das Arzneimittel im anerkannten „off-label“-Gebrauch einzusetzen und zu diesem Zweck aus einem Mitgliedstaat der EU oder des EWR einzuführen. Hinweis: Grundsätzlich keine Therapiealternative ist der Einsatz eines zugelassenen Arzneimittels außerhalb seiner zugelassenen Anwendungsgebiete. Etwas anderes gilt nur dann, wenn der Off-Label Gebrauch dem allgemeinen wissenschaftlichen Standard entspricht.

3. Leidet die Patientengruppe, für die das Arzneimittel eingesetzt werden soll, an einer schweren zu einer Behinderung führenden oder lebensbedrohlichen Erkrankung?

Falls ja: Weiter bei Punkt 4

Falls nein: Die Voraussetzungen nach § 21 Absatz 2 Nr. 6 AMG i.V.m. Artikel 83 (2) der Verordnung 726/2004 liegen nicht vor. Damit liegen die Voraussetzungen für ein Arzneimittel-Härtefallprogramm nicht vor.

4. Kann die Patientengruppe, für die das Arzneimittel eingesetzt werden soll, mit einem anderen in Deutschland zugelassenen Arzneimittel zufriedenstellend behandelt werden?

Falls nein: Weiter zu Punkt 5

Falls ja: Die Voraussetzungen nach § 21 Absatz 2 Nr. 6 AMG i.V.m. Artikel 83 (2) der Verordnung 726/2004 liegen nicht vor. Damit liegen die Voraussetzungen für ein Arzneimittel-Härtefallprogramm nicht vor.

5. Wurde ein Zulassungsantrag in dieser Indikation in irgendeinem Land der EU/EWR oder bei der EMA gestellt?

Falls ja: Weiter zu Punkt 10

Falls nein: Weiter zu Punkt 6

6. Läuft eine genehmigte klinische Prüfung in dieser Indikation in der EU/EWR?

Falls ja: Weiter zu Punkt 8

Falls nein: Weiter zu Punkt 7

7. Läuft eine klinische Prüfung in dieser Indikation ICH-GCP-konform in einem Drittstaat?

Falls ja: Weiter zu Punkt 10

Falls nein: Die Voraussetzungen der AMHV werden nicht erfüllt. Damit liegen die Voraussetzungen für ein Arzneimittel-Härtefallprogramm nicht vor.

8. Läuft die Klinische Prüfung in dieser Indikation auch in Deutschland?

Falls ja: Weiter zu Punkt 9

Falls nein: Weiter zu Punkt 10

9. Können die Patienten, für die dieses Härtefallprogramm geplant ist, auch in eine klinische Prüfung eingeschlossen werden?

Falls ja: Die Voraussetzungen der AMHV werden nicht erfüllt. Damit liegen die Voraussetzungen für ein Arzneimittel-Härtefallprogramm nicht vor.

Falls nein: Weiter zu Punkt 10

10. Die Voraussetzungen für ein Arzneimittel-Härtefallprogramm nach AMHV liegen grundsätzlich vor. Vor Beginn des Programms muss eine Anzeige bei der zuständigen Bundesoberbehörde eingereicht und von dieser bestätigt werden.

Abbildung 1: Entscheidungsalgorithmus (Textform)

Eine graphische Darstellung des Entscheidungsalgorithmus ist in Abbildung 2 wiedergegeben.

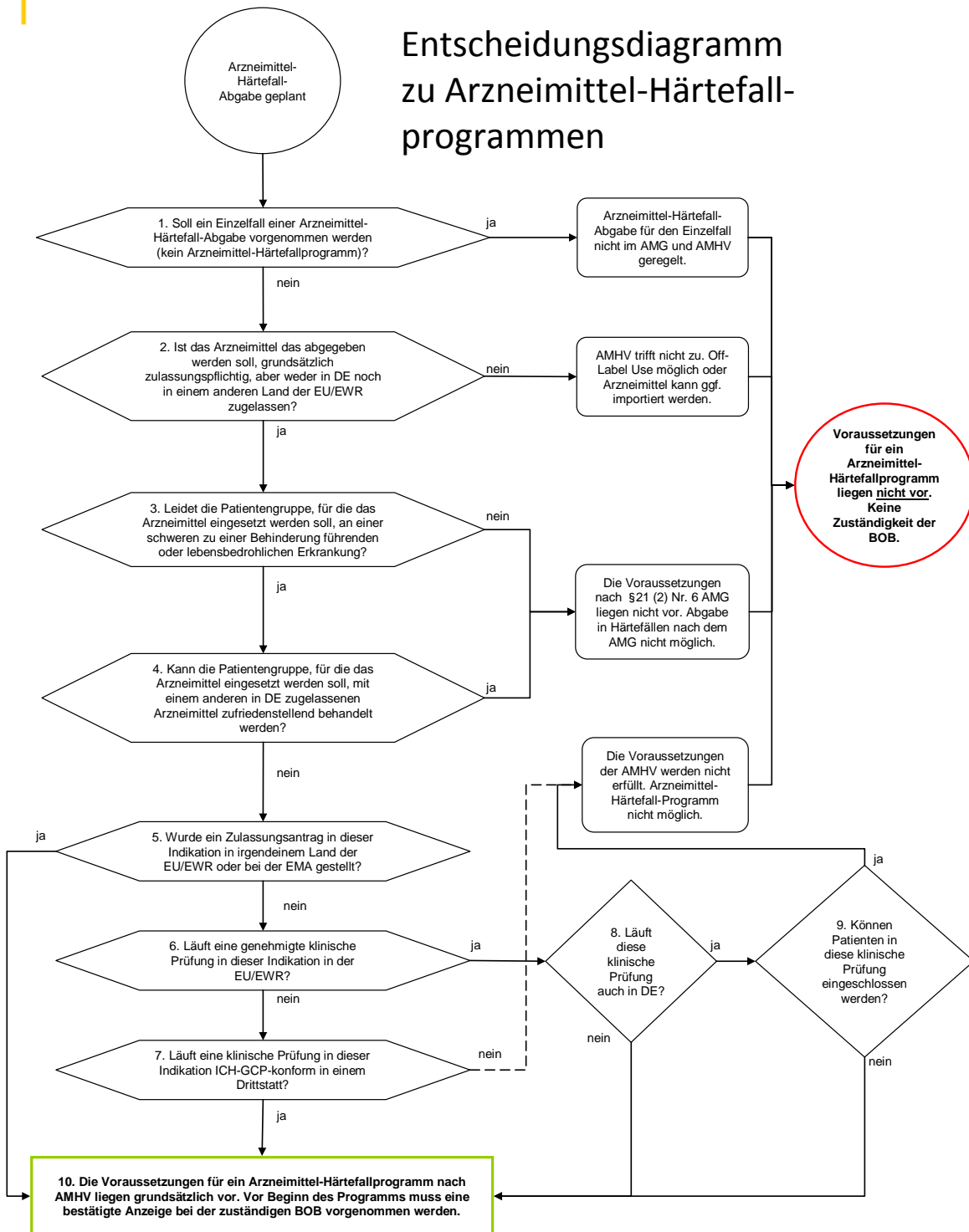
Sofern die Voraussetzungen für ein Arzneimittel-Härtefallprogramm grundsätzlich vorliegen, muss vor Beginn eine Anzeige bei der zuständigen Bundesoberbehörde eingereicht werden. Mit Erhalt der Bestätigung der ordnungsgemäßen Anzeige durch die zuständige Bundesoberbehörde kann dann das Arzneimittel-Härtefallprogramm begonnen werden, sofern die zuständige Bundesoberbehörde nicht gleichzeitig der Durchführung widerspricht ([§ 4 Absatz 3 AMHV](#)).

2.3 Zuständige Bundesoberbehörde

Die Zuständigkeit der Bundesoberbehörde ergibt sich nach [§ 77 AMG](#). Sofern sich nach § 77 AMG keine Zuständigkeit für das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) ableitet, ist das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zuständig. Im Allgemeinen ist diejenige Bundesoberbehörde auch für das Härtefallprogramm zuständig, bei der die Zuständigkeit für die Genehmigung der klinischen Prüfungen mit diesem Arzneimittel lag bzw. liegen würde.



