

Beleidsdocument

Compassionate Use Programma

MEB 49

December 2024

1 Inhoudsopgave

1 Inhoudsopgave	2
2 Afkortingen en definities	3
3 Inleiding	4
4 Het wettelijke kader	4
5 Criteria voor een CUP	4
6 Aanvraag, validatie en beoordeling van een CUP	5
6.1 Aanvraag van een CUP	5
6.2 Validatie	6
6.3 Beoordeling	6
6.4 Publicatie van het besluit	6
7 Looptijd, voorwaarden en beëindiging van de CUP	7
7.1 Looptijd	7
7.2 Voorwaarden bij goedkeuring CUP	7
7.3 Vroegtijdige beëindiging van de CUP	7
8 Overige opmerkingen	8
8.1 Melden van bijwerkingen	8
8.2 Adviserende rol van de CHMP	8
8.3 De IGJ	8
9 Gerelateerde documenten	8

2 Afkortingen en definities

aRMM	Additional Risk Minimisation Material (educational material)
B/R	Benefit/Risk
CBG	College ter Beoordeling van Geneesmiddelen
CESP	Common European Submission Portal
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use (geneesmiddelenbeoordelingscomité)
CUP	Compassionate Use Programma
DSUR	Development Safety Update Report
EMA	European Medicines Agency (Europees Geneesmiddelenbureau)
GVP	Guideline on good pharmacovigilance practices
IGJ	Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
SmPC	Summary of product characteristics (Samenvatting van de productkenmerken)
PSUR	Periodic Safety Update Report (periodieke veiligheidsrapportage)
ZIN	Zorginstituut Nederland

3 Inleiding

Een geneesmiddel mag alleen in de handel worden gebracht nadat een handelsvergunning is verleend. In schrijnende gevallen is er wel de mogelijkheid om een geneesmiddel waarvoor nog geen handelsvergunning is verleend, beschikbaar te stellen aan patiënten met een ernstige ziekte waarvoor geen geregistreerd geneesmiddel bestaat.

Een geneesmiddelenfabrikant kan bij het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) hiervoor een aanvraag doen voor de goedkeuring van een zogenoemd Compassionate Use Programma (CUP).

Een alternatief voor het beschikbaar stellen van een geneesmiddel waarvoor geen handelsvergunning is verleend, is de levering op artsverklaring. Hiervoor kan toestemming worden aangevraagd bij de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ). Voor meer informatie kunt u de website van de IGJ raadplegen.

4 Het wettelijke kader

Het goedkeuren van een CUP valt onder de bevoegdheid van het CBG. Het wettelijk kader wordt gevormd door artikel 83 van [Verordening \(EG\) Nr. 726/2004](#), in samenhang gelezen met artikel 40, lid 3, aanhef en onder f van de [Geneesmiddelenwet](#) en artikel 3.18 van de [Regeling Geneesmiddelenwet](#).

Artikel 83 van de Verordening ziet toe op gebruik van geneesmiddelen in schrijnende gevallen waarvoor geen handelsvergunning is afgegeven. Indien voor deze geneesmiddelen een handelsvergunning wordt toegekend, dan vervalt dit wettelijk kader. Maar wanneer een CUP is ingesteld, zorgt de aanvrager ervoor dat de daarin opgenomen patiënten ook in de periode tussen de toelating en het in de handel brengen toegang tot het nieuwe geneesmiddel hebben. Dit is in overeenstemming met artikel 83, lid 8 van deze Verordening.

5 Criteria voor een CUP

Er zijn drie criteria op basis waarvan een geneesmiddel voor een CUP in aanmerking kan komen:

1. Het geneesmiddel is bestemd voor de behandeling van een groep patiënten (cohort) die lijdt aan een chronische ziekte, een ziekte die de gezondheid sterk ondermijnt of levensbedreigend wordt geacht;
2. Deze ziekte kan onvoldoende op een bevredigende manier met een geregistreerd geneesmiddel worden behandeld;
3. Voor het geneesmiddel is een aanvraag voor een handelsvergunning ingediend, of voor het geneesmiddel zijn de klinische proeven nog gaande voor de onderbouwing van een aanvraag.

Nadere toelichting:

- Gekoppeld aan het tweede criterium: er moeten voldoende aanwijzingen zijn dat de balans werkzaamheid/schadelijkheid voor het geneesmiddel waarvoor een CUP wordt ingesteld positief is.
- De timing van de indiening van een CUP-aanvraag is belangrijk. Een aantal factoren speelt daarbij een rol: Bij een te vroege indiening kan het CBG de weging tussen voor- en nadelen mogelijk nