

Amtliche Begründung
zur
Therapieallergene-Verordnung vom 07.11.08

Begründung

A. Allgemeiner Teil

I. Sachverhalt und Zielsetzung

Die Verordnung beruht zum einen auf § 35 Abs. 1 Nr. 2 des Arzneimittelgesetzes (AMG), wonach das Bundesministerium für Gesundheit durch Rechtsverordnung mit Zustimmung des Bundesrates die Vorschriften über die Zulassung auf andere, nicht zulassungspflichtige Arzneimittel ausdehnen kann, soweit es geboten ist, um eine unmittelbare oder mittelbare Gefährdung der Gesundheit von Mensch oder Tier zu verhüten.

Therapieallergene werden zur spezifischen Immuntherapie bei allergischen Erkrankungen eingesetzt, indem sie in steigender Dosierung mit dem Ziel verabreicht werden, den Grad der Allergie abzuschwächen. Sowohl bei unbehandelter als auch bei symptomatisch medikamentös behandelter allergischer Rhinitis und Konjunktivitis kommt es häufig zum so genannten „Etagenwechsel“. Hierbei sind im Verlauf der Krankheit nicht nur die oberen Atemwege (Nasen-Rachenraum) und die Augen, sondern später auch die Bronchien betroffen, es entwickelt sich das so genannte allergische Asthma. Das allergische Asthma kann je nach Schweregrad zu lebensbedrohlichen Erstickungsanfällen führen. Darüber hinaus kann sich aus dem rein allergischen Asthma bronchiale, welches symptomatisch antiallergisch behandelt werden kann, rasch das gemischtförmige Asthma entwickeln, welches einer ausschließlich antiallergischen Medikation nicht mehr zugänglich und auch je nach Stadium mit einer kombinierten antiallergischen

und spasmolytischen Therapie oft nicht mehr beherrschbar ist. Daher muss dem „Etagenwechsel“ vorgebeugt werden.

Die spezifische Immuntherapie mit Allergenen ist die einzige kausale antiallergische Therapiemöglichkeit. Während bei zugelassenen Therapieallergenen die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit überprüft und belegt ist und diese Präparate somit ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis aufweisen, fehlt bei denjenigen Therapieallergenen, die für einzelne Personen auf Grund einer Rezeptur hergestellt werden, diese Überprüfung. Dies bedeutet nicht nur, dass die Allergie durch eine Therapie mit Präparaten, deren Wirksamkeit nicht belegt ist, im Falle der Nichtwirksamkeit nicht geheilt oder gelindert wird, sondern auch, dass durch den oben beschriebenen „Etagenwechsel“ gleichzeitig eine Verschlechterung des Zustands des Patienten erfolgen kann. Hinzu kommt die therapiebedingte Gefährdung durch schwere unerwünschte Reaktionen, die bis zum lebensbedrohlichen anaphylaktischen Schock reichen können. Es besteht somit die Möglichkeit, dass die Patienten nicht nur den Risiken der Behandlung ausgesetzt sind ohne einen Nutzen durch die Therapie zu haben, sondern dass sich ihr Gesundheitszustand sogar noch verschlechtert. Nicht bekannt, aber möglich ist, dass eine solche individuell hergestellte Therapielösung im Vergleich mit zugelassenen Therapieallergenen häufiger zu Nebenwirkungen, insbesondere auch zu schweren Nebenwirkungen führt.

Deswegen ist es erforderlich, die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Therapieallergenen, die für einzelne Personen auf Grund einer Rezeptur aus vorgefertigten Gebinden hergestellt werden, in einem Zulassungsverfahren zu belegen. Dadurch werden diese Therapieallergene den gleichen Anforderungen an Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit unterworfen, wie sie für zugelassene Therapieallergene, die in einer für den Verbraucher bestimmten Packung in Verkehr gebracht werden, gelten.

Da Rezeptur-Therapieallergene Besonderheiten aufweisen, sind in der Verordnung zum anderen Einzelheiten des Zulassungs- und Chargenprüfungsverfahrens zu regeln, wozu das Bundesministerium für Gesundheit gemäß § 80 Satz 1 Nr. 1 und 2 AMG ermächtigt ist.

II. Gesetzesfolgen und finanzielle Auswirkungen

Bei der zuständigen Bundesoberbehörde, dem Paul-Ehrlich-Institut, entsteht durch die Verordnung zusätzlicher Personalbedarf für die Bearbeitung der zu erwartenden Anträge auf Zulassungsverfahren und Chargenprüfungen. Dieser Bedarf kann aus den zusätzlichen Einnahmen, die beim Paul-Ehrlich-Institut durch Gebühren nach der Kostenverordnung für Amtshandlungen des Paul-Ehrlich-Instituts nach dem Arzneimittelgesetz für die zu erwartenden Verfahren entstehen, finanziert werden. Die Haushalte der Länder und Kommunen werden nicht belastet.

