



Compassionate Use Programme in Österreich

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	2
1. Anwendungsbereich	2
2. Begriffsbestimmung und juristische Rahmenbedingungen	2
3. Anforderungen gemäß EMA Guideline.....	4
4. Einreichung eines CUP in Österreich	5
4.1. Grundlagen	5
4.2. Einreichung.....	6
4.3. Gebühren für die Antragstellung	6
4.4. Anforderungen.....	6
4.5. Sonderfall des Compassionate Use mit einem Arzneimittel, das der Definition eines genetisch modifizierten Organismus entspricht.....	8
5. Beurteilung von Anträgen und Bewilligungsverfahren	8
5.1. Beginn des CUP / Untersagung	8
5.2. Dauer der Bewilligung	9
5.3. Veröffentlichung	9
6. Meldepflichten im Rahmen eines Compassionate Use Programms.....	9
7. Verantwortungsbereich des Antragstellers.....	10
8. Einbeziehung der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA)	10
8.1. Erfüllung der Vorgaben.....	10
8.2. CHMP Opinion	11
9. Einfuhr von Arzneimitteln in Zusammenhang mit CUP	11
10. Werbung	11
11. Umstellung von Compassionate Use auf die Marktzulassung	11
12. Abgrenzung.....	12
12.1. Compassionate Use versus Named Patient Use (= Heilversuch)	12
12.2. Compassionate Use versus klinische Prüfung	12
Referenzen.....	13



Compassionate Use Programme in Österreich

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**). Nähere Information zum Named Patient Use ist in folgendem Dokument zu finden: "L I235 Information zum Heilversuch Named Patient Use in Oesterreich de.pdf" Information zum Heilversuch in Österreich (<https://www.basg.gv.at/fuer-unternehmen/arzneimittel-informationen/compassionate-use-1>).

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

Compassionate Use Programme (CUP; in Deutschland als Härtefallprogramme bezeichnet) dienen dazu, Patienten mit lebensbedrohlicher oder zu hochgradiger Invalidität führenden Erkrankungen ohne alternative Therapiemöglichkeit einen beschleunigten Zugang zu noch nicht zugelassenen Arzneimitteln zu ermöglichen.

1. 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.

2. Begriffsbestimmung und juristische Rahmenbedingungen

Der Begriff des „Compassionate Use“ ist dem Art. 83 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 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 stel-*



Compassionate Use Programme in Österreich

lend 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.

§ 8a. AMG lautet:

- (1) *Arzneispezialitäten, 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 Erkrankung 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) *Der Inhaber einer Genehmigung für die Durchführung eines „Compassionate use Programms“ hat sicherzustellen, dass die Arzneispezialität den in das Programm eingeschlossenen Patienten auch nach der Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen bis zum tatsächlichen Inverkehrbringen zur Verfügung gestellt wird.*



Compassionate Use Programme in Österreich

3. 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.

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:

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.*



Compassionate Use Programme in Österreich

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.*

4. Einreichung eines CUP in Österreich

4.1. 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 orientiert sich einerseits an den Vorgaben des Art 83 der Verordnung (EG) 726/2004, sowie andererseits an jenen, die in der Leitlinie sowie dem Fragen & Antwort Dokument der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) 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.



Compassionate Use Programme in Österreich

4.2. Einreichung

Der Antrag auf Genehmigung eines Compassionate Use Programms ist beim Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen per E-Mail unter folgender Adresse einzureichen: compassionate-use@basg.gv.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 über CESP (<https://cesportal.hma.eu>) erfolgen.

4.3. 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: <https://www.basg.gv.at/ueber-uns/gebuehrentarif>

4.4. 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 als Minimalanforderung 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.
Eine Bestätigung dieser Kontaktperson und der für das CUP verantwortlichen Person ist erforderlich, dass die Veröffentlichung von Name und Kontaktdaten auf der BASG-Website keine Persönlichkeitsrechte in Bezug auf den Datenschutz verletzt
2. Bezeichnung des Arzneimittels, Bezeichnung des/der Wirkstoff/e nach Art und Menge, sonstige Bestandteile nach der Art, Darreichungsform, Art der Anwendung, Dosierung und Behandlungsschema,



