



Compassionate Use Programme in Österreich

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	2
2. Anwendungsbereich	2
3. Begriffsbestimmung und juristische Rahmenbedingungen	2
4. Anforderungen gemäß EMA Guideline	4
5. Einreichung eines CUP in Österreich	5
5.1. Grundlagen	5
5.2. Einreichadresse	6
5.3. Gebühren für die Antragstellung	6
5.4. Anforderungen	7
5.5. Sonderfall des Compassionate Use mit einem Arzneimittel, das der Definition der Gentherapie entspricht	8
6. Beurteilung von Anträgen und Bewilligungsverfahren	9
6.1. Beginn des CUP / Untersagung	9
6.2. Dauer der Bewilligung	10
6.3. Veröffentlichung	10
7. Meldepflichten im Rahmen eines Compassionate Use Programms	11
8. Verantwortungsbereich des Antragstellers	11
9. Pharmakovigilanzverpflichtungen	12
9.1. Spontanmeldungen	12
9.2. Jährlicher Sicherheitsbericht	12
10. Einbeziehung der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA)	12
10.1. Erfüllung der Vorgaben	12
10.2. CHMP Opinion	13
11. Einfuhr von Arzneimitteln in Zusammenhang mit CUP	13
12. Werbung	13
13. Umstellung von Compassionate Use auf die Marktzulassung	14
14. Abgrenzung	14
14.1. Compassionate Use versus Named Patient Use (= Heilversuch)	14
14.2. Compassionate Use versus klinische Prüfung	15
14.3. Compassionate Use versus Nicht-Interventionelle Studie	15
15. Referenzen	16
15.1. Webseiten	16
15.2. Dokumente	16



Compassionate Use Programme in Österreich

1. Einleitung

Zwei Ausnahmeregelungen sind im europäischen Recht vorgesehen, die den Einsatz von (noch) nicht zugelassenen Arzneimitteln am Patienten außerhalb klinischer Prüfungen ermöglichen. Es handelt sich einerseits um den sogenannten „**Compassionate use**“ (**CU**) und andererseits um den „**Named Patient Use**“ (**NPU, Heilversuch**). Der Einsatz eines nicht zugelassenen Arzneimittels im Rahmen eines Named Patient Use (Artikel 5 der Richtlinie 2001/83/EG) fällt nicht unter Artikel 83. Nähere Information zum Named Patient use ist in folgendem Dokument zu finden „L 1235 Information zum Heilversuch Named Patient Use in Oesterreich de.pdf“ Information zum Heilversuch in Österreich (www.basg.gv.at/azneimittel/vor-der-zulassung/compassionate-use)

Zweck dieses Leitfadens ist die Erläuterung des Begriffs „Compassionate Use“ (CU), sowie die Darlegung der Rahmenbedingungen für Compassionate Use Programme (CUP) in Österreich.

Compassionate Use Programme (in Deutschland als Härtefallprogramme bezeichnet) dienen dazu, Schwerstkranken in Situationen ohne alternative Therapie einen beschleunigten Zugang zu noch nicht zugelassenen Arzneimitteln zu ermöglichen.

2. Anwendungsbereich

Dieser Leitfaden regelt das Verfahren für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln im Rahmen von Compassionate Use Programmen (CUP) gemäß Artikel 83 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur.

Die Verordnung gilt für Fertigarzneimittel, die zur Anwendung im oder am Menschen bestimmt sind und weder in Österreich noch in einem anderen Mitgliedstaat der Europäischen Union oder einem anderen Vertragsstaat des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum genehmigt oder zugelassen sind und der Genehmigungspflicht nach Artikel 3 Absatz 1 und 2 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 unterliegen.

3. Begriffsbestimmung und juristische Rahmenbedingungen

Gemäß Art 6 der Richtlinie 2001/83/EG (§ 7 Arzneimittelgesetz, AMG) dürfen Arzneimittel in einem Mitgliedsstaat erst abgegeben werden, wenn von der zuständigen Behörde dazu eine Zulassung erteilt wurde. Entgegen dieser Bestimmung sieht die Verordnung (EG) 726/2004 vor, dass im Anwendungsbereich des CU von dieser Genehmigung unter bestimmten Voraussetzungen abgesehen werden kann. Der Begriff des „Compassionate Use“ ist dem Art. 83 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 zu entnehmen.

Dem Wortlaut „...kann...“ bzw. der Wortfolge „...macht ein Mitgliedsstaat davon Gebrauch...(Art 83 Abs. 4)“ kann entnommen werden, dass die Durchführung eines „Compassionate Use“ im Ermessen der nationalen Behörden liegt und diese dar-



Compassionate Use Programme in Österreich

über zu entscheiden haben, ob sie diesem Programm zustimmen oder nicht. Ein Rechtsanspruch eines Antragstellers auf Durchführung eines „Compassionate Use Programmes“ ist dem Art 83 nicht zu entnehmen.

Artikel 83 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 lautet:

- (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.*
- (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 (Anm: die Europäische Arzneimittelagentur, EMA) 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.*
- (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.*
- (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.*
- (9) Dieser Artikel gilt unbeschadet der Richtlinie 2001/20/EG sowie des Artikels 5 der Richtlinie 2001/83/EG*

Diese Vorgaben wurden in das österreichische Arzneimittelgesetz (AMG) übernommen. Antragsteller für ein CUP kann entweder der Hersteller eines Arzneimittels oder der Antragsteller für die Genehmigung einer Zulassung sein.