Durch die Ausdehnung der Zulassungspflicht und der damit erforderlichen staatlichen Chargenprüfung fallen für die Arzneimittelhersteller der betroffenen Therapieallergene Gebühren für die mit der Zulassung und der staatlichen Chargenprüfung verbundenen Verfahren beim Paul-Ehrlich-Institut an. Außerdem entstehen ihnen zusätzliche Kosten für die Erarbeitung der zulassungsrelevanten Daten, insbesondere für die Durchführung der klinischen Prüfungen zum Beleg der therapeutischen Wirksamkeit. Besondere biologische Eigenarten der Therapieallergene erlauben es innerhalb sogenannter homologer Gruppen von Allergenen, bei denen Kreuzreaktivität anhand von Literaturdaten gesichert ist, für ein Allergen erhobene Daten zur Bewertung anderer Allergene heranzuziehen. Diese Allergene werden als Leitallergene und das Verfahren als Leitallergenprinzip bezeichnet, das es erlaubt, auf gesonderte experimentelle Belege zu verzichten, was die Anzahl der erforderlichen präklinischen und klinischen Untersuchungen sowie Prüfungen zur Qualität erheblich reduziert. Gleichwohl bestehen Auswirkungen auf die Preise der betroffenen Therapieallergene, da der bisher bestehende Vorteil gegenüber zugelassenen und staatlich chargengeprüften Therapieallergenen entfällt. Wegen des geringen Anteils solcher Arzneimittel am generellen Arzneimittelverbrauch bleiben aber Auswirkungen auf die Arzneimittelkosten gering und auf das allgemeine Preisniveau unerheblich.

III. Bürokratiekosten und Regelungsalternativen

§ 1 der Verordnung erstreckt die Zulassungspflicht des § 21 AMG auf Rezeptur-Therapieallergene. Dadurch sind die Hersteller dieser Therapieallergene verpflichtet, Zulassungsanträge zu stellen. Vor diesem Hintergrund wurden bei der groben ex ante Schätzung der Bürokratiekosten, für die es im vorliegenden Bereich noch keine Erfahrungswerte gibt, für die derzeit bekannten 9 Hersteller insgesamt maximal 500 Anträge auf der Basis der gegenwärtig auf dem Markt befindlichen Präparate zugrunde gelegt. Die Anwendung der Möglichkeit, sog. homologe Gruppen zu bilden, führt dazu, dass nur für ca. 20 % dieser Präparate komplette Zulassungsunterlagen erstellt werden müssen („Leitallergene“). Für die verbleibenden Präparate können Dossiers zusammengestellt werden, die weitgehend auf den Leitallergen-Dossiers basieren, so dass für ca. 400 Präparate lediglich ein reduzierter Aufwand von ca. 10 % des Erstellungsaufwandes für ein Leitallergen-Dossier entsteht. Der Zeitaufwand zur Erstellung und Einreichung der Zulassungsunterlagen (Eintragung der Stammdaten Antrag/Arzneimittel) wird pro Antrag mit insgesamt 1,3 Stunden und mit Arbeitskosten in Höhe von 28,80 Euro pro Stunde¹ und zusätzlich für hochwertige wissenschaftliche Tätigkeiten mit 1216 Stunden à 46,20 Euro Stundenlohn (Akademiker) angesetzt, so dass sich die daraus resultierenden Kosten insgesamt auf 7.870.330,00 Euro belaufen. Für die Kosten der Verlängerung einer Zulassung, die gemäß § 31 AMG nach fünf Jahren beantragt sein muss, wird ein Zeitaufwand von 7,6 Stunden zu einem Stundenlohn

¹ Für die Arbeitskosten werden hier und im Folgenden der Stundenlohn des mittleren bzw. des hohen Qualifikationsniveaus aus dem Bereich „Gesundheits-, Veterinär- und Sozialwesen“ der Tariftabelle des Statistischen Bundesamts zugrunde gelegt.

von 28,80 Euro sowie von 22,8 Stunden zu einem Stundenlohn von 46,20 Euro angesetzt, so dass sich bei der geschätzten Fallzahl von 100 Zulassungsanträgen mit vollständigen Zulassungsunterlagen und 400 Anträgen, die auf vorgenannte Bezug nehmen, Bürokratiekosten in Höhe von 178.114,00 Euro ergeben, die umgerechnet auf den Zeitraum von fünf Jahren jährlich ca. 35.600,00 Euro ausmachen. Ferner sind die Hersteller der Rezeptur-Therapieallergene verpflichtet, vor dem Inverkehrbringen eine staatliche Chargenprüfung zu beantragen. Bei einer ex ante geschätzten Anzahl von 1700 zu prüfenden Chargen jährlich und einer halben Stunde Bearbeitungszeit zu einem Stundenlohn von 28,80 Euro für das Zusammenstellen der Antragsunterlagen, die bei den Herstellern regelmäßig vorliegen, da das Führen dieser Unterlagen gesetzlich vorgeschrieben ist, ergeben sich hierfür Bürokratiekosten in Höhe von ca. 24.500,00 Euro pro Jahr.