Compassionate Use Programme in Österreich

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 (Definition der Zielgruppe);
4. Kriterien für die Auswahl der Patientinnen und Patienten und Angabe der voraussichtlichen Patientenzahl;
5. Begründung, weshalb die Patientinnen und Patienten der Zielgruppe nicht zufriedenstellend mit einem zum Inverkehrbringen in Österreich zugelassenen Arzneimittel behandelt werden können; Sollten für die Indikation zugelassene Arzneimittel zur Verfügung stehen, muss die Zielgruppe durch eine Klarstellung ergänzt werden, wie z.B. „Patienten mit [Krankheit XY], für die nach dem klinischen Urteil des behandelnden Arztes eine alternative Behandlungsmöglichkeit mit zugelassenen Arzneimitteln nicht angezeigt ist“.
6. Begründung, weshalb die Patientinnen oder Patienten der Zielgruppe 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 confirmatorischer klinischer Prüfungen,
8. Nähere Angaben
 - a. zur genehmigten klinischen Prüfungen des Arzneimittels im vorgesehenen Anwendungsgebiet mit Angabe der EU-CT-Nummer (oder der früher vergebenen 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 Zulassungsantrag, der für das Arzneimittel in dem vorgesehenen Anwendungsgebiet bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur gestellt wurde;
9. Anforderungen an die ärztlichen Einrichtungen und an die Qualifikation der teilnehmenden Ärztinnen und Ärzte;
10. Kriterien für das Aussetzen oder vorzeitige Beenden des Compassionate Use Programms;
11. Wenn ein Antrag auf Zulassung des Arzneimittels versagt, zurückgenommen, widerrufen oder ruhend gestellt worden ist, oder wenn die Genehmigung einer klinischen Prüfung versagt, zurückgenommen, widerrufen oder ruhend gestellt worden ist, sind die Begründungen für die jeweiligen Entscheidungen anzugeben. Der Antragsteller hat zu erklären, weshalb trotz dieser Fakten ein CUP für dieses Arzneimittel in Österreich gerechtfertigt erscheint;
12. Beschreibung, welche Daten im Rahmen des CUP erhoben werden
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. Die Pharmakovigilanzvorgaben für die Anwendung im Rahmen des CUP entsprechen somit jenen, die für Arzneimittel mit Marktzulassung gelten.

Weitere Dokumente:

1. Patienteninformation und Einverständniserklärung:
Alle Informationen und Unterlagen, die Patientinnen und Patienten im Rahmen des CUP erhalten, sind in deutscher Sprache einzureichen. Die erfolgte Einwilligung zur Behandlung im Rahmen des CUP ist nach Aufklärung durch die Ärztin / den Arzt üblicherweise mittels datierter Unterschrift von Patient/Patientin und aufklärendem Arzt/Ärztin auf



Compassionate Use Programme in Österreich

einer Einverständniserklärung zu dokumentieren, die in Ergänzung zur Dokumentationspflicht nach der gültigen Fassung des Ärztegesetzes vorzusehen ist;

2. Liste, bereits laufender CUPs in anderen Mitgliedstaaten der Europäischen Union oder anderen Vertragsstaaten des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum soweit zutreffend, und, soweit vorhanden, Gutachten des Ausschusses für Humanarzneimittel nach Artikel 83 Absatz 4 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004;
3. Letztgültige Version der Prüferinformation (Investigator's Brochure), und falls zutreffend, der im Antrag auf Zulassung vorgesehene Entwurf einer Fachinformation (SmPC);
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.

4.5. Sonderfall des Compassionate Use mit einem Arzneimittel, das der Definition eines genetisch modifizierten Organismus entspricht

Für ein CUP mit 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, insbesondere §74, die Anforderungen zur Anwendung von GVO zu therapeutischen Zwecken.

Informationen zur Einreichung im Bundesministerium sind auf folgender Webseite zu finden:

<https://www.verbrauchergesundheit.gv.at/gesundheit/gentechnik/gvo/gvotherapie.html>

5. Beurteilung von Anträgen und Bewilligungsverfahren

Die Antragsunterlagen bilden die Grundlage der Evaluierung. Im Speziellen wird die Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit des Arzneimittels für die angestrebte Zielgruppe 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, inklusive dem zuletzt erstellten jährlichen Sicherheitsbericht für klinische Prüfungen im DSUR-Format

5.1. Beginn des CUP / Untersagung

1. Das BASG bestätigt den Eingang der ordnungsgemäßen Antragstellung unter Angabe des Eingangsdatums per E-Mail. Wenn Unterlagen zum Antrag fehlen oder der Antrag nicht alle Kriterien für eine Genehmigung des CUP erfüllt, 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 erst nach bescheidmäßiger Bewilligung durch das BASG begonnen werden.**



Compassionate Use Programme in Österreich

- Ein CUP kann nicht genehmigt werden, wenn die Voraussetzungen für die Durchführung nicht gegeben sind. Das BASG kann ein CUP auch nachträglich untersagen, wenn die Voraussetzungen nach Beginn nicht mehr zutreffen (z.B. Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses). Eine Untersagung erfolgt nach Parteigehör des Antragstellers.