§ 8a. AMG lautet:

- (1) Arzneyspezialitäten, die die Voraussetzungen nach Artikel 3 Abs. 1 oder 2 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 erfüllen, bedürfen keiner Zulassung, wenn das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen unter den in Artikel 83 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 genannten Voraussetzungen eine Genehmigung für deren Inverkehrbringen im Rahmen eines „Compassionate use Programms“ erteilt hat. Das Programm ist für eine definierte Gruppe von Patienten festzulegen, die an einer zur Invalidität führenden chronischen oder schweren Erkan-*



Compassionate Use Programme in Österreich

lung leiden oder deren Erkrankung lebensbedrohend ist und die mit einer zugelassenen und verfügbaren Arzneispezialität nicht zufriedenstellend behandelt werden können.

(2) Zur Antragstellung auf Erteilung einer Genehmigung nach Abs. 1 berechtigt ist

- 1. der Hersteller, wenn er Sponsor einer genehmigten klinischen Prüfung für das betreffende Arzneimittel ist, oder*
- 2. der Antragsteller einer Genehmigung für das Inverkehrbringen nach Artikel 6 der Verordnung Nr. 726/2004 für das betreffende Arzneimittel.*

4. Anforderungen gemäß EMA Guideline

Unter Berücksichtigung der "Guideline on Compassionate Use of Medicinal Products, Pursuant to Article 83 of Regulation (EC) No 726/2004 (Doc. Ref: EMEA/27170/2006)" können die Anforderungen wie folgt zusammengefasst werden:

1. Das anzuwendende Arzneimittel muss im Sinne des Art 3 Abs. 1 und 2 der Verordnung (EG) 726/2004 zulassungsfähig sein (siehe 4.1.). Daher sind CUPs nur für Arzneimittel möglich, für die ein Antrag auf zentrale Zulassung bei der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) gestellt werden kann.
Für ein bereits zentral zugelassenes Arzneimittel kann kein Compassionate Use Programm beantragt werden, auch wenn Indikation und Patientenpopulation sich von den in der Zulassung genannten unterscheiden.
Das Vorliegen einer Nationalen Zulassung in einem Mitgliedsstaat stellt keinen Hinderungsgrund für die Einreichung eines CUPs dar.
2. Vorliegen eines Nachweises, dass die Patienten (= Patientengruppe) an einer zu Invalidität führenden chronischen oder schweren Krankheit leiden oder die Krankheit als lebensbedrohlich gilt;
3. Vorliegen eines Nachweises, dass es keine zufriedenstellende alternative Therapiemöglichkeit mit einem in den Mitgliedsstaaten der EU zugelassenen/registrierten Arzneimittel gibt;
4. Vorliegen des Nachweises, dass das betreffende Arzneimittel entweder Gegenstand eines zentralen Zulassungsantrags oder Gegenstand einer noch nicht abgeschlossenen klinischen Prüfung ist (im EWR oder in einem Drittstaat);
5. Daten aus einer konfirmatorischen, randomisierten Phase III Studie sollten vorliegen. In Ausnahmefällen kann von diesen Anforderungen abgesehen werden (vorliegende Daten aus Phase II Studien), wenn die Sicherheit der Patienten gegeben ist;
6. Vorliegen des Nachweises, dass der Antragsteller den Patienten das Arzneimittel auch in der Zeit zwischen Zulassung und tatsächlicher Inverkehrbringung zur Verfügung stellen kann und wird;
7. Sicherstellung von Maßnahmen zur Pharmakovigilanz im "Compassionate Use"-Programm im Sinne der Art. 24 Abs. 1 und 25 der Verordnung (EG) 726/2004.

Erläuterung: Zulassungsfähige Arzneimittel gemäß Art 3 Abs. 1 und 2 der EG-Verordnung 726/2004

CUPs kommen für jene Arzneimittel zur Anwendung am Menschen in Frage, die entweder von Artikel 3 Abs. 1 der Verordnung (EG) 726/2004 erfasst sind oder die Artikel 3 Abs. 2 erfüllen.

Artikel 3 Abs. 2 Verordnung (EG) 726/2004 lautet:



Compassionate Use Programme in Österreich

Für ein nicht unter den Anhang fallendes Arzneimittel kann von der Gemeinschaft gemäß dieser Verordnung eine Genehmigung für das Inverkehrbringen erteilt werden, wenn

- a) das Arzneimittel einen neuen Wirkstoff enthält, der bei Inkrafttreten dieser Verordnung nicht in der Gemeinschaft genehmigt war, oder*
- b) der Antragsteller nachweist, dass das Arzneimittel eine bedeutende Innovation in therapeutischer, wissenschaftlicher oder technischer Hinsicht darstellt oder dass die Erteilung einer Genehmigung gemäß dieser Verordnung auf Gemeinschaftsebene im Interesse der Patienten oder der Tiergesundheit ist.*

Jene Arzneimittel, die zwingend einer zentralen Zulassung bedürfen, sind im Annex der Verordnung (EG) 726/2004 gelistet: Dazu gehören folgende Humanarzneimittel:

1. Arzneimittel, die mit Hilfe eines der folgenden biotechnologischen Verfahren hergestellt werden:

- Technologie der rekombinierten DNS;*
- kontrollierte Expression in Prokaryonten und Eukaryonten, einschließlich transformierter Säugetierzellen, von Genen, die für biologisch aktive Proteine kodieren;*
- Verfahren auf der Basis von Hybridomen und monoklonalen Antikörpern.*

(2. Tierarzneimittel, ...)