Entscheidungsdiagramm zu Arzneimittel-Härtefallprogrammen



AMHV: Arzneimittel-Härtefall-Verordnung; AMG: Arzneimittelgesetz; BOB: Bundesoberbehörde (hier BfArM oder PEI); DE: Deutschland; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; EU: Europäische Gemeinschaft; EWR: Europäischer Wirtschaftsraum; ICH-GCP: Gute Klinische Praxis (GCP) gemäß der Internationalen Konferenz für Harmonisierung (ICH)

Abbildung 2: Entscheidungsdiagramm zu Arzneimittel-Härtefallprogrammen

3 Anzeige

3.1 Verantwortliche Person

Liegen die Voraussetzungen für ein Arzneimittel-Härtefallprogramm vor (siehe Abschnitt 2.2), so ist vor Beginn der Durchführung eines Härtefallprogramms gemäß [§ 3 Absatz 1 AMHV](#) eine Anzeige bei der zuständigen Bundesoberbehörde vorzulegen. Zuständig für die Anzeige eines Härtefallprogramms ist die so genannte „verantwortliche Person“ gemäß [§ 3 Absatz 1 AMHV](#). Bzgl. der Rechtspersönlichkeit der verantwortlichen Person werden keine besonderen Anforderungen durch den Wortlaut der AMHV gestellt. Daher kann eine verantwortliche Person sowohl eine natürliche als auch eine juristische, aber auch eine Gesellschaft bürgerlichen Rechts (GbR) sein. Verantwortliche Person kann die Antragstellerin oder der Antragsteller der Zulassung oder der Genehmigung oder die Sponsorin oder der Sponsor der genehmigten klinischen Prüfung sein. [§ 3 Absatz 1 Satz 2 AMHV](#) bestimmt, dass die verantwortliche Person eine Vertreterin oder einen Vertreter mit Sitz in einem Mitgliedstaat der Europäischen Union oder in einem Vertragsstaat des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum haben muss, wenn sie selbst dort keinen Sitz hat. Die Regelung gewährleistet, dass es immer eine verantwortliche Person im Geltungsbereich des europäischen Rechts gibt. Sofern eine Vertreterin oder ein Vertreter benannt worden ist, hat dieser 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.

3.2 Erforderliche Angaben und Unterlagen

3.2.1 Anschreiben (Cover letter)

Jede Anzeige eines Arzneimittel-Härtefallprogramms ist ein Anschreiben voranzustellen, aus dem hervorgeht, dass eine Anzeige eines Arzneimittel-Härtefallprogramms durch eine verantwortliche Person mit diesem Schreiben erfolgen soll. Das Anschreiben sollte folgende Inhalte umfassen:

- a) Namen des Arzneimittels,
- b) geplante medizinische Indikation,
- c) Angabe, ob mit dem Arzneimittel bereits eine klinische Prüfung bei der zuständigen Bundesoberbehörde genehmigt wurde und ob die klinische Prüfung die gleiche medizinische Indikation betraf,
- d) Angabe, ob für das Arzneimittel ein Zulassungsantrag in Europa gestellt wurde,
- e) Bestätigung, dass das Arzneimittel bisher weder in Deutschland noch einem anderen Mitgliedstaat der EU/EWR zugelassen ist,
- f) Bestätigung, dass die eingereichten elektronischen Unterlagen identisch mit der eingereichten Papierversion sind,

-
- g) Angabe, falls im Härtefallprogramm ein Arzneimittel mit gentechnisch veränderten Organismen verwendet werden soll,
- h) sofern das Anschreiben nicht von der verantwortlichen Person selbst unterschrieben ist, Bestätigung der verantwortlichen Person, aus der hervorgeht, dass der Unterzeichner des Anschreibens berechtigt ist, das Härtefallprogramm im Namen der verantwortlichen Person einzureichen und den Schriftwechsel mit dem BfArM zu führen,
- i) Kontaktdaten der Stelle/Einrichtung, die als Kontaktstelle für das betreffende Härtefallprogramm auf den Internetseiten des BfArM angegeben werden sollen (Name, Telefon-/Faxnummer, E-Mail oder Postanschrift).

3.2.2 Unterlagen nach § 3 Absatz 2 AMHV

Gemäß [§ 3 Absatz 2 AMHV](#) sind für die Anzeige folgende Angaben und Unterlagen in deutscher oder englischer Sprache erforderlich (Ausnahme bzgl. der Sprache siehe Nr. 14):

- Nr. 1 Name oder Firma sowie die 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,
Hinweise: Die verantwortliche Person kann eine juristische oder natürliche Person aber z.B. auch eine Gesellschaft bürgerlichen Rechts sein. Typische verantwortliche Personen sind z.B. der Antragsteller einer Zulassung oder der Sponsor einer genehmigten, noch laufenden klinischen Prüfung in der angezeigten Indikation. Die verantwortliche Person trägt umfassend Verantwortung für das Härtefallprogramm. Dies schließt Veranlassung, Organisation und Finanzierung des Härtefallprogramms mit ein. Sofern ein gesetzlicher Vertreter benannt wird, hat dieser dieselben Pflichten wie die verantwortliche Person.
- Nr. 2 Bezeichnung oder Code des Arzneimittels, Bezeichnung der Wirkstoffe nach Art und Menge, sonstige Bestandteile nach der Art, Darreichungsform, Art der Anwendung, Dosierung und Behandlungsschema,
Hinweise: Die Bezeichnung des Arzneimittels und die Angabe der Wirkstoffe dienen der Identifizierung des im Härtefallprogramm eingesetzten Arzneimittels. Die Bezeichnung kann z.B. der im Zulassungsverfahren beantragte Handelsname sein oder der Code, der im Rahmen einer klinischen Prüfung für das Prüf Arzneimittel benutzt wird. Sofern der Wirkstoff eine INN²-Bezeichnung besitzt, sollte diese unbedingt auch angegeben werden.
- Nr. 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,
Hinweise: Hier ist anzugeben, an welcher schwerwiegenden Erkrankung die Patientengruppe leidet, für die das Härtefallprogramm angezeigt wird. Für die Voraussetzungen eines Arzneimittel-Härtefallprogramms nach AMHV und AMG muss die Erkrankung zu einer schweren Behinderung führen oder lebensbedrohend sein. Da die Definition des Begriffs „Behinderung“ eine Dauer von mindestens 6 Monaten enthält, ist auch die im eu-

² INN: International Nonproprietary Name

ropäischen Recht vorgesehene Anforderung „chronisch“ enthalten. Zu beachten ist, dass das Arzneimittel in einem direkten Behandlungsbezug zu dieser Erkrankung stehen muss, d.h. **unmittelbar** angewendet wird, um diesen Zustand zu behandeln.

- Nr. 4 Kriterien für die Auswahl der Patientinnen und Patienten und Angabe der voraussichtlichen Patientenanzahl,

Hinweise: Hier ist eine Beschreibung der Auswahlkriterien (z.B. Ein- und Ausschlusskriterien der Patienten) anzugeben. Diese richten sich zum einen nach der Erkrankung und Art der bereits erfolgten und nicht dauerhaft erfolgreichen Vorbehandlungen, zum anderen nach dem Profil des Arzneimittels, welches z.B. gewisse Einschränkungen in der Anwendung aufweist. Kommt das Arzneimittel-Härtefallprogramm z.B. in einer sogenannten „Second line“-Therapie einer Erkrankung zum Einsatz, so ist hier anzugeben, welche „First line“-Therapie(n) als Vorbedingungen für die Teilnahme an dem Härtefallprogramm bereits erfolgt sein müssen bzw. kontraindiziert sind. Weiterhin sind Angaben zur voraussichtlichen Patientenzahl gefordert. Diese Angabe ist eine Schätzung und soll lediglich darüber informieren, für wie viele Patientinnen und Patienten das Programm organisiert wird. Allerdings sind wesentliche Abweichungen (mehr als 20% nach oben) von der Schätzung nach [§ 5 AMHV](#) anzuzeigen.

- Nr. 5 Begründung, dass diese Patientinnen und Patienten nicht zufriedenstellend mit einem zum Inverkehrbringen im Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes genehmigten oder zugelassenen Arzneimittel behandelt werden können,

Hinweise: Hier ist durch die verantwortliche Person zu begründen, warum für die Patientengruppe des Härtefallprogramms keine zufriedenstellende Behandlung mit einem Arzneimittel möglich ist, das im Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes genehmigt oder zugelassen ist. Das Fehlen einer Behandlungsalternative für die Patientengruppe muss dabei objektiv vorliegen. Nicht zufriedenstellend bedeutet in diesem Zusammenhang, dass in Deutschland kein genehmigtes oder zugelassenes Arzneimittel zur Behandlung der betreffenden Erkrankung erhältlich ist. Dabei ist es unerheblich, ob die Therapiealternative im Wege des zentralen, des dezentralen oder des nationalen Verfahrens genehmigt oder zugelassen ist. Grundsätzlich keine Therapiealternative ist der Einsatz eines zugelassenen Arzneimittels außerhalb seiner zugelassenen Anwendungsgebiete. 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 den für das Härtefallprogramm bestimmten Patientinnen oder Patienten versagt hat, gemäß den Angaben in der Genehmigung oder Zulassung bei den für das Härtefallprogramm bestimmten Patientinnen oder Patienten kontraindiziert ist oder höhere Nebenwirkungen im Hinblick auf Häufigkeit oder Schweregrad im Vergleich zu dem Härtefall-Arzneimittel hat. Die Angabe, dass das neue, im Härtefall-Programm abgegebene Arzneimittel „besser“ als der zugelassene Therapiestandard sei und daher auch ohne Behandlung mit dem zugelassenen Therapiestandard unmittelbar eingesetzt werden soll, kann hingegen i.d.R. nicht akzeptiert werden, da die Überlegenheit zum Zeitpunkt der Antragstellung meist nicht hinreichend belegt ist, bzw. erst durch eine erteilte „First line“-Therapie-Zulassung im Rahmen der umfangreichen Prüfungen der Zulassungsunterlagen bestätigt wird.