5.2. Dauer der Bewilligung

- Das Compassionate Use Programm endet mit der tatsächlichen Verfügbarkeit des Arzneimittels auf dem Markt, sofern keine Untersagung durch die Behörde erfolgt, oder durch vorzeitige Beendigung durch den Genehmigungsinhaber.
- Ein Erfordernis des CUP ist die jährliche Einreichung von Sicherheitsdaten, in Form des aktuellen DSURs. Diese DSUR-Einreichung sollte über compassionate-use@basg.gv.at oder CESP erfolgen. 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 dieser 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.
- Die Begutachtung dieser jährlichen Sicherheitsberichte ist in der Pauschalgebühr für CUPs enthalten.

5.3. Veröffentlichung

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

<https://www.basg.gv.at/fuer-unternehmen/arzneimittel-informationen/compassionate-use-1>

6. Meldepflichten im Rahmen eines Compassionate Use Programms

- Der Antragsteller hat
 - 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 spätestens innerhalb von 15 Tagen nach Bekanntwerden, elektronisch an das Eudravigilance Postmarketing Modul zu übermitteln;
 - bedeutsame Änderungen, der eingereichten Unterlagen (z.B. die die Sicherheit der Patienten betreffen) dem BASG unverzüglich mitzuteilen und die entsprechenden Unterlagen über compassionate-use@basg.gv.at einzureichen;
 - dem BASG unverzüglich den Abbruch des CUPs unter Angabe der Gründe mitzuteilen;
 - einen jährlichen Sicherheitsbericht einzureichen (DSUR)
 - nach Abschluss des CUPs dem BASG noch einmalig einen Sicherheitsbericht (DSUR) vorzulegen;



Compassionate Use Programme in Österreich

- 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. Substantielle Änderungen, die sich auf die Zielgruppe, die Stärke oder die Darreichungsform des Arzneimittels im Rahmen des CUPs beziehen dürfen erst nach erfolgter bestätigter Kenntnisnahme 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.

7. 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 mit angemessener Kennzeichnung in Verkehr gelangt
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 Arzneispezialität 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). Zu beachten ist allerdings, dass nach der derzeitigen Rechtsauslegung in Österreich nach Erhalt der Marktzulassung keine weiteren Patienten mehr neu im Rahmen des genehmigten CUP behandelt werden dürfen.

8. Einbeziehung der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA)

8.1. 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 Antragsteller ist nicht notwendig, da das BASG gemäß Artikel 83 Abs. 3 der Verordnung (EG) 726/2004 die EMA über alle CUP Genehmigungen und Beendigungen in Österreich in Kenntnis setzt.

8.2. 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.

9. 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 verbraucht 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.

10. 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.

11. Umstellung von Compassionate Use auf die Marktzulassung

Die Arzneispezialität ist den in den CUP eingeschlossenen Patienten auch nach der Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen bis zum tatsächlichen Inverkehrbringen zur Verfügung zu stellen (§ 8.1a Abs. 4 AMG). Zu beachten ist allerdings, dass nach der derzeitigen Rechtsauslegung in Österreich nach Erhalt der Marktzulassung keine weiteren Patienten mehr neu im Rahmen des genehmigten CUP behandelt werden dürfen.

Nachdem 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.



Compassionate Use Programme in Österreich

Diese Meldung erfolgt an compassionate-use@basg.gv.at. Dementsprechend wird das Beendigungsdatum für das CUP festgelegt. Die Beendigung des CUP wird über die BASG Webseite veröffentlicht.

12. Abgrenzung

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

Wie eingangs erwähnt, leitet sich der Named Patient Use (NPU) 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, das BASG und liegt in der Eigenverantwortung des behandelnden Arztes.

Weiterführende Informationen können der Webseite entnommen werden (L_I235_Informationsblatt über Named Patient Use in Österreich_de.pdf auf <https://www.basg.gv.at/en/companies/medicinal-products/compassionate-use-1>).

12.2. Compassionate Use versus klinische Prüfung

Aus methodischer Sicht sind klinische Prüfungen praktisch das einzige Mittel, um zuverlässige und interpretierbare Daten über die Wirksamkeit und Sicherheit eines Arzneimittels zu erhalten. Obwohl Sicherheitsdaten im Rahmen von "compassionate use"-Programmen gesammelt werden können, können solche Programme klinische Prüfungen nicht ersetzen.

Das Entwicklungsprogramm eines Arzneimittels darf 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. Patienten sollten immer für die Teilnahme an klinischen Studien in Betracht gezogen werden, bevor ihnen die Teilnahme an einem CUP angeboten wird.



Compassionate Use Programme in Österreich

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

13. Referenzen

BASG/AGES

www.basg.gv.at

www.ages.at

Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz

<https://www.sozialministerium.at/>

Gesetzliche Grundlagen in Österreich

<https://www.basg.gv.at/ueber-uns/gesetzliche-grundlagen>

European Medicines Agency

www.ema.europa.eu

International Conference on Harmonisation (ICH)

www.ich.org