3. Humanarzneimittel, die einen neuen Wirkstoff enthalten, der bei Inkrafttreten dieser Verordnung noch nicht in der

Gemeinschaft genehmigt war und dessen therapeutische Indikation die Behandlung der folgenden Erkrankungen ist:

- erworbenes Immundefizienz-Syndrom;*
- Krebs;*
- neurodegenerative Erkrankungen*
- Diabetes*
- Autoimmunerkrankungen und andere Immunschwächen*
- Viruserkrankungen*

4. Arzneimittel, die als Arzneimittel für seltene Leiden gemäß der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 ausgewiesen sind.

5. Einreichung eines CUP in Österreich

5.1. Grundlagen

Ein Antrag auf Durchführung eines CUPs kann entweder gleichzeitig mit einem Zulassungsantrag gestellt werden, oder davor, vorausgesetzt, der Antragsteller erklärt schriftlich seine Absicht zur Einreichung eines Zulassungsantrags gemäß Artikel 6 der Verordnung (EG) 726/2004 in naher Zukunft (unter Angabe des voraussichtlichen Zeitpunkts).

CUPs erfordern eine bescheidmäßige Bewilligung des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG). Die Evaluierung durch das BASG richtet sich einerseits nach den Vorgaben des Art 83 der Verordnung (EG) 726/2004, sowie andererseits nach jenen, die in der Leitlinie sowie dem Fragen & Antwort Dokument der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA)



Compassionate Use Programme in Österreich

festgelegt sind:

- Guideline on compassionate use of medicinal products, pursuant to article 83 of regulation (EC) no 726/2004
- Question and Answer document on Compassionate use for centralised medicinal products

Diese Dokumente sind auf der Webseite der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) www.ema.europa.eu zu finden

Der Einsatz eines Arzneimittels im Rahmen eines CUPs wird vom BASG bis zur tatsächlichen Verfügbarkeit des Arzneimittels am nationalen Markt bewilligt. Der Antrag kann nur in Zusammenhang mit einem Protokoll zur therapeutischen Behandlung (Behandlungsprotokoll) gestellt und bewilligt werden. Die Bewilligung kann modifiziert oder, falls die Bedingungen der Bewilligung nicht mehr zutreffen, im Interesse der öffentlichen Gesundheit aufgehoben werden.

Bei der Entwicklung des Einreichverfahrens für CU in Österreich wurde Bedacht darauf genommen, dass die Anforderungen an die Inhalte und das Format der Unterlagen möglichst mit jenen übereinstimmen, die in Deutschland entsprechend der Verordnung über das Inverkehrbringen von Arzneimitteln ohne Genehmigung oder ohne Zulassung in Härtefällen – AMHV (Arzneimittel-Härtefall-Verordnung) bestehen.

5.2. Einreichadresse

Der Antrag auf Genehmigung eines Compassionate Use Programms ist beim Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen per E-mail unter folgender Adresse einzureichen: compassionate-use@ages.at. Der Erhalt der E-mail wird durch eine automatische Rückantwort bestätigt.

Sollte die Dokumentation zu umfangreich für den Transfer per e-mail sein, kann die Einreichung auf elektronischem Datenträger mit Anschreiben an folgende Adresse erfolgen:

*Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG)
Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit (AGES)
Institut Überwachung (INS), Abteilung Klinische Prüfung (CLTR)
Traisengasse 5
A-1200 Wien*

5.3. Gebühren für die Antragstellung

Durch die Kundmachung der Novelle bezüglich der Verordnung des BASG über den Gebührentarif gemäß Gesundheits- und Ernährungssicherheitsgesetzes sind alle Anträge auf Durchführung eines Compassionate use Programmes zu vergebühren. Informationen zu den aktuellen Gebühren finden Sie auf der Homepage des BASG an dieser Stelle: www.basg.gv.at/ueber-uns/tarife/

Die Gebühren für die Einreichung eines Compassionate use Antrags sind im Gebührentarif auf der Homepage des BASG aufgelistet und indexiert (www.basg.gv.at/ueber-uns/tarife/)



Compassionate Use Programme in Österreich

5.4. Anforderungen

Zur Antragstellung gemäß § 8a Abs. 2 Arzneimittelgesetz berechtigt ist der Hersteller, wenn er Sponsor einer genehmigten klinischen Prüfung für das betreffende Arzneimittel ist, oder der Antragsteller einer Genehmigung für das Inverkehrbringen nach Artikel 6 der Verordnung (EG) 726/2004 für das betreffende Arzneimittel.

Für den Antrag sind folgende Unterlagen erforderlich:

Behandlungsprotokoll:

Das Behandlungsprotokoll wird vom Antragsteller für das CUP erstellt. Ziel des Dokuments ist die Vermittlung relevanter Information zum eingesetzten Arzneimittel und seiner Indikation an die Behörde und an behandelnde Ärzte. Es enthält außerdem Vorgaben für die Patientenbetreuung und die Datenerfassung im Rahmen des CUP.

Das Behandlungsprotokoll hat folgende Informationen zu enthalten:

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;
Weiters sind die Kontaktdetails für die Kontaktperson für die österreichische Öffentlichkeit erforderlich, die auf der BASG Webseite genannt wird
2. Bezeichnung des Arzneimittels, Bezeichnung der Wirkstoffe nach Art und Menge, sonstige Bestandteile nach der Art, Darreichungsform, Art der Anwendung, Dosierung und Behandlungsschema,
3. Beschreibung der zu einer schweren Behinderung führenden oder lebensbedrohenden Erkrankung, an der die Patientinnen und Patienten leiden und für die das Arzneimittel bestimmt ist;
4. Kriterien für die Auswahl der Patientinnen und Patienten und Angabe der voraussichtlichen Patientenzahl;
5. Begründung, dass diese Patientinnen und Patienten nicht zufriedenstellend mit einem zum Inverkehrbringen in Österreich genehmigten oder zugelassenen Arzneimittel behandelt werden können;
6. Begründung dafür, dass die Patientinnen oder Patienten in eine laufende klinische Prüfung nicht einbezogen werden können;
7. 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,
8. 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 (GCP) durchgeführt wird, oder
 - c. über den Genehmigungs- oder Zulassungsantrag, der für das Arzneimittel in dem vorgesehenen Anwendungsgebiet bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur, dem BASG oder einer für die Zulassung zuständigen Behörde eines Mitgliedstaates gestellt wurde;



Compassionate Use Programme in Österreich

9. Anforderungen an die ärztlichen Einrichtungen und an die Qualifikation der teilnehmenden Ärztinnen und Ärzte;
10. Kriterien für das Aussetzen oder vorzeitige Beendigen des Compassionate Use Programms;
11. 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;
12. Beschreibung des Datenerhebungsplans
13. Bestätigung, dass die Pharmakovigilanzvorgaben gemäß Artikel 24 und 25 der Verordnung (EG) 726/2004 erfüllt werden und dass sicherheitsrelevante Information, die während des CUPs gesammelt wird in den DSUR/jährlichen Sicherheitsbericht integriert werden, der dem BASG übermittelt wird

Weitere Dokumente:

1. Informationen und Unterlagen, 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;
2. Eine Liste, soweit zutreffend, bereits laufender CUPs in anderen 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;
3. Die in der klinischen Prüfung der Prüferin oder dem Prüfer zur Verfügung gestellte aktuelle Prüferinformation (Investigator's Brochure) oder der im Antrag auf Zulassung oder Genehmigung vorgesehene Entwurf einer Zusammenfassung der Produktmerkmale des Arzneimittels;
4. Herstellungsunterlagen (IMPD) sowie Bestätigung der sachkundigen Person nach § 7 der Arzneimittelbetriebsordnung (AMBO), dass das Arzneimittel nach den Grundsätzen und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel hergestellt ist. Sollte das Arzneimittel bereits in einem Verfahren des BASG beurteilt worden sein, ist ein Verweis auf dessen Unterlagen ausreichend unter Berücksichtigung etwaiger Änderungen.

5.5. Sonderfall des Compassionate Use mit einem Arzneimittel, das der Definition der Gentherapie entspricht

Für ein CUP mit Arzneimitteln für Gentherapie und Arzneimitteln, die gentechnisch veränderte Organismen im Sinne des § 4 Z 3 des Gentechnikgesetzes, BGBl. Nr. 510/1994, enthalten, gelten neben den Bestimmungen des Arzneimittelgesetzes auch die Anforderungen des Gentechnikgesetzes. Daher ist sowohl eine Bewilligung des BASG als auch eine Genehmigung des Bundesministeriums für Gesundheit und Frauen (BMGF) einzuholen.

Da die Definitionen der Gentherapie zwischen dem Arzneimittelgesetz bzw. Richtlinie 2001/83/EG und dem österreichischen Gentechnikgesetz voneinander abweichen, sind sie in Folge direkt gegenübergestellt:

Richtlinie 2001/83/EG Gentherapeutikum: Unter einem Gentherapeutikum ist ein biologisches Arzneimittel zu verstehen, das folgende Merkmale aufweist:



Compassionate Use Programme in Österreich

- a) *Es enthält einen Wirkstoff, der eine rekombinante Nukleinsäure enthält oder daraus besteht, der im Menschen verwendet oder ihm verabreicht wird, um eine Nukleinsäuresequenz zu regulieren, zu reparieren, zu ersetzen, hinzuzufügen oder zu entfernen.*
- b) *Seine therapeutische, prophylaktische oder diagnostische Wirkung steht in unmittelbarem Zusammenhang mit der rekombinanten Nukleinsäuresequenz, die es enthält, oder mit dem Produkt, das aus der Expression dieser Sequenz resultiert.*

Impfstoffe gegen Infektionskrankheiten sind keine Gentherapeutika.