Regelungsalternativen, die möglicherweise eine geringere Belastung für die Wirtschaft zur Folge hätten und die Sicherheit und Qualität der Rezeptur-Therapieallergene ebenso effektiv gewährleisten, stehen nicht zur Verfügung. Ebenso wenig kommt eine Befristung der in der Verordnung enthaltenen Regelungen in Betracht, da die Regelungen dauerhaft Geltung beanspruchen.

B. Besonderer Teil

Zu § 1 (Zulassungspflicht)

Mit der Vorschrift werden zunächst die Vorschriften über die Zulassung von Arzneimitteln auf die Therapieallergene, die für einzelne Personen auf Grund einer Rezeptur aus vorgefertigten Gebinden hergestellt werden, erstreckt. Die Vorschrift regelt sodann, welche konkreten Therapieallergene der Zulassungspflicht unterstellt werden. Durch den Verweis auf die im Anhang aufgeführten Allergene wird erreicht, dass der Umfang der neu der Zulassungspflicht unterstellten Therapieallergene auf solche Allergene beschränkt wird, für die auch der Beleg einer therapeutischen Wirksamkeit möglich ist. Allergene, auf die nur wenige Patienten behandlungsbedürftig reagieren, können wegen der geringen Patientenzahlen nicht sachgerecht klinisch geprüft werden und bleiben daher von der Zulassungspflicht ausgenommen. Die Anforderungen an das Zulassungsverfahren für die neu der Zulassungspflicht unterstellten Therapieallergene sind grundsätzlich dieselben, wie sie für die bereits zugelassenen Therapieallergene gelten.

Zu § 2 (Staatliche Chargenprüfung)

Die Regelung macht zum Gegenstand der staatlichen Chargenprüfung und Freigabe die Charge des vorgefertigten Gebindes, aus dem die Therapieallergene nach § 1 abgefüllt oder ge-

mischt werden. Denn die Chargenprüfung kann bei den auf Grund einer Verschreibung für einen bestimmten Patienten abgefüllten oder gemischten Therapieallergene nicht am Präparat selbst, sondern nur an dem Gebinde, aus dem das Therapieallergen abgefüllt oder gemischt wird, vorgenommen werden. Deshalb muss das Verfahren der Chargenprüfung in dieser Hinsicht modifiziert werden. Die Anforderungen an die Chargenprüfung sind im Übrigen grundsätzlich dieselben, wie sie auch für die bereits zugelassenen und chargengeprüften Therapieallergene gelten.

Der staatlichen Chargenprüfung bei Rezeptur-Therapieallergenen stehen die gemeinschaftsrechtlichen Regelungen nicht entgegen, weil Artikel 114 Abs. 1, 2. Spiegelstrich der Richtlinie 2001/83/EG es den Mitgliedstaaten erlaubt, bei Risikogruppen verwendete immunologische Arzneimittel einer staatlichen Chargenprüfung zu unterziehen. Der in Artikel 114 Abs. 1 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehene Ausnahme von dieser Erlaubnis wird durch den Verweis in § 2 auf § 32 AMG ebenfalls Rechnung getragen. Denn § 32 Abs. 1 AMG normiert dem Artikel 114 Abs. 1 der Richtlinie 2001/83/EG entsprechend, dass eine Charge auch dann freizugeben ist, wenn die zuständige Behörde eines anderen Mitgliedstaates nach einer experimentellen Untersuchung die Voraussetzungen einer Freigabe festgestellt hat.

Zu § 3 (Übergangsvorschrift)

Zu Absatz 1

Durch die Norm wird eine angemessene Übergangsvorschrift getroffen. Zwar ist wünschenswert, dass die Ausdehnung der Vorschriften über die Zulassung möglichst schnell wirksam wird, die Eigenart der Therapieallergene macht jedoch lange Übergangsfristen erforderlich. So ist beispielsweise die klinische Prüfung von Pollenallergenen nur während der Pollenflugsaison möglich. Ist wegen der Wetterlage der Pollenflug nicht ausgeprägt genug, kann in dem entsprechenden Jahr der Beleg der therapeutischen Wirksamkeit nicht geführt werden. Zur Vermeidung von Engpässen in der Versorgung der Patienten mit Therapieallergenen muss der Zeitpunkt der zwingenden Antragstellung auf Zulassung eines Therapieallergens in der vorliegenden Weise variabel gestaltet werden. Hingegen können die für die Anzeige erforderlichen Angaben von den Herstellern kurzfristig eingereicht werden, da sie ohnehin in den Standard Operation Procedures (SOP) des Herstellers beschrieben und festgelegt sind.