- Nr. 6 Begründung dafür, dass die Patientinnen oder Patienten in eine laufende klinische Prüfung nicht einbezogen werden können,

Hinweise: Härtefallprogramme sind kein methodischer Ersatz für klinische Prüfungen. Patientinnen und Patienten sind in klinischen Prüfungen besser überwacht als in Härte-

fallprogrammen und nur klinische Prüfungen können qualitätsgesicherte Daten für die Zwecke der Zulassung generieren. Daher ist aus wissenschaftlicher Sicht, wie auch aus Sicherheitsaspekten für die Patientinnen und Patienten der Einschluss in eine klinische Prüfung die vorrangig zu wählende Behandlungsform. Wenn Patientinnen und Patienten die Kriterien für die Einbeziehung in eine klinische Prüfung erfüllen und eine Behandlung im Rahmen einer laufenden klinischen Prüfung möglich ist, 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.

- Nr. 7 Nachweise, dass das Arzneimittel die nach den anerkannten pharmazeutischen Regeln angemessene Qualität aufweist, sowie eine Bestätigung der sachkundigen Person nach § 14 des Arzneimittelgesetzes, dass das Arzneimittel nach den Grundsätzen und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel hergestellt ist,

Hinweise: Die angemessene pharmazeutische Qualität muss durch geeignete Unterlagen nachgewiesen werden. Dies können zum Beispiel die für das Arzneimittel im Rahmen einer klinischen Prüfung eingereichten Dossiers für das Prüfpräparat sein oder, sofern ein Zulassungsantrag bereits gestellt ist, die mit den im Zulassungsverfahren vorzulegenden Unterlagen in Form von Zusammenfassungen sein. Zusätzlich bedarf es der expliziten Vorlage einer Bestätigung über die GMP-gerechte Herstellung des Arzneimittels durch die sachkundige Person („qualified person“, QP).

- Nr. 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,

Hinweise: Zum Schutz der Patientinnen und Patienten in Härtefallprogrammen sind hinreichend gesicherte Erkenntnisse für die Annahme der Wirksamkeit und Sicherheit des im Härtefallprogramm einzusetzenden Arzneimittels bei der vorgesehenen Erkrankung zu erbringen. Dies geschieht in der Regel durch eine klinische Prüfung der Phase III bzw. durch (konfirmatorische) Ergebnisse, die eine laufende, noch nicht abgeschlossene klinische Prüfung der Phase III gerechtfertigt haben. In besonderen Ausnahmefällen kann der Nachweis auch durch eine klinische Prüfung der Phase II erbracht werden. Bei der Vorlage von abgeschlossenen Studien, sollte primär eine Synopse des Studienabschlussberichts vorgelegt werden.

- Nr. 9 Kriterien für das Aussetzen oder vorzeitige Beenden des Härtefallprogramms,

Hinweise: Zur Gewährleistung der Patientensicherheit hat die verantwortliche Person Kriterien für das Aussetzen oder das vorzeitige Beenden eines Härtefallprogramms darzulegen.

- Nr. 10 Nähere Angaben

- a) zur genehmigten klinischen Prüfung des Arzneimittels im vorgesehenen Anwendungsgebiet mit Angabe der EudraCT-Nummer oder
- b) zur klinischen Prüfung des Arzneimittels im vorgesehenen Anwendungsgebiet in einem Drittstaat und Nachweis, dass diese nach den international harmonisierten Standards der Guten Klinischen Praxis durchgeführt wird, oder
- c) über den Genehmigungs- oder Zulassungsantrag, der für das Arzneimittel in dem vorgesehenen Anwendungsgebiet bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur, der

zuständigen Bundesoberbehörde oder einer für die Zulassung zuständigen Behörde eines Mitgliedstaates gestellt wurde,

Hinweise: Die Freistellung von der Genehmigungs- oder Zulassungspflicht im Rahmen eines Härtefallprogramms ist nur gerechtfertigt, wenn parallel zu dem Härtefallprogramm eine klinische Prüfung für das Arzneimittel mit dem gleichen Anwendungsgebiet genehmigt oder ein Genehmigungs- oder Zulassungsantrag gestellt worden ist. Härtefallprogramme legitimieren nicht das dauerhafte Inverkehrbringen von Arzneimitteln ohne Genehmigung oder Zulassung. In den Fällen, in denen es eine begründete Aussicht auf Heilungserfolg gibt, wird einer Gruppe von Patientinnen und Patienten, die an einer schwerwiegenden Erkrankung leiden 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.

- zu a) *Im Fall einer laufenden klinischen Prüfung im vorgesehenen Anwendungsgebiet in Deutschland oder einem anderen Mitgliedstaat der EU/EWR ist die EudraCT-Nummer der genehmigten klinischen Prüfung bei der Anzeige anzugeben.*
- zu b) *Ein Härtefallprogramm kommt auch in Betracht, wenn eine klinische Prüfung nur in einem Drittstaat durchgeführt wird. In diesem Fall hat die verantwortliche Person nachweisbar darzulegen, dass die klinische Prüfung nach den international harmonisierten Standards der Guten klinischen Praxis (ICH-GCP) durchgeführt wird. Ein geeigneter Nachweis kann z.B. ein Votum der zuständigen, gemäß [Abschnitt 3.2 der ICH-GCP Guidelines](#) operierenden unabhängigen Ethik-Kommission sein. Dem Votum der unabhängigen Ethik-Kommission muss zu entnehmen sein, welche Studie beraten wurde, welche Unterlagen der Beratung zu Grunde gelegen haben, wie die prüfungsbezogene Bewertung/Entscheidung lautet und wie diese Entscheidung begründet wurde. Dem Votum oder einem entsprechenden Begleitschreiben durch die unabhängige Ethik-Kommission sollte entnommen werden können, dass die unabhängige Ethik-Kommission gemäß den ICH-GCP Leitlinien arbeitet. Sofern das Votum und eventuelle Begleitschreiben nicht in deutscher oder englischer Sprache vorliegen, sind beglaubigte Übersetzungen vorzulegen.*
- zu c) *Der Genehmigungs- oder Zulassungsantrag muss in dem gleichen Anwendungsgebiet wie das des angezeigten Härtefallprogramms entweder bei der EMA, der zuständigen Bundesoberbehörde oder bei der zuständigen Behörde eines Mitgliedstaats der EU/EWR gestellt worden sein. Ein Genehmigungs- oder Zulassungsantrag ausschließlich bei einer Zulassungsbehörde eines Drittstaats (z.B. US-amerikanische FDA) genügt nicht den Anforderungen unter c).*

Nr. 11 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),

Hinweise: Bei Arzneimitteln, die aus einem gentechnisch veränderten Organismus oder aus einer Kombination von gentechnisch veränderten Organismen bestehen oder solche enthalten, müssen besondere Nachweise vorgelegt werden. 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 ihre Behandlung sowie über Notfallpläne.

- Nr. 12 Begründung für eine Behandlung mit einem Arzneimittel, für das ein Antrag auf Genehmigung oder Zulassung des Arzneimittels versagt, zurückgenommen, widerrufen oder ruhend gestellt worden ist oder die Genehmigung einer klinischen Prüfung versagt, zurückgenommen, widerrufen oder ruhend gestellt oder unter Nebenbedingungen erteilt worden ist, unter Angabe der Entscheidungsgründe,

Hinweise: Diese Unterlagen sind nur vorzulegen, wenn ein Antrag auf Genehmigung oder Zulassung des Arzneimittels versagt, zurückgenommen, widerrufen oder ruhend gestellt worden ist oder die Genehmigung einer klinischen Prüfung versagt, zurückgenommen, widerrufen oder ruhend gestellt oder unter Nebenbedingungen erteilt worden ist. Die Ablehnung eines Genehmigungs- oder Zulassungsantrags oder eines Antrags auf Durchführung einer klinischen Prüfung spricht nicht grundsätzlich gegen die Durchführung eines Härtefallprogramms. Dem BfArM sollten aber die Gründe für die Ablehnung dargelegt werden, damit entschieden werden 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 die Sponsorin oder den Sponsor selbst veranlasste Ruhensanordnung. Ferner ist es von Bedeutung, wenn die klinische Prüfung unter Nebenbestimmungen beispielsweise einer Auflage erteilt worden ist.