§ 4 Z 24 GTG: „Die Anwendung der gezielten Einbringung isolierter exprimierbarer Nukleinsäuren in somatische Zellen im Menschen, die zur Expression der eingebrachten Nukleinsäuren führt, oder die Anwendung derart außerhalb des menschlichen Organismus gentechnisch veränderter somatischer Zellen oder Zellverbände am Menschen.“

Informationen zur Einreichung im Bundesministerium sind auf folgender Webseite zu finden:
www.bmgf.gv.at/home/Schwerpunkte/Gentechnik/

6. Beurteilung von Anträgen und Bewilligungsverfahren

Das Protokoll zur Behandlung und Datenerhebung, sowie die Begründung für die Beantragung des CUP in Bezug auf Arzneimittel, die am österreichischen Markt erhältlich sind, bilden die Grundlage der Evaluierung. Im Speziellen wird die Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit des Arzneimittels für die angestrebte Indikation anhand der Unterlagen verifiziert.

Im Regelfall werden Ergebnisse aus randomisierten Phase III Studien zur Untermauerung der Wirksamkeit des Arzneimittels herangezogen, jedoch können auch Daten aus Phase II Studien oder Subgruppenanalysen von Phase III Studien zulässig sein. Die Sicherheit der teilnehmenden Patienten ist durch Vorlage sämtlicher Daten zu belegen, die für das CUP Relevanz haben.

Ein Abweichen von der im CUP bewilligten Indikation in der Behandlung der Patienten ist nicht gestattet.

6.1. Beginn des CUP / Untersagung

1. Das BASG bestätigt den Eingang der ordnungsgemäßen Anzeige unter Angabe des Eingangsdatums per e-mail. Wenn Unterlagen zum Antrag fehlen oder der Antrag aus sonstigen Gründen nicht ordnungsgemäß ist, erfolgt eine Aufforderung zur Mängelbehebung. Nach Eingang der nachgeforderten Unterlagen erfolgt eine weitere Bestätigung des Erhalts per e-mail.
2. Mit der Durchführung des CUPs kann nach bescheidmäßiger Bewilligung durch das BASG begonnen werden.
3. Ein Compassionate Use Programms kann nicht genehmigt werden, wenn die Voraussetzungen für die Durchführung nicht vorliegen. Das BASG kann ein Compassionate Use Programm auch nachträglich untersagen, wenn die Voraussetzungen nach Beginn nicht mehr zutreffen (z.B. Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses). Eine Untersagung erfolgt nach Parteiengehör des Antragstellers.



Compassionate Use Programme in Österreich

4. Bei Arzneimitteln, die aus einem gentechnisch veränderten Organismus oder aus einer Kombination von gentechnisch veränderten Organismen bestehen oder solche enthalten kann eine Anwendung am Patienten erst bei Vorliegen der hierfür erforderlichen Genehmigung durch das Bundesministerium für Gesundheit gemäß dem Gentechnikgesetz erfolgen.

6.2. Dauer der Bewilligung

1. Das Compassionate Use Programm endet unbeschadet einem etwaigen Abbruch mit der tatsächlichen Verfügbarkeit des Arzneimittels auf dem Markt, sofern keine Untersagung durch die Behörde erfolgt.
2. CUPs werden durch Bescheide mit Auflagen bewilligt. Auflage ist die jährliche Einreichung von Sicherheitsdaten, die in einem DSUR zu integrieren sind. Die „jährliche“ Einreichung ist verpflichtend, jedoch nicht gezwungenermaßen zum Datum der Bewilligung des CUP, falls andere Prozesse (DSUR-Erstellung und Einreichung) eine Aktualisierung zu einem anderen Datum als dem der jährlichen CUP Bewilligung diktieren. Angaben über den Status des CUP in Österreich (d.h. Anzahl der österreichischen PatientInnen, die zum Zeitpunkt der DSUR-Einreichung in den Genuss des CUP kommen) sollten im Begleitschreiben zur DSUR-Einreichung angegeben werden.
Wichtig ist zu beachten, dass CUPs bei Nichtvorlage dieser Berichte untersagt werden können.
Bei negativen Veränderungen des Nutzen-Risiko-Verhältnisses kann der CUP jederzeit durch die Behörde untersagt werden.
3. Die Begutachtung der jährlichen Sicherheitsberichte ist in der Pauschalgebühr enthalten.

6.3. Veröffentlichung

Das BASG veröffentlicht Information zu bewilligten CUPs auf seiner Website und setzt die EMA über bewilligte Verfahren in Kenntnis.

