

Anwendungsbeobachtungen & Compassionate Use in Österreich



AGES

Österreichische Agentur für Gesundheit
und Ernährungssicherheit GmbH

*Gesundheit. Ernährung. Sicherheit.
Unsere Verantwortung.*

- **Compassionate use:** Bietet die Möglichkeit, ein experimentelles Medikament Patienten zur Verfügung zu stellen, die nicht an einer klinischen Studie teilnehmen können und an einer lebensbedrohlichen Erkrankung leiden, für die es keine Therapie-Alternativen gibt.
- **Anwendungsbeobachtung:** prospektiv geplante und strukturierte, jedoch nicht intervenierende Therapiebeobachtung an einer vorab definierten Kohorte von Patienten.
- **Register:** Ein organisiertes System, das nicht-interventionelle Studienmethoden einsetzt, um uniforme Daten (klinisch und andere) zu erheben, um spezifische Ergebnisse für eine Population zu evaluieren, die durch eine Erkrankung, einen Zustand oder Exponiertheit charakterisiert sein kann, und die einem oder mehreren vorgeplanten wissenschaftlichen, klinischen oder gesundheitspolitischen Zwecken dient.
- **Off-label use:** Die Anwendung eines zugelassenen Medikamentes in einer Indikation, die nicht der zugelassenen entspricht.

- **Artikel 83 d VO 726/2004**

Definition „Compassionate use“:

Arzneimittel werden aus humanitären Erwägungen einer Gruppe von Patienten zur Verfügung gestellt, die an einer lebensbedrohlichen, oder zu Invalidität führenden chronischen oder schweren Krankheit leiden, und die mit einem genehmigten Arzneimittel nicht zufriedenstellend behandelt werden können
(z.B. cancer, HIV/AIDS)

- National zuständige Behörde für die Beurteilung von „Compassionate Use“-Programmen ist gem. §18b Arzneimittelgesetz das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG)
- Compassionate use findet **VOR** der Marktzulassung (der jeweiligen Indikation) Anwendung

Mitgliedsstaaten können Humanarzneimittel für einen „Compassionate use“ zur Verfügung stellen, wenn..

- Antrag auf Erteilung einer Genehmigung für das Inverkehrbringen (laufendes zentrales Zulassungsverfahren)
- Arzneimittel in nicht abgeschlossener klinischer Prüfung
- für eine Gruppe von Patienten

Draft

Guideline on compassionate use of medicinal Products, pursuant to article 83 of regulation (EC) No. 726/2004

London, 20 March 2006 ; EMEA/27170/2006/Draft

Compassionate use for centralised medicinal products (according to article 83 of regulation (EC) No 726/2004)

London, 20 March 2006; EMEA/CHMP/72144/2006

Notice to Applicants for Temporary Authorisation for Use (ATU)

<http://afssaps.sante.fr/>



- MS müssen einen „Compassionate Use“ an die EMA melden
- MS können ihr Interesse an einer CHMP-Opinion bekunden
- Der „Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP)“ kann ein Gutachten über die Bedingungen für die Verwendung und die Zielpatienten abgeben. Dieses ist rechtlich nicht bindend.
 - „Common Approach“
 - CHMP klärt, ob das Arzneimittel für das zentrale Zulassungsverfahren geeignet ist
 - Basis für Beurteilung: Efficacy: Phase III oder zumindest Phase II Daten
 - Safety: alle verfügbaren Daten

- Patients should always be considered for inclusion in clinical trials **before** being offered compassionate use programmes.
- Making available a medicinal product via a compassionate use procedure depends on the level of information available on the medicinal product. In general, at an early stage of medicinal product development, clinical trials should be preferred
 - *d.h. die Wirksamkeit und Sicherheit des Medikamentes muß ausreichend untermauert sein, im Regelfall ist das erst nach Phase III Studien möglich*

- From a methodological point of view, **clinical trials are practically the only means of obtaining reliable and interpretable efficacy and safety data** for a medicinal product.
- Although safety data may be collected during compassionate use programs, such programs cannot replace clinical trials for investigational purposes. Compassionate use is not a substitute for properly conducted trials.
- Compassionate use should therefore not slow down the implementation or continuation of clinical trials intended to provide essential information relative to the benefit/risk balance of a medicinal product.

- Die Agentur führt ein Verzeichnis der Gutachten
- Gutachten müssen regelmässig upgedated werden
- Antragsteller gewährleistet, dass den Patienten das neue Arzneimittel auch zwischen Genehmigung der zentralen Marktzulassung und dem Inverkehrbringen zur Verfügung gestellt wird.
- die Namen der von der EMA begutachteten Arzneimittel werden auf der EMA-Website veröffentlicht

- (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“ zur Verfügung stellen.
 - *biotechnology products, new active substances indicated for the treatment of HIV, cancer, neurodegenerative disorders, diabetes, orphan medicinal products, new active substances, medicinal products that constitute a significant innovation or where the granting at the community level may be of interest*
- (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.
 - *Nur im Rahmen des Zulassungsprozesses*

- (3) Macht ein Mitgliedstaat von der in Absatz 1 vorgesehenen Möglichkeit Gebrauch, so setzt er die Agentur davon in Kenntnis.
 - *Meldepflicht an die EMEA*
- (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.
 - *Bewilligung notwendig, temporär, mit Fristen zu eventueller Verlängerung*
- (5) Die Mitgliedstaaten tragen allen verfügbaren Gutachten Rechnung.
- (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.
 - *Bewilligte Verfahren werden veröffentlicht*
- (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.
- (8) Ist ein „compassionate-use“-Programm aufgestellt worden, so gewährleistet der Antragsteller, dass den beteiligten Patienten das neue Arzneimittel auch in der Zeit zwischen Genehmigung und Inverkehrbringen zur Verfügung gestellt wird.

- Article 83 is **not** applicable for a medicinal product, which has already been authorised *via* the centralised procedure, even if the proposed conditions of use and target population are different from those of the marketing authorisation. However, the existence of a Community authorisation for a medicinal product is without prejudice to the national legislations on compassionate use.
 - *d.h. Produkte, die bereits zentral zugelassen sind, sind vom Compassionate use ausgeschlossen*

- Die Auswertbarkeit bei Compassionate use Programmen beschränkt sich auf Pharmakovigilanz- und epidemiologische Daten
- Pharmakovigilanzmeldungen sind nach den Anforderungen der Pharmakovigilanzverordnung zu melden.
- Weitere Anforderungen, die sich aus compassionate use Programmen für den (künftigen) Lizenzhalter ergeben, werden im EudraLex Vol. 9a und der EMEA "Guideline on the Risk Management System" beschrieben

1.3.4 Compassionate use/named patient supplies

- Compassionate or named patient use of a drug should be strictly controlled by the company responsible for providing the drug and should ideally be the subject of a protocol.
- The protocol should ensure that the patient is registered and adequately informed about the nature of the medicine and that both the prescriber and the patient are provided with the available information on the properties of the medicine with the aim of maximising the likelihood of safe use.
- The protocol should encourage the prescriber to report any adverse reactions suspected of being related to use of the medicine to the company and to the competent authority where required on a national basis.
- Companies should continuously monitor the balance of benefit and risk of drugs used under such conditions and follow the requirements for reporting to the appropriate competent authorities.

Noch zu klären:

- Einreichunterlagen
 - Formular (FR)
 - Begründung
 - Bisherige Daten
 - Verpflichtung zum Zulassungsantrag
- Meldung an EMEA
 - Noch kein Standard-Prozeß
- Renewal Procedure
 - FR – jährlich, AT- 18 Monate
 - „Jahres“bericht

Zusammenhang

Anwendungsbeobachtungen und Register (Registries)

- **Artikel 2c)** „Nicht-interventionelle Prüfung“ eine Untersuchung, in deren Rahmen die betreffenden Arzneimittel auf übliche Weise unter den in der Genehmigung für das Inverkehrbringen genannten Bedingungen verordnet werden. Die Anwendung einer bestimmten Behandlungsstrategie auf den Patienten wird nicht im Voraus in einem Prüfplan festgelegt, sie fällt unter die übliche Praxis, und die Entscheidung zur Verordnung des Arzneimittels ist klar von der Entscheidung getrennt, einen Patienten in eine Untersuchung einzubeziehen. Auf die Patienten darf kein zusätzliches Diagnose- oder Überwachungsverfahren Anwendung finden, und zur Analyse der gesammelten Daten werden epidemiologische Methoden angewandt.
- **§ 2a (3) AMG** „Anwendungsbeobachtung“ ist eine systematische Untersuchung zugelassener Arzneyspezialitäten an Patienten, sofern....

- A *patient registry* is an organized system that uses observational study methods to collect uniform data (clinical and other) to evaluate specified outcomes for a population defined by a particular disease, condition, or exposure, and that serves one or more predetermined scientific, clinical, or policy purposes.
- The U.S. FDA has noted that “through the creation of registries, a sponsor can evaluate safety signals identified from spontaneous case reports, literature reports, or other sources, and evaluate the factors that affect the risk of adverse outcomes such as dose, timing of exposure, or patient characteristics.”

Registry Definition

- The data are collected in a naturalistic manner such that the management of patients is determined by the caregiver and patient together and not by the registry protocol.
- The registry is designed to fulfill specific purposes, and these purposes are defined before collecting and analyzing the data. In other words, the data collection is purpose driven rather than the purpose being data driven (meaning limited to or derived from what is already available in an existing data set).
- The registry captures data elements with specific and consistent data definitions.
- The data are collected in a uniform manner for every patient. This consideration refers to both the types of data and the frequency of their collection.

Registry Definition

- The data collected include data derived from and reflective of the clinical status of the patient (e.g., history, examination, laboratory test, or patient-reported data). Registries include the types of data that clinicians would use for the diagnosis and management of patients.
- At least one element of registry data collection is active, meaning that some data are collected specifically for the purpose of the registry (usually collected from the patient or clinician) rather than inferred from sources (administrative, billing, pharmacy databases, etc.) that are collected for another purpose. This does not exclude situations where registry data collection is a specific, but not the exclusive, reason data are being collected, such as might be envisioned with future uses of electronic health records, as described in Chapter 8. It also does not exclude the incorporation of other data sources, as discussed in Chapter 5. Registries can be enriched by linkage with extant databases (e.g., to determine deaths and other outcomes or to assess pharmacy use or resource utilization).

Reference: Registries



Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide

www.ahrq.gov/



- Exposure/Drug registries
EMEA kann Registries als Post-marketing Commitment verordnen, z.B. auch im Rahmen von Conditional Approval Prozeduren
z.B. Natalizumab - Tysabri
- Disease registries
Akademische Organisatoren?!

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL
REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN
USE

ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE

PHARMACOVIGILANCE PLANNING

E2E

Current Step 4 version
dated 18 November 2004

www.ich.org

<http://www.pharmalog.com/daten/AWB-Dr-Eberhardt-Nicht-interventionelle-Untersuchungen-qualifizierte-AWB.pdf>

Passive Surveillance

- Spontaneous Reports

- Case Series

Stimulated Reporting

Active Surveillance

- Sentinel sites

- Drug-event monitoring

- Registries

Comparative Observational Studies

- Cross-Sectional Study (Survey)

- Case-Control Study

- Cohort Study

Targeted Clinical Investigations

- Descriptive Studies

- Active Surveillance

- Natural History of Disease

- Drug Utilisation Study

§ 2a (3) AMG „Anwendungsbeobachtung“ ist eine systematische Untersuchung zugelassener Arzneispezialitäten an Patienten, sofern

1. die Arzneispezialität ausschließlich unter den in der Zulassung genannten Bedingungen verwendet wird,
2. die Anwendungsbeobachtung keine zusätzlichen diagnostischen oder therapeutischen Maßnahmen notwendig macht,
3. die Anwendungsbeobachtung keine zusätzlichen Belastungen des Patienten mit sich bringt, und
4. die Anwendung einer bestimmten Behandlungsstrategie nicht im Voraus in einem Prüfplan festgelegt wird, sie der medizinischen Praxis entspricht und die Entscheidung zur Verordnung der Arzneispezialität klar von der Entscheidung getrennt ist, einen Patienten in die Anwendungsbeobachtung einzubeziehen.

Zur Analyse der gesammelten Daten werden epidemiologische Methoden angewendet.

Dir 2001/20/EC

- Folgende Studiendesigns können der Definition der nicht-interventionellen Prüfungen entsprechen

Anwendungsbeobachtungen AWBs

Kohorten Studien

Fall-Kontroll-Studie

Post-Authorisation Safety Study (PASS)

Register

ICH E2E

Zusammenfassung

	Compassionate use	AWB	Register*	Off-label use
Rechtliche Grundlage	Reg 2004/726 Art. 83	§ 2a (3)	2001/20/EC (ICH E2E)	§ 8 (1) 2 AMG
Zulassungsstatus	Pre-MA	Post-MA	Post-MA	Post-MA
Antragsteller / Durchführende	Hersteller / Repräsentant	Hersteller / Repräsentant	Hersteller / Repräsentant	Ärzte
GCP	Nein	Nein	Nein	Nein
Bewilligung	Ja	Nein	Nein	Nein
Meldung	Ja	Ja	Ja	Nein
Auswertbarkeit	Epidemiologie, Pharmakovigilanz	Epidemiologie, Pharmakovigilanz	Epidemiologie, Pharmakovigilanz	NA