- Nr. 13 die in der klinischen Prüfung der Prüferin oder dem Prüfer zur Verfügung gestellte aktuelle Prüferinformation oder der im Antrag auf Zulassung oder Genehmigung vorgesehene Entwurf einer Zusammenfassung der Produktmerkmale des Arzneimittels,

Hinweise: Wurde ein Antrag auf Genehmigung oder Zulassung des Arzneimittels gemäß Unterlagen unter Nr. 10 c) gestellt, ist der Entwurf der Zusammenfassung der Produktmerkmale („Summary of Product Characteristics“, SmPC) in deutscher oder englischer Sprache vorzulegen, die identisch mit der Fachinformation nach § 11a AMG ist. Sofern noch kein Genehmigungs- oder Zulassungsantrag gestellt worden ist, ist 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) für die in dieser Indikation genehmigte und laufenden Studie beizufügen. Im Falle von ausschließlich in Drittstaaten laufenden klinischen Prüfungen ist eine im Wesen, Inhalt und Umfang vergleichbare Dokumentation entsprechend § 3 Absatz 4 GCP-V vorzulegen.

- Nr. 14 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,

Hinweise: Die verantwortliche Person hat eine ordnungsgemäße, das heißt insbesondere eine umfassende, inhaltliche korrekte und für die teilnehmende Patientin bzw. den teilnehmenden Patienten verständliche Aufklärung der Patientinnen und Patienten durch die teilnehmenden Ärztinnen und Ärzte sicherzustellen. Zum Schutz der Patientinnen oder Patienten ist es daher wichtig, dass das BfArM die Möglichkeit hat, von der Patienteninformation Kenntnis zu nehmen. Die Patienteninformation muss dabei in deutscher Sprache vorgelegt werden. Die Patienteninformation sollte sich dabei an die Patienteninformation der laufenden klinischen Prüfung bzw. dem Muster der Gebrauchsinformation anlehnen, was die Charakterisierung des Arzneimittels angeht. Zusätzlich sollte auf die Besonderheiten des Arzneimittel-Härtefallprogramms, insbesondere darauf, dass das Arzneimittel noch nicht zugelassen bzw. genehmigt ist, hingewiesen werden. Die Patientinnen und Patienten sollten im Text gebeten werden, alle Nebenwirkungen, die sie als Folge der Behandlung mit dem Arzneimittel vermuten, der behandelnden Ärztin oder dem behandelnden Arzt mitzuteilen. Der Text sollte grundsätzlich nicht werbender Natur sein und insbesondere nicht den Eindruck erwecken, dass die Teilnahme an besondere Bedingungen, außer den gesetzlichen Vorgaben, geknüpft sei. Die Patienteneinverständniserklärung sollte eine Bestätigung der Patientinnen und Patienten enthalten, dass sie über die allgemeinen Gegebenheiten eines Härtefallprogramms grundsätzlich und über die Besonderheiten dieses Arzneimittel-Härtefallprogramms aufgeklärt wurden, dass sie am Arzneimittel-Härtefallprogramm teilnehmen möchten und dass sie wissen, dass die Teilnahme jederzeit von Seiten der Patientin oder des Patienten beendet werden kann, ohne dass daraus Nachteile für die Patientin oder den Patienten erwachsen. Zusätzlich sollten die Patientinnen und Patienten eine getrennte Einverständniserklärung zu den datenschutzrechtlichen Belangen abgeben. Diese sollte beinhalten, dass sich die Patientinnen und Patienten zur pseudonymisierten Weitergabe von Verdachtsfällen auf Nebenwirkungen durch die behandelnde Ärztin oder den behandelnden Arzt bereit erklären und wissen, dass ihr einmal erklärtes Einverständnis zur pseudonymisierten Weitergabe ihrer Daten zur Arzneimittelsicherheit nicht widerrufen werden kann.

- Nr. 15 Anforderungen an die ärztlichen Einrichtungen und an die Qualifikation der teilnehmenden Ärztinnen und Ärzte,

Um eine möglichst sichere Anwendung des noch nicht abschließend geprüften Arzneimittels zu gewährleisten, kommt der Auswahl der Einrichtungen und der teilnehmenden ärztlichen Personen eine besondere Bedeutung zu. Die verantwortliche Person hat daher zu definieren, welche Qualitätsanforderungen 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.

- Nr. 16 Beschreibung der vorgesehenen Maßnahmen zur Gewährleistung einer sicheren Aufbewahrung, Anwendung sowie des Verbleibs der zur Verfügung gestellten Arzneimittel,

Um einen möglichst sicheren Umgang mit dem noch nicht zugelassenen Arzneimittel sicherzustellen, muss die verantwortliche Person darlegen, welche besonderen Sicherheitsvorkehrungen die teilnehmenden Ärztinnen und Ärzte oder Einrichtungen bei der Anwendung des Arzneimittels zu beachten haben. Dabei muss auch dargelegt werden, was mit den Arzneimitteln geschieht, die am Schluss des Härtefallprogramms noch nicht angewendet worden sind (z.B. Rückgabe an die verantwortliche Person).

- Nr. 17 Angaben, soweit zutreffend, zu bereits laufenden Härtefallprogrammen in Mitgliedstaaten der Europäischen Union oder anderen Vertragsstaaten des Abkommens über den Euro-

päischen Wirtschaftsraum und, soweit vorhanden, Gutachten des Ausschusses für Humanarzneimittel nach [Artikel 83 Absatz 4 der Verordnung \(EG\) Nr. 726/2004](#),

Erkenntnisse aus bereits durchgeführten oder laufenden Härtefallprogrammen können Hinweise auf die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit geben. Ob Härtefallprogramme durchgeführt worden sind und ob diese z.B. vorzeitig beendet wurden, ist für die Gesamteinschätzung eines Härtefallprogramms wichtig. Dies gilt umso mehr für das Vorliegen eines Gutachtens des zuständigen Ausschusses der Europäischen Arzneimittel-Agentur (CHMP bei der EMA).

Nr. 18 Einverständniserklärung dafür, die Information über die Grundzüge des angezeigten Härtefallprogramms an die Öffentlichkeit weiterzugeben.

Korrespondierend mit der Informationspflicht der zuständigen Bundesoberbehörde gegenüber der Europäischen Arzneimittel-Agentur ist geregelt, dass die verantwortliche Person sich mit der Veröffentlichung der wesentlichen Inhalte des Härtefallprogramms auf den Internetseiten des BfArM einverstanden erklären muss. Zu den wesentlichen veröffentlichten Inhalten des Programms zählen insbesondere der Name der verantwortlichen Person (ggf. Firma), die Bezeichnung des Arzneimittels, die Angaben zum Wirkstoff und zur Darreichungsform und Dosierung, die Art der Anwendung, die Angaben zur Patientengruppe, zur Kontaktperson (bei der verantwortlichen Person, sofern letzte keine natürliche Person ist) und zur Laufzeit. Die Veröffentlichung dient der Transparenz und insbesondere der Information der Patientinnen und Patienten und von im Gesundheitswesen tätigen Personen.

3.3 Einreichung der Anzeige

Die Anzeige und die erforderlichen Unterlagen nach [§ 3 Absatz 2 AMHV](#) müssen in Schriftform und in elektronischer Form eingereicht werden. Das BfArM stellt zu diesem Zweck ein Antragsformular auf ihren Internetseiten bereit, das zur Anzeige verwendet werden sollte. Die elektronische Einreichung der Dokumente erfolgt im PDF-Format. Die PDF-Dateien sollten nicht so geschützt sein, dass ein Kopieren der Inhalte nicht möglich ist. Um einen möglichst einfachen und raschen Ablauf des Verfahrens zu ermöglichen, können die mit der Anzeige einzureichenden Unterlagen in deutscher oder englischer Sprache sein. Dies gilt nicht für die Patienteninformation, diese muss in deutscher Sprache vorgelegt werden (vgl. [§ 3 Absatz 2 Nr. 14 AMHV](#)). Jede Einreichung muss ein Anschreiben enthalten, aus dem der Zweck der Einreichung hervorgeht (siehe Abschnitt 3.2.1)

3.3.1 Form der schriftlichen Einreichung

Die Antragsteller werden gebeten, die schriftlichen Unterlagen im Original in einfacher Ausfertigung einzusenden. Weitere Kopien, sofern für den elektronischen Datenträger das im Anhang 9.2 beschriebene Format eingehalten wird, sind nicht erforderlich. Die schriftlichen Unterlagen sollten neben dem Anschreiben entsprechend der vorzulegenden Unterlagen nach § 3 Absatz 2 AMHV gegliedert vorgelegt werden. Eine Orientierung an der Ordnerstruktur der elektronischen Unterlagen ist hilfreich (siehe Abschnitt 3.3.2).