www.basg.gv.at/anzneimittel/vor-der-zulassung/compassionate-use/



Compassionate Use Programme in Österreich

7. Meldepflichten im Rahmen eines Compassionate Use Programms

1. Der Antragsteller hat
 - a. jeden Verdachtsfall einer schwerwiegenden Nebenwirkung, der ihm von den teilnehmenden Ärztinnen und Ärzten mitgeteilt oder ihm auf anderem Weg zur Kenntnis gebracht worden ist, zu dokumentieren und dem BASG unverzüglich, spätestens jedoch innerhalb von 15 Tagen nach Bekanntwerden, elektronisch mitzuteilen;
 - b. Bedeutsame Änderungen, i.e. mit Auswirkung auf die Sicherheit der Patienten, der eingereichten Unterlagen sind dem BASG unverzüglich anzuzeigen und die entsprechenden Unterlagen beizufügen;
 - c. dem BASG unverzüglich den Abbruch des CUPs unter Angabe der Gründe mitzuteilen;
 - d. einen jährlichen Sicherheitsbericht einzureichen (DSUR)
 - e. nach Abschluss des CUPs dem BASG einen Sicherheitsbericht (DSUR) vorzulegen, der insbesondere alle schwerwiegenden Nebenwirkungen und alle nicht schwerwiegenden unerwarteten Nebenwirkungen erfasst und bewertet;
 - f. dem BASG neue Gutachten nach Artikel 83 Absatz 4 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 und Erkenntnisse mit Relevanz für die Patientensicherheit aus anderen CUPs unverzüglich vorzulegen oder mitzuteilen, die in einem anderen Mitgliedstaat der Europäischen Union oder in einem anderen Vertragsstaat des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum durchgeführt werden.
2. Änderungen, die sich auf das Anwendungsgebiet, die Stärke oder die Darreichungsform des Arzneimittels im Rahmen des CUPs beziehen sowie substantielle Änderungen (siehe 2.), dürfen erst nach erfolgter Bewilligung durch das BASG vollzogen werden.
3. Der Antragsteller hat dafür Sorge zu tragen, dass auftretende Arzneimittelrisiken dem BASG unverzüglich mitgeteilt werden. Er hat die zur Risikoabwehr erforderlichen Maßnahmen unverzüglich zu ergreifen.

8. Verantwortungsbereich des Antragstellers

Der Antragsteller hat sicherzustellen, dass

1. die Umsetzung des CUP ordnungsgemäß erfolgt;
2. alle Bedingungen und Einschränkungen hinsichtlich der sicheren und wirksamen Anwendung des Arzneimittels erfüllt werden und den beteiligten Personen die hierfür erforderlichen Informationen gegeben werden;
3. das Arzneimittel nur in Verkehr gelangt, wenn auf den Behältnissen und soweit verwendet auf den äußeren Umhüllungen mindestens folgende Angaben enthalten sind:
 - a) Bezeichnung oder Code des Arzneimittels,
 - b) Name und Anschrift der verantwortlichen Person,
 - c) Chargenbezeichnung,
 - d) Art der Anwendung,
 - e) Wirkstoffbezeichnung,
 - f) Verfalldatum,



Compassionate Use Programme in Österreich

- g) soweit erforderlich, Aufbewahrungs- und Lagerungshinweise,
 - h) Hinweis, dass das Arzneimittel ohne Genehmigung oder Zulassung im Rahmen eines CUP zur Verfügung gestellt wird,
4. die Herstellung und Freigabe nach den im Arzneimittelgesetz und der Arzneimittelbetriebsordnung vorgesehenen Regelungen für Prüfpräparate erfolgt
 5. die Erfüllung der Pharmakovigilanzvorgaben gemäß Artikel 24 und 25 der Verordnung (EG) 726/2004 gewährleistet ist
 6. die wesentlichen Unterlagen des CUP nach dessen Beendigung oder Abbruch mindestens 15 Jahre aufbewahrt werden; andere Vorschriften zur Aufbewahrung von medizinischen Unterlagen bleiben unberührt
 7. die Arzneyspezialität den in das Programm eingeschlossenen Patienten auch nach der Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen bis zum tatsächlichen Inverkehrbringen zur Verfügung gestellt wird (§ 8.1a Abs. 4 AMG)

9. Pharmakovigilanzverpflichtungen

9.1. Spontanmeldungen

Entsprechend den Bestimmungen des Art 83 Abs. 6 der Verordnung (EG) 726/2004 gelten für Arzneimittel, für die ein Compassionate Use Programm genehmigt wurde, die Pharmakovigilanzbestimmungen nach Art 24 Absatz 1 und Artikel 25.

Die österreichische Verordnung der Bundesministerin für Gesundheit und Frauen betreffend Pharmakovigilanzanforderungen und Pharmakovigilanzmeldungen (Pharmakovigilanz-Verordnung 2006 - PhVO 2006) deckt diese Anforderungen ab und trifft auf alle Arzneimittel zu, die sich in Österreich in Verkehr befinden.

9.2. Jährlicher Sicherheitsbericht

Jährlich sind Sicherheitsberichte (DSURs) einzureichen, die eine Auflistung sämtlicher schwerwiegender Events mit dem Arzneimittel beinhalten.

Angaben über den Status des CUP in Österreich (d.h. Anzahl der österreichischen PatientInnen, die zum Zeitpunkt der DSUR-Einreichung im Rahmen des CUP behandelt wurden) sollten im Begleitschreiben zur DSUR-Einreichung angegeben werden.

10. Einbeziehung der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA)

10.1. Erfüllung der Vorgaben

Hat der Antragsteller Zweifel in Bezug auf die Eignung des Arzneimittels für die zentrale Zulassung sollte eine diesbezügliche Kontaktaufnahme mit der EMA/CHMP erfolgen.



Compassionate Use Programme in Österreich

Eine Information der EMA in Bezug auf die erfolgte Einreichung eines CUPs durch den Antragstellers ist nicht notwendig, da das BASG gemäß Artikel 83 Abs. 3 der Verordnung (EG) 726/2004 die EMA über alle CUP Einreichungen in Österreich in Kenntnis setzt.