- AGES-Homepage: <http://www.ages.at>
- Abteilung Nationale Angelegenheiten (Klinische Prüfung):
renate.pirckmayer@ages.at (administrativ)
ilona.reischl@ages.at (fachlich – insb. Herstellung)
barbara.zemann@ages.at (fachlich–insb. Präklinik)
gerhard.neumueller@ages.at (fachlich-insb. Klinik)
- Anschrift:
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
AGES PharmMed
Institut Wissenschaft und Information
Abteilung Nationale Angelegenheiten
Schnirchgasse 9, 1030 Wien
- Fax für klinische Prüfung:
050555 36809

Vol 10, Notice to Applicants Q&A

Is it a Clinical Trial?

A	B	C	D	E
A CLINICAL TRIAL OF A MEDICINAL PRODUCT?				A NON-INTERVENTIONAL CLINICAL TRIAL?
Is it a medicinal product (MP)?ⁱ	Is it not a medicinal product?	What effects of the medicine are you looking for?	Why are you looking for those effects?	How are you looking for those effects?
If you answer no to <u>all</u> the questions in column A, the activity is not a clinical trial on a MP. If you answer yes to <u>any</u> of the questions below go to column B.	If you answer yes to the question below in column B the activity is not a clinical trial on a MP. If you answer no to this question below go to column C.	If you answer no to <u>all</u> the questions in column C the activity is not a clinical trial under the scope of Directive 2001/20/EC. If you answer yes to <u>any</u> of the questions below go to column D.	If you answer no to <u>all</u> the questions in column D the activity is not a clinical trial under the scope of Directive 2001/20/EC. If you answer yes to <u>any</u> of the questions below go to column E.	If you answer yes to <u>all</u> these questions the activity is a non-interventional trial which is outside the scope of Directive 2001/20/EC. If your answers in columns A,B,C & D brought you to column E and you answer no to <u>any</u> of these questions the activity is a clinical trial within the scope of the Directive.
A.1 Is it a substance ⁱⁱ or combination of substances presented as having properties for treating or preventing disease in human beings? A.2 Does the substance function as a medicine? i.e. can it be administered to human beings either with a view to restoring, correcting or modifying physiological functions by exerting a pharmacological, immunological or metabolic action or to making a medical diagnosis or is otherwise administered for a medicinal purpose? A.3 Is it an active substance in a pharmaceutical form?	B.1 Are you <u>only</u> administering any of the following substances? <ul style="list-style-type: none"> • Human whole bloodⁱⁱⁱ; • Human blood cells; • Human plasma; • Tissues except a somatic cell therapy medicinal product^{iv}; • A food product^v (including dietary supplements) not presented as a medicine; • A cosmetic product^{vi} • A medical device 	C.1 To discover or verify/compare its clinical effects? C.2 To discover or verify/compare its pharmacological effects, e.g. pharmacodynamics? C.3 To identify or verify/compare its adverse reactions? C.4 To study or verify/compare its absorption, distribution, metabolism or excretion?	D.1 To ascertain or verify/compare the efficacy ^{vii} of the medicine? D.2 To ascertain or verify/compare the safety of the medicine?	E.1 Is this a study of one or more medicinal products, which have a marketing authorisation in the Member State concerned? E.2 Are the products prescribed in the usual manner in accordance with the terms of that authorisation? E.3 Does the assignment of any patient involved in the study to a particular therapeutic strategy fall within current practice and is not decided in advance by a clinical trial protocol ^{viii} ? E.4 Is the decision to prescribe a particular medicinal product clearly separated from the decision to include the patient in the study? E.5 Will no diagnostic or monitoring procedures be applied to the patients included in the study, other than those which are applied in the course of current practice? E.6 Will epidemiological methods be used for the analysis of the data arising from the study?



AGES

Österreichische Agentur für Gesundheit
und Ernährungssicherheit GmbH

Danke für Ihre Aufmerksamkeit

*Gesundheit. Ernährung. Sicherheit.
Unsere Verantwortung.*

www.ages.at