3.3.2 Form der elektronischen Einreichung

Die elektronische Einreichung erfolgt auf einer CD-ROM oder einer DVD im üblichen Datenformat dieser Datenträger. Für die Einreichung und Namenskonvention sollte die Abbildung 3 wiedergegebene Verzeichnisstruktur verwendet werden.



Abbildung 3: Verzeichnisstruktur für die elektronische Einreichung

Alle Unterlagen sollten in einem gemeinsamen Ordner eingereicht werden, der die Codebezeichnung des Härtefallprogramms trägt. Ansonsten sollte das Hauptverzeichnis des Datenträgers keine weiteren Dateien oder Ordner für die Anzeige enthalten. Alle weiteren Ordner sind im Ordner des Härtefallprogramms anzulegen. Sind für einen Unterordner keine Dokumente vorhanden, bleibt der entsprechende Ordner leer. Im Falle einer Nachreichung sind nur die Ordner auf dem Datenträger anzulegen, die Inhalte enthalten. Eine detaillierte Beschreibung der Struktur und der Ordnerinhalte ist in Abschnitt 9.2 aufgeführt.

4 Bestätigung der Anzeige durch das BfArM

4.1 Anzeigeverfahren

Gemäß [§ 4 Absatz 1 AMHV](#) bestätigt die zuständige Bundesoberbehörde dem Antragsteller spätestens 2 Wochen nach Eingang bei der Bundesoberbehörde die Anzeige unter Angabe des Eingangsdatums, sofern die Anzeige vollständig und ordnungsgemäß ist (Ausnahmen siehe Abschnitt 4.2). Fehlen Unterlagen oder ist die Anzeige aus sonstigen Gründen nicht ordnungsgemäß, wird dem Antragsteller unter Angaben von Gründen mitgeteilt, dass die Bestätigung der Anzeige zunächst unterbleibt, da die Anzeige unvollständig und/oder aus sonstigen Gründen nicht ordnungsgemäß war. Zusätzlich wird die verantwortliche Person aufgefordert die Unterlagen zu vervollständigen bzw. die sonstigen Mängel, die zur Versagung der Bestätigung geführt haben, auszuräumen. Reicht die verantwortliche Person die fehlenden bzw. überarbeiteten Unterlagen ein, beginnt der Prüfzyklus erneut, d.h. die zuständige Bundesoberbehörde bestätigt dem Antragsteller spätestens 2 Wochen nach Eingang der Nachlieferung bei der zuständigen Bundesoberbehörde die Anzeige unter Angabe des Eingangsdatums der Nachlieferung, sofern die Anzeige nun vollständig und ordnungsgemäß ist. Ansonsten wird erneut mitgeteilt, dass die Bestätigung der Anzeige unterbleibt, da diese trotz Nachlieferung die Anzeige weiterhin unvollständig und/oder aus sonstigen Gründen nicht ordnungsgemäß war. Auch in diesem Fall wird die verantwortliche Person aufgefordert die Unterlagen zu vervollständigen bzw. die sonstigen Mängel, die zur Versagung der Bestätigung geführt haben, auszuräumen.

Wird die Anzeige durch die zuständige Bundesoberbehörde bestätigt, kann das Härtefallprogramm begonnen werden, sofern bei bestimmten Arzneimitteln, die gentechnisch veränderte Organismen enthalten, nicht noch eine Genehmigung, wie in Abschnitt 4.2.1 beschrieben, benötigt wird. Solange die Bestätigung der Anzeige durch die zuständige Bundesoberbehörde nicht vorliegt, darf selbst bei Überschreitung der in diesem Abschnitt und Abschnitt 4.2 genannten Fristen nicht mit dem Härtefallprogramm begonnen werden.

4.2 Fristen

Abweichend von den in Abschnitt 4.1 genannten Fristen gelten für bestimmte Bedingungen gemäß [§ 4 Absätze 4 und 5 AMHV](#) besondere Fristen. Bezieht sich die Anzeige auf ein Arzneimittel für neuartige Therapien **oder** auf ein Arzneimittel, das von der zuständigen Bundesoberbehörde noch in keinem Genehmigungsverfahren einer klinischen Prüfung in der gleichen Indikation bewertet worden ist, gilt abweichend von [§ 3 Absatz 1 AMHV](#) eine angemessene Frist, die 60 Tage nicht überschreiten soll. Alle genannten Fristen beziehen sich auf Kalendertage. Fällt das Ende einer Frist auf einen Sonntag oder einen bundesweiten gesetzlichen Feiertag gilt der nächste Werktag als Fristende.

4.2.1 Arzneimittel mit gentechnisch veränderten Organismen

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 auch die Genehmigung der Freisetzung dieser gentechnisch veränderten Organismen im Rahmen des Härtefallprogramms. Dies gilt nur, soweit keine Änderungen gegenüber der genehmigten klinischen Prüfung vorgenommen werden, die geeignet sind, die Risikobewertung für die Gesundheit Dritter und für die Umwelt zu verändern. Bei Änderungen, die geeignet sind, die Risikobewertung für die Gesundheit Dritter und für die Umwelt zu verändern, ist von der zuständigen Bundesoberbehörde im Benehmen mit dem Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) innerhalb einer angemessenen Frist zu entscheiden. Abweichend von [§ 4 Absätze 2 und 4 AMHV](#) darf ein Härtefallprogramm mit Arzneimitteln, für die eine solche neue Risikobewertung erforderlich ist, erst mit Zugang der hierfür erforderlichen Genehmigung begonnen werden.

5 Widerspruch

5.1 Widerspruch durch die Bundesoberbehörde vor Beginn des Härtefallprogramms

Trotz vollständiger Unterlagen bei der Anzeige eines Arzneimittel-Härtefallprogramms, kann die zuständige Bundesoberbehörde der Durchführung eines angezeigten Härtefallprogramms widersprechen, wenn sie gemäß [§ 4 Absatz 3 AMHV](#) der Auffassung ist, dass

- die Voraussetzungen für die Durchführung des Härtefallprogramms nicht vorliegen oder
- Anhaltspunkte dafür vorliegen, dass die gemachten Angaben unrichtig sind oder,
- dass keine sichere Anwendung des Arzneimittels gewährleistet ist.

Die Voraussetzungen eines Härtefallprogramms sind in [§ 21 Absatz 2 Nr. 6 AMG](#) in Verbindung mit [Artikel 83 der Verordnung \(Nr.\) 726/2004](#) geregelt. [§ 3 Absatz 2 AMHV](#) enthält konkretisierende Vorgaben für die Voraussetzungen eines Härtefallprogramms. Die Ausübung des Widerspruchsrechts steht im pflichtgemäßen Ermessen der zuständigen Bundesoberbehörde. Hierbei sind die Interessen der Patientinnen und Patienten vorrangig zu berücksichtigen. Im Falle eines Widerspruchs darf das Arzneimittel-Härtefallprogramm nicht begonnen werden.

5.2 Nachträglicher Widerspruch gegen ein bereits laufendes Härtefallprogramm durch die Bundesoberbehörde

Auch im Falle eines bereits laufenden Arzneimittel-Härtefallprogramms kann die zuständige Bundesoberbehörde gemäß [§ 4 Absatz 3 AMHV](#) nachträglich widersprechen, wenn nachträglich die Voraussetzungen für die Durchführung eines Härtefallprogramms entfallen oder Anhaltspunkte dafür vorliegen, dass die gemachten Angaben unrichtig waren oder nachträglich sich ergibt, dass eine sichere Anwendung des Arzneimittels nicht mehr gewährleistet ist (vgl. Abschnitt 5.1). Hat die zuständige Bundesoberbehörde widersprochen, darf das Härtefallprogramm nicht weitergeführt werden und muss abgebrochen werden. In diesem Fall sind alle Ärztinnen und Ärzte, die Patientinnen und Patienten im Rahmen dieses Härtefallprogramms behandeln, unverzüglich über den Abbruch des Härtefallprogramms zu unterrichten und anzuweisen, keine weiteren Patientinnen und Patienten in das Härtefallprogramm einzuschließen und die Behandlung der bereits im Rahmen des Härtefallprogramms behandelten Patientinnen und Patienten mit diesem Arzneimittel einzustellen. Mit den bereits ausgegebenen Arzneimitteln muss entsprechen den Angaben unter [§ 3 Absatz 2 Nr. 16 AMHV](#) verfahren werden bzw. die verantwortliche Person muss für die Rücknahme des Arzneimittels sorgen. Das Arzneimittel darf im Fall eines Widerspruchs nicht ohne Zulassung in den Verkehr gebracht werden. Die Freistellung von der Zulassungspflicht ist im Fall des Widerspruchs durch die zuständige Bundesoberbehörde nicht gegeben beziehungsweise entfällt. Bei einem nachträglichen Widerspruch wird die zuständige Bundesoberbehörde bei der Ausübung des pflichtgemäßen Ermessens die Interessen der Patientinnen und Patienten in besonderem Maße berücksichtigen.

5.3 Rechtsmittel gegen den Widerspruchsbescheid des BfArM

Gegen einen Bescheid des BfArM kann die verantwortliche Person Rechtsmittel einlegen. Form, Frist und Adressat sind der jeweiligen Rechtsbehelfsbelehrung auf dem Bescheid zu entnehmen. Gemäß [§ 4 Absatz 3 AMHV](#) darf bei Vorliegen eines Widerspruchs durch das BfArM das Härtefallprogramm nicht begonnen bzw. fortgesetzt werden. Dieses Verbot bleibt durch Einlegen von Rechtsmitteln unberührt.

6 Dauer und Wiederanzeige eines Härtefallprogramms

6.1 Dauer eines Härtefallprogramms

Ein Härtefallprogramm endet,

- wenn die verantwortliche Person es vorzeitig beendet,
- wenn die zuständige Bundesoberbehörde der weiteren Durchführung widerspricht oder
- wenn das Arzneimittel zugelassen ist und tatsächlich am Markt zur Verfügung steht.

Das Härtefallprogramm endet jedoch unbeschadet der obigen Umstände spätestens nach einem Jahr. Härtefallprogramme sollen in eng begrenzten Ausnahmefällen für Patientinnen und Patienten eine Behandlung ermöglichen, sie stellen keine langfristige Behandlungsoption dar. Sie sollen eine Behandlungsoption bieten vor Genehmigung oder Zulassung des entsprechenden Arzneimittels, nicht jedoch das Genehmigungs- oder Zulassungsverfahren ersetzen. Entsprechend [§ 5 Absatz 1 AMHV](#) endet ein angezeigtes Härtefallprogramm unbeschadet von [§ 4 Absatz 3 AMHV](#) mit dem Abbruch durch die verantwortliche Person oder mit der tatsächlichen Verfügbarkeit des Arzneimittels auf dem Markt, spätestens jedoch **ein Jahr nach Zugang** der bestätigten Anzeige oder der nach [§ 4 Absatz 5 AMHV](#) erforderlichen Genehmigung. Als Datum des Zugangs gilt das Absendedatum der Bestätigung der Anzeige bzw. ggf. der nach [§ 4 Absatz 5 AMHV](#) erforderlichen Genehmigung der zuständigen Bundesoberbehörde.

Sofern das Härtefallprogramm vor Ablauf der Jahresfrist abgebrochen wird, ist dies der zuständigen Bundesoberbehörde gemäß [§ 6 Absatz 3 AMHV](#) unverzüglich mitzuteilen. Unabhängig von einer möglichen Wiederanzeige ist der zuständigen Bundesoberbehörde nach Abschluss des Härtefallprogramms ein Sicherheitsbericht vorzulegen, der insbesondere alle schwerwiegenden Nebenwirkungen und alle nicht schwerwiegenden, unerwarteten Nebenwirkungen erfasst und bewertet (siehe auch Abschnitt 7.4).

6.2 Wiederanzeige eines bereits bestätigten/genehmigten Härtefallprogramms

Entsprechend [§ 5 Absatz 2 AMHV](#) ist eine erneute Anzeige zulässig. Dabei kann auf bereits vorgelegte Unterlagen Bezug genommen werden, soweit sich keine Änderungen hierzu ergeben haben. In jedem Fall ist zu begründen, warum das Härtefallprogramm fortgesetzt werden soll. Mögliche Begründungen sind üblicherweise ein weiterhin noch laufendes Zulassungsverfahren bzw. bei immer noch nicht eingereichtem Zulassungsantrag eine weiterhin noch laufende klinische Prüfung in der vorgesehenen Indikation. Im Falle der Bezugnahme auf ein laufendes Härtefallprogramm muss im Anschreiben bestätigt werden, dass sich für die Unterlagen bzw. Angaben keine Änderungen ergeben haben. Um eine Unterbrechung der Behandlung der bereits in das laufende Härtefallprogramm eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zu vermeiden, sollte die Wiederanzeige so zeitig gestellt werden, dass die Bestätigung der Anzeige bzw. die nach [§ 4 Absatz 5 AMHV](#) ggf. erforderliche Genehmigung noch vor Ablauf der Jahresfrist vorgenommen werden kann. Bei einfachen Anzeigen nach [§ 3 Absatz 1 AMHV](#) sollte die erneute Bezug nehmende Anzeige in der Regel ca. 4½ Wochen vor Ende des Härtefallprogramms erfolgen. Im Falle einer wiederholten erneuten Anzeige, also mehr als eine Wiederanzeige, sollte ein genügend großes Zeitfenster für mögliche Nachfragen des BfArM eingeplant werden.

6.2.1 Sicherheitsbericht bei Wiederanzeige

Da das Härtefallprogramm formal spätestens nach einem Jahr endet, ist der zuständigen Bundesoberbehörde auch im Fall der erneuten Anzeige gemäß [§ 6 Absatz 1 Nr. 4 AMHV](#) ein Sicherheitsbericht vorzulegen, der insbesondere alle schwerwiegenden Nebenwirkungen und alle nicht schwerwiegenden unerwarteten Nebenwirkungen erfasst und bewertet. Im Fall der erneuten Anzeige ist dieser Bericht auch bei einer Bezug nehmenden Anzeige beizulegen. Der „data lock point“ (Zeitpunkt des letzten Dateneinschlusses) für den Sicherheitsbericht sollte nicht früher als 8 Wochen vor Ablauf der Jahresfrist liegen. Im Falle einer wiederholten Wiederanzeige, sollte der Folgebericht dann den Zeitraum vom vorgehenden „data lock point“ zum aktuellen „data lock point“ (üblicherweise dann genau ein Jahr) umfassen.

7 Mitteilungspflichten der verantwortlichen Person

Nach [§ 6 AMHV](#) bestehen für die verantwortliche Person verschiedene Mitteilungspflichten im Verlauf eines Härtefallprogramms.

7.1 Verdachtsfälle von schwerwiegenden Nebenwirkungen

Die verantwortliche Person hat gemäß [§ 6 Absatz 1 Nr. 1 AMHV](#) jeden Verdachtsfall einer schwerwiegenden Nebenwirkung, der ihr von den teilnehmenden Ärztinnen und Ärzten mitgeteilt oder ihr auf anderem Weg zur Kenntnis gebracht worden ist, zu dokumentieren und der zuständigen Bundesoberbehörde unverzüglich, spätestens jedoch innerhalb von 15 Tagen nach Bekanntwerden, elektronisch mitzuteilen. Die Meldung sollte an die EudraVigilance-Datenbank der EMA unter Anwendung der üblichen Standards erfolgen. Mit der Meldung an die EudraVigilance-Datenbank gilt die Meldepflicht gemäß § 6 Absatz 1 AMHV gegenüber dem BfArM als erfüllt.“

7.2 Änderungen der Angaben nach § 3 AMHV

Die verantwortliche Person hat gemäß [§ 6 Absatz 1 Nr. 2 AMHV](#) jede Änderung der Angaben nach [§ 3 AMHV](#) der zuständigen Bundesoberbehörde unverzüglich anzuzeigen und die entsprechenden Unterlagen beizufügen. Die Unterlagen werden bei den Bundesoberbehörden zu den Akten genommen. Die Bundesoberbehörden versenden keine automatische Empfangsbestätigung. Sofern eine solche gewünscht wird, ist ein adressierter und ausreichend frankierter Rückumschlag der Anzeige beizulegen.

7.3 Abbruch des Härtefallprogramms

Die verantwortliche Person hat gemäß [§ 6 Absatz 1 Nr. 3 AMHV](#) der zuständigen Bundesoberbehörde unverzüglich den Abbruch des Härtefallprogramms unter Angabe der Gründe mitzuteilen. Wurde ein Abbruch eines Härtefallprogramms angezeigt, darf das gleiche Härtefallprogramm nur nach bestätigter Neuanzeige wieder aufgenommen werden. Auch im Falle eines Abbruchs eines Härtefallprogramms ist ein Sicherheitsbericht vorzulegen. Der Abbruch eines Härtefallprogramms ist nur aus medizinischen Gründen zulässig.

7.4 Sicherheitsbericht

Die verantwortliche Person hat gemäß [§ 6 Absatz 1 Nr. 4 AMHV](#) nach Abschluss des Härtefallprogramms einen Sicherheitsbericht vorzulegen, der insbesondere alle schwerwiegenden Nebenwirkungen und alle nicht schwerwiegenden unerwarteten Nebenwirkungen erfasst und bewertet. Das Format des Sicherheitsberichts finden Sie in Anhang 9.1.

Informationen des Sicherheitsberichtes sollten als zusätzliche Informationen auch in den Jahressicherheitsberichts für klinische Prüfungen aufgenommen werden. Umgekehrt ist es nicht

erforderlich Informationen aus Jahressicherheitsberichten klinischer Prüfungen in den Sicherheitsbericht eines Härtefallprogramms aufzunehmen.

7.5 Gutachten

Die verantwortliche Person hat gemäß [§ 6 Absatz 1 Nr. 5 AMHV](#) der zuständigen Bundesoberbehörde 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, unverzüglich vorzulegen oder mitzuteilen.

7.6 Signifikante Änderungen

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 des Arzneimittels,
- die Stärke des Arzneimittels oder
- die Darreichungsform des Arzneimittels auswirken oder
- die sich auf die Sicherheit der Patientinnen und Patienten auswirken können,

bedarf es gemäß [§ 6 Absatz 2 AMHV](#) einer **erneuten bestätigten Anzeige** nach [§ 3 AMHV](#). Im Rahmen der Neuanzeige kann Bezug auf die bereits bestätigte Anzeige genommen werden, soweit die Angaben unverändert geblieben sind. Entsprechende Änderungen dürfen nicht vor Zugang der bestätigten Anzeige vollzogen werden.

8 Verantwortungsbereich der verantwortlichen Person

8.1 Risikoerfassung und Risikoabwehr

Die verantwortliche Person hat gemäß [§ 6 Absatz 3 AMHV](#) dafür Sorge zu tragen, dass Arzneimittelrisiken der zuständigen Bundesoberbehörde unverzüglich mitgeteilt werden. Die verantwortliche Person hat die zur Risikoabwehr erforderlichen Maßnahmen unverzüglich zu ergreifen; dazu gehört insbesondere auch der Rückruf von riskanten Arzneimitteln.

8.2 Umsetzung des Härtefallprogramms

Die verantwortliche Person trägt die gesamte Verantwortung für die ordnungsgemäße Umsetzung des angezeigten Härtefallprogramms. Hierzu gehört auch, dass die verantwortliche Person, soweit das Arzneimittel dies erfordert, dafür Sorge trägt, dass die teilnehmenden Ärztinnen und Ärzte ausreichend geschult sind. Diese Maßnahmen sind u.a. in den Angaben nach [§ 3 Absatz 2 Nrn. 13, 15 und 16 AMHV](#) zu beschreiben,

Die verantwortliche Person hat gemäß [§ 7 Nr. 2 AMHV](#) sicherzustellen, dass alle Bedingungen und Einschränkungen hinsichtlich der sicheren und wirksamen Anwendung des Arzneimittels erfüllt werden und den beteiligten Personen die hierfür erforderlichen Informationen gegeben werden. Zur Gewährleistung einer kontrollierten Anwendung des Arzneimittels, deren Überprüfung sowie einer vollständigen Information ist von der verantwortlichen Person grundsätzlich ein Protokoll für ein Härtefallprogramm zu erstellen. In diesem ist prospektiv 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 der Meldung von Nebenwirkungen geben.

8.3 Kennzeichnung

Die verantwortliche Person muss dafür Sorge tragen, dass im Rahmen des Härtefallprogramms nur solche Arzneimittel in Verkehr gebracht werden, die mindestens solche Angaben enthalten, dass der Schutz der Patientinnen und Patienten und die Rückverfolgbarkeit sichergestellt ist, sowie die Identifizierung des Arzneimittels und der Prüfung ermöglicht wird und eine ordnungsgemäße Verwendung des Arzneimittels gewährleistet ist.

Daher muss die verantwortliche Person gemäß [§ 7 Nr. 3 AMHV](#) sicherstellen, dass das Arzneimittel nur in Verkehr gelangt, wenn auf den Behältnissen und soweit verwendet auf den äußeren Umhüllungen mindestens folgende Angaben enthalten sind:

- Bezeichnung oder Code des Arzneimittels,
- Name und Anschrift der verantwortlichen Person,
- Chargenbezeichnung,

-
- Art der Anwendung,
 - Wirkstoffbezeichnung,
 - Verfalldatum,
 - Aufbewahrungs- und Lagerungshinweise (soweit erforderlich),
 - Hinweis, dass das Arzneimittel ohne Genehmigung oder Zulassung im Rahmen eines Härtefallprogramms zur Verfügung gestellt wird.

8.4 Herstellung und Einfuhr (GMP)

Für die Herstellung, die Einfuhr sowie die Freigabe von Arzneimitteln, die im Rahmen eines Härtefallprogramms in Verkehr gebracht werden, finden die Regelungen der „Verordnung über die Anwendung der Guten Herstellungspraxis bei der Herstellung von Arzneimitteln und Wirkstoffen und über die Anwendung der Guten fachlichen Praxis bei der Herstellung von Produkten menschlicher Herkunft“ (Arzneimittel und Wirkstoffherstellungsverordnung - AMWHV) für Prüfpräparate Anwendung. Die dort für Prüfpräparate geregelten Anforderungen an die Herstellung, Einfuhr und Freigabe sind auch für Arzneimittel, die im Rahmen von Härtefallprogrammen zur Anwendung kommen, aufgrund der vergleichbaren Konstellation (nicht zugelassenes Arzneimittel) sachgerecht. Daher hat die verantwortliche Person gemäß [§ 7 Nr. 4 AMHV](#) sicherzustellen, dass die Herstellung, Einfuhr und Freigabe nach den in der [Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung \(AMHWV\)](#) vorgesehenen Regelungen für Prüfpräparate erfolgt.

8.5 Archivierung

Die Archivierungsfristen für die Unterlagen von durchgeführten und beendeten Härtefallprogrammen orientieren sich an den Fristen der klinischen Prüfung ([§ 13 Absatz 10 GCP-V](#)). Die verantwortliche Person hat gemäß [§ 7 Nr. 5 AMHV](#) sicherzustellen, dass die wesentlichen Unterlagen des Härtefallprogramms nach dessen Beendigung oder Abbruch mindestens zehn Jahre aufbewahrt werden; andere Vorschriften zur Aufbewahrung von medizinischen Unterlagen bleiben unberührt.

9 Anhänge

9.1 Format des jährlichen Sicherheitsberichts

Der Sicherheitsbericht soll dem BfArM ermöglichen einen raschen, zusammenfassenden Überblick über die Sicherheit der in das Arzneimittelhärtefallprogramm eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zu ermöglichen. Das Format orientiert sich am DSUR-Format gemäß ICH E2F Guideline, allerdings sind nur Daten aus dem Arzneimittelhärtefallprogramm in Deutschland aufzunehmen. Es ist zu beachten, dass der Sicherheitsbericht alle schwerwiegenden Nebenwirkungen und alle nicht schwerwiegenden unerwarteten Nebenwirkungen erfasst und bewertet ([§ 6 Absatz 1 Satz 1 Nr. 4 AMHV](#)). In Anlehnung an den Development Safety Update Reports (DSUR) wird um die Einreichung des Sicherheitsbericht gemäß folgender Struktur gebeten:

1. Einleitung und Zusammenfassung

Kurze Darstellung des Härtefallprogramms unter Angabe des Produktes und der medizinischen Indikationen des Härtefallprogramms sowie eine zusammenfassende Einschätzung der Sicherheit der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten.

2. Weltweiter Zulassungsstatus

Angabe des weltweiten Zulassungsstatus des Arzneimittels. Sofern das Arzneimittel bereits in anderen Ländern eine Zulassung erhalten hat, sind diese Länder aufzuführen. Im Falle von Mitgliedstaaten der EU ist zusätzlich eine Aussage zur Marktverfügbarkeit in der EU und in Deutschland anzugeben.

3. Ergriffene Sicherheitsmaßnahmen innerhalb der Berichtsperiode

Sofern innerhalb des Arzneimittel-Härtefallprogramms in der laufenden Berichtsperiode Maßnahmen zur Verbesserung der Arzneimittelsicherheit ergriffen wurden, sind diese hier aufzuführen.

4. Änderungen der Referenzsicherheitsinformation

Sofern im Berichtszeitraum die Referenzsicherheitsinformation, z.B. die Fachinformation oder die relevanten Abschnitte der „Investigator’s Brochure“ (IB) geändert wurde, sind die Änderungen hier aufzuführen.

5. Verzeichnis der klinischen Prüfungen in dieser Indikation

Angabe der laufenden und in der Berichtsperiode beendeten klinischen Prüfungen mit dem Arzneimittel in der Indikation des Arzneimittel-Härtefallprogramms.

6. Patientenexposition

Anzahl der in dem betreffenden Härtefallprogramm im Berichtszeitraum behandelten Patienten.

7. Liste der Nebenwirkungen

7.1 Liste der schwerwiegenden Nebenwirkungen

Tabellarische Auflistung aller schwerwiegenden Nebenwirkungen im Berichtszeitraum einschließlich jeweiliger Kurzbewertung.

7.2 Liste aller nicht schwerwiegenden unerwarteten Nebenwirkungen

*Tabellarische Auflistung aller nicht schwerwiegenden **unerwarteten** Nebenwirkungen einschließlich jeweiliger Kurzbewertung.*

8. Signifikante neue Ergebnisse aus klinischen Prüfungen

Kurzdarstellung signifikanter neuer Ergebnisse aus klinischen Prüfungen.

9.2 Beschreibung der Ordnerstruktur zur elektronischen Einreichung

Nr.	Ordnername	Enthaltene mente	Doku- mente	Erläuterung
☐ 01	Application	• Anschreiben		Anschreiben zur Anzeige des Arzneimittel Härtefallprogramms
		• Anzeigeformular		BfArM-Formular zur Anzeige von Arzneimittel Härtefallprogrammen (http://www.bfarm.de/SharedDocs/1_Downloads/DE/Arzneimittel/1_vorDerZul/compUse/AMHV-Anzeigeformular.rtf)
		• Angaben zur verantwortlichen Person*		§ 3 Absatz 2 Nr. 1 AMHV: Name oder Firma sowie die 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,
		• Angaben zu den Arzneimitteln*		§ 3 Absatz 2 Nr. 2 AMHV: Bezeichnung oder Code des Arzneimittels, Bezeichnung der Wirkstoffe nach Art und Menge, sonstige Bestandteile nach der Art, Darreichungsform, Art der Anwendung, Dosierung und Behandlungsschema
☐ 02	Clinical Data	• Beschreibung der Erkrankung*		§ 3 Absatz 2 Nr. 3 AMHV: Beschreibung der zu einer schweren Behinderung führenden oder lebensbedrohenden Erkrankung, an der die Patientinnen und Patienten leiden und für die das Arzneimittel bestimmt ist
		• Angaben zu Patienten*		§ 3 Absatz 2 Nr. 4 AMHV: Kriterien für die Auswahl der Patientinnen und Patienten und Angabe der voraussichtlichen Patientenzahl
		• Begründung warum Behandlung mit zugelassenen Arzneimitteln nicht möglich ist*		§ 3 Absatz 2 Nr. 5 AMHV: Begründung, dass diese Patientinnen und Patienten nicht zufriedenstellend mit einem zum Inverkehrbringen im Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes genehmigten oder zugelassenen Arzneimittel behandelt werden können.
		• Begründung warum Einschluss in laufende klinische Prüfungen nicht möglich ist*		§ 3 Absatz 2 Nr. 6 AMHV: Begründung dafür, dass die Patientinnen oder Patienten in eine laufende klinische Prüfung nicht einbezogen werden können

		<ul style="list-style-type: none"> • Begründung für Sicherheit und Wirksamkeit 	<p>§ 3 Absatz 2 Nr. 8 AMHV: 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</p>	
		<ul style="list-style-type: none"> • Kriterien für Beendigung* 	<p>§ 3 Absatz 2 Nr. 9 AMHV: Kriterien für das Aussetzen oder vorzeitige Beenden des Härtefallprogramms</p>	
03	QUA	<ul style="list-style-type: none"> • Nachweise zur pharmazeutischen Qualität 	<p>§ 3 Absatz 2 Nr. 7 AMHV: Nachweise, dass das Arzneimittel die nach den anerkannten pharmazeutischen Regeln angemessene Qualität aufweist, sowie eine Bestätigung der sachkundigen Person nach § 14 des Arzneimittelgesetzes, dass das Arzneimittel nach den Grundsätzen und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel hergestellt ist</p>	
04	Regulatory Information	In-	<ul style="list-style-type: none"> • Genehmigte klinische Prüfungen in der EU 	<p>§ 3 Absatz 2 Nr. 10 a) AMHV: Nähere Angaben zur genehmigten klinischen Prüfung des Arzneimittels im vorgesehenen Anwendungsgebiet mit Angabe der EudraCT-Nummer</p>
			<ul style="list-style-type: none"> • Klinische Prüfungen in Drittstaaten 	<p>§ 3 Absatz 2 Nr. 10 b) AMHV: Nähere Angaben zur klinischen Prüfung des Arzneimittels im vorgesehenen Anwendungsgebiet in einem Drittstaat und Nachweis, dass diese nach den international harmonisierten Standards der Guten Klinischen Praxis durchgeführt wird</p>
			<ul style="list-style-type: none"> • Zulassungsanträge 	<p>§ 3 Absatz 2 Nr. 10 c) AMHV: Nähere Angaben über den Genehmigungs- oder Zulassungsantrag, der für das Arzneimittel in dem vorgesehenen Anwendungsgebiet bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur, der zuständigen Bundesoberbehörde oder einer für die Zulassung zuständigen Behörde eines Mitgliedstaates gestellt wurde</p>
			<ul style="list-style-type: none"> • Ablehnungen 	<p>§ 3 Absatz 2 Nr. 12 AMHV: Begründung für eine Behandlung mit einem Arzneimittel, für das ein Antrag auf Genehmigung oder Zulassung des Arzneimittels versagt, zurückgenommen, widerrufen oder ruhend gestellt worden ist oder die Genehmigung einer klinischen Prüfung versagt, zurückgenommen, widerrufen oder ruhend gestellt oder unter Nebenbedingungen erteilt worden ist, unter Angabe der Entscheidungsgründe</p>

		<ul style="list-style-type: none"> • Angaben zu laufenden Härtefallprogrammen • Gutachten des CHMP 	<p>§ 3 Absatz 2 Nr. 17 AMHV:</p> <p>Angaben, soweit zutreffend, zu bereits laufenden Härtefallprogrammen in Mitgliedstaaten der Europäischen Union oder anderen Vertragsstaaten des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum und, soweit vorhanden, Gutachten des Ausschusses für Humanarzneimittel nach Artikel 83 Absatz 4 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004,</p>
05	IB	<ul style="list-style-type: none"> • Produktinformation 	<p>§ 3 Absatz 2 Nr. 13 AMHV:</p> <p>Die in der klinischen Prüfung der Prüferin oder dem Prüfer zur Verfügung gestellte aktuelle Prüferinformation oder der im Antrag auf Zulassung oder Genehmigung vorgesehene Entwurf einer Zusammenfassung der Produktmerkmale des Arzneimittels</p>
06	Informed Consent	<ul style="list-style-type: none"> • Patienteninformatio- n 	<p>§ 3 Absatz 2 Nr. 14 AMHV:</p> <p>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</p>
07	Center related	<ul style="list-style-type: none"> • Anforderungen an Ärzte und Einrichtungen 	<p>§ 3 Absatz 2 Nr. 15 AMHV:</p> <p>Anforderungen an die ärztlichen Einrichtungen und an die Qualifikation der teilnehmenden Ärztinnen und Ärzte</p>
		<ul style="list-style-type: none"> • Aufbewahrung der Arzneimittel 	<p>§ 3 Absatz 2 Nr. 16 AMHV:</p> <p>Beschreibung der vorgesehenen Maßnahmen zur Gewährleistung einer sicheren Aufbewahrung, Anwendung sowie des Verbleibs der zur Verfügung gestellten Arzneimittel</p>
08	Administrative Data	<ul style="list-style-type: none"> • Einverständniserklärung zur Veröffentlichung 	<p>§ 3 Absatz 2 Nr. 18 AMHV:</p> <p>Einverständniserklärung dafür, die Information über die Grundzüge des angezeigten Härtefallprogramms an die Öffentlichkeit weiterzugeben.</p>
		<ul style="list-style-type: none"> • Vollmacht 	<p>Vollmachten für die Einreichung der Anzeige durch Dritte</p>
09	GMO	<ul style="list-style-type: none"> • Unterlagen zu gentechnisch veränderten Organismen (GMO) 	<p>§ 3 Absatz 2 Nr. 11 AMHV:</p> <p>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 Orga-</p>

			nismen in die Umwelt und zur Aufhebung der Richtlinie 90/220/EWG des Rates (ABl. L 106 vom 17.4.2001, S. 1),
<input type="checkbox"/> 10	Reporting	<ul style="list-style-type: none">• Meldungen zu schwerwiegenden Nebenwirkungen• Meldungen zum Abbruch des Härtefallprogramms• Sicherheitsbericht nach Abschluss des Härtefallprogramms• Erkenntnisse aus anderen Härtefallprogrammen	Meldungen aufgrund der Meldepflichten nach § 6 AMHV

* Nur wenn diese Angaben nicht ausschließlich im Anzeigeformular abgehandelt, sondern in einem separaten Dokument eingereicht werden