10.2. CHMP Opinion

Gemäß Artikel 83 Abs. 4 der Verordnung (EG) 726/2004 kann das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der EMA Stellungnahmen zu Compassionate Use Anträgen für Arzneimittel erstellen, die in klinischen Prüfungen eingesetzt werden oder bereits ein zentrales Zulassungsverfahren durchlaufen. Diese Stellungnahmen sind regelmäßig zu aktualisieren und können auf der Webseite der EMA abgerufen werden.

Die entsprechende Rechtsgrundlage des Art 83 Abs. 4 lautet:

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.

Das BASG berücksichtigt bestehende CHMP Stellungnahmen in seinem Bewilligungsverfahren.

11. Einfuhr von Arzneimitteln in Zusammenhang mit CUP

Gemäß § 11 Abs. 1 Z 3 Arzneiwareneinfuhrgesetz 2010, BGBl. I Nr. 79/2010, unterliegen Arzneispezialitäten, die im Rahmen eines in Österreich genehmigten Compassionate Use Programmes eingeführt oder verbracht werden, nicht den Bestimmungen des Arzneiwareneinfuhrgesetzes 2010. Somit ist für diese keine Einfuhrbescheinigung oder Verkehrsfähigkeitsbescheinigung zu beantragen oder eine Verbringungsmeldung an das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen abzugeben.

12. Werbung

Das Arzneimittelgesetz erlaubt „Werbung“ nur im Zusammenhang mit „Werbung für zugelassene bzw., registrierte Arzneimittel“. Darunter sind alle Maßnahmen zur Information, zur Marktuntersuchung und Marktbearbeitung und zur Schaffung von Anreizen mit dem Ziel, die Verschreibung, die Abgabe, den Verkauf oder den Verbrauch von Arzneimitteln zu fördern, zu verstehen.

Spezielle Bestimmungen bezüglich der Werbung für die Teilnahme an einem CUP sind dem Arzneimittelgesetz nicht zu entnehmen. Das Fehlen von diesen expliziten Bestimmungen bzw. die arzneimittelrechtlichen Werbebestimmungen selbst schließen jedoch nicht aus, dass für die Teilnahme an einem CUP geworben werden darf.

Aufgrund des Fehlens von speziellen Regelungen kann auf jene Bestimmungen verwiesen werden, die im Rahmen von klinischen Prüfungen Anwendung finden. Diese finden sich einerseits in der entsprechenden Leitlinie der Europäischen Kommission ([Detailed guidance on the application format and documentation to be submitted in an application for an Ethics Committee opinion on the clinical trial on medicinal products for human use, ENTR/CT 2](#)) und andererseits darf insbesondere



Compassionate Use Programme in Österreich

auch auf die „[Richtlinie zur Gestaltung von Werbematerial für die Studienteilnahme](#)“ des Forums der Österreichischen Ethikkommissionen verwiesen werden.

Zu beachten ist, dass das Werbematerial für die Teilnahme an einem CUP nicht dazu dienen darf, das Arzneimittel selbst zu bewerben. Werbeaktivitäten für das Arzneimittel im Rahmen eines CUPs werden durch das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen untersagt.

13. Umstellung von Compassionate Use auf die Marktzulassung

Wenn für ein Arzneimittel mit einem in Österreich bestehenden CUP die Zulassung ausgesprochen wird, hat der Zulassungsinhaber das Datum bekannt zu geben, an dem das Arzneimittel am österreichischen Markt tatsächlich verfügbar ist. Dementsprechend wird das Beendigungsdatum für das CUP festgelegt.

14. Abgrenzung

14.1. Compassionate Use versus Named Patient Use (= Heilversuch)

Wie eingangs erwähnt, leitet sich der Named Patient Use aus Artikel 5 der Richtlinie 2001/83/EG ab:

Ein Mitgliedstaat kann gemäß den geltenden gesetzlichen Bestimmungen in besonderen Bedarfsfällen Arzneimittel von den Bestimmungen der vorliegenden Richtlinie ausnehmen, die auf eine nach Treu und Glauben aufgegebene Bestellung, für die nicht geworben wurde, geliefert werden und die nach den Angaben eines zugelassenen praktizierenden Arztes hergestellt werden und zur Verabreichung an dessen eigene Patienten unter seiner unmittelbaren persönlichen Verantwortung bestimmt sind.

Dieser Artikel wurde in § 8 Art. 1 Z 2 des österreichischen Arzneimittelgesetzes (AMG) in nationales Recht umgesetzt.

§ 8. (1) Arzneispezialitäten bedürfen keiner Zulassung, wenn ...

2. ein zur selbständigen Berufsausübung im Inland berechtigter Arzt, Zahnarzt oder Tierarzt bescheinigt, dass die Arzneispezialität zur Abwehr einer Lebensbedrohung oder schweren gesundheitlichen Schädigung dringend benötigt wird und dieser Erfolg mit einer zugelassenen und verfügbaren Arzneispezialität nach dem Stand der Wissenschaft voraussichtlich nicht erzielt werden kann

Named Patient Use bezieht sich jeweils auf einen bestimmten Patienten, wohingegen sich Compassionate Use auf eine Gruppe von (namentlich nicht genannten) Patienten bezieht.

Named Patient Use erfordert in Österreich keine Bewilligung durch oder Meldung an die Behörde und liegt in der Eigenverantwortung des behandelnden Arztes.

Weiterführende Informationen können der Webseite entnommen werden (L_1235_Informationsblatt über Named Patient Use in Österreich_de.pdf auf www.basg.gv.at/arzneimittel/vor-der-zulassung/compassionate-use/).



Compassionate Use Programme in Österreich

14.2. Compassionate Use versus klinische Prüfung

In Artikel 83 Abs. 9 der Verordnung (EG) 726/2004 wird festgestellt, „...dieser Artikel gilt unbeschadet der Richtlinie 2001/20/EG sowie des Artikels 5 der Richtlinie 2001/83/EG“.

Compassionate Use Programme können ordnungsgemäß durchgeführte klinische Studien nicht ersetzen. Daher darf das Entwicklungsprogramm eines Arzneimittels durch die Bewilligung und Durchführung eines CUPs nicht verzögert werden. Die Implementierung und Weiterführung von klinischen Prüfungen muss im Vordergrund stehen, um essentielle Informationen zur Wirksamkeit und Sicherheit des jeweiligen Arzneimittels im Rahmen einer systematischen Untersuchung generieren zu können. Die Teilnahme eines Patienten an einer klinischen Arzneimittelprüfung ist der Teilnahme an einem CUP zu bevorzugen, da eine bessere Patientenüberwachung gewährleistet werden kann.

Für Patienten, deren Behandlung im Rahmen einer klinischen Prüfung begonnen wurde, kann Compassionate Use dann nicht als Fortführung der Behandlung nach Beendigung der Studie gesehen werden, wenn das Ziel eine systematische Datenerhebung zur Wirksamkeit ist. Die im Rahmen eines CUPs erlangten Daten sind hinsichtlich der Validität nicht mit der Aussagekraft von Erkenntnissen aus klinischen Prüfungen gemäß den Maßgaben der Guten Klinischen Praxis zu vergleichen.

In den Fällen, in denen eine Verlängerung der klinischen Prüfung möglich ist, sollte dies vor Durchführung eines CUPs geprüft werden und das Protokoll der jeweiligen klinischen Prüfung durch ein Amendment dementsprechend angepasst und verlängert werden. Steht hingegen die Arzneimittelweitereversorgung eines Patienten bzw. einer Patientengruppe im Vordergrund, kann diese entweder gemäß § 8 Art. 1 Z 2 AMG oder durch Einschluss in ein CUP gewährleistet werden

14.3. Compassionate Use versus Nicht-Interventionelle Studie

Gemäß der Definition der Nicht-Interventionellen Studie, welche dem § 2a Abs. 3 Arzneimittelgesetz zu entnehmen ist, ist die Durchführung einer Nicht-Interventionellen Studie mit einem nicht zugelassenen Arzneimittel bzw. mit einem Arzneimittel außerhalb seiner Zulassungsbedingungen ausgeschlossen.

§ 2a Abs. 3 AMG lautet:

„Nicht-interventionelle Studie“ ist eine systematische Untersuchung zugelassener Arzneispezialitäten an Patienten, sofern

- 1) die Arzneispezialität ausschließlich unter den in der Zulassung genannten Bedingungen verwendet wird,*
- 2) die nicht-interventionelle Studie keine zusätzlichen diagnostischen oder therapeutischen Maßnahmen notwendig macht und keine zusätzlichen Belastungen des Patienten mit sich bringt,*
- 3) und 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 Studie einzubeziehen.*

Zur Analyse der gesammelten Daten werden epidemiologische Methoden angewendet. Nicht-interventionelle Studien sind entsprechend dem Stand der Wissenschaften zu planen und durchzuführen.



Compassionate Use Programme in Österreich

15. Referenzen

15.1. Webseiten

BASG/AGES

www.basg.gv.at

www.ages.at

Bundesministerium für Gesundheit

www.bmgf.gv.at

European Medicines Agency

www.ema.europa.eu

Ethikkommissionen in Österreich

www.ethikkommissionen.at

Forum der österreichischen Ethikkommissionen

www.meduni-graz.at/ethikkommission/Forum/index.htm

International Conference on Harmonisation (ICH)

www.ich.org

15.2. Dokumente

- Bundesgesetz vom 2. März 1983 über die Herstellung und das Inverkehrbringen von Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz, AMG), BGBl. Nr. 185/1983, in der geltenden Fassung.
- Verordnung des Bundesministers für Gesundheit über Betriebe, die Arzneimittel oder Wirkstoffe herstellen, kontrollieren oder in Verkehr bringen und über die Vermittlung von Arzneimitteln (Arzneimittelbetriebsordnung 2009 – AMBO 2009), BGBl. II Nr. 324/2008, in der geltenden Fassung
- Verordnung der Bundesministerin für Gesundheit, Familie und Jugend über die Kennzeichnung von Arzneispezialitäten 2008 (Kennzeichnungsverordnung 2008), BGBl. II Nr. 174/2008, in der geltenden Fassung
- Bundesgesetz über die Einfuhr und das Verbringen von Arzneiwaren, Blutprodukten und Produkten natürlicher Heilvorkommen (Arzneiwareneinfuhrgesetz 2010 – AWEF 2010), BGBl. I Nr. 79/2010, in der geltenden Fassung
- Verordnung des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen über den Gebührentarif gemäß GESG, in der geltenden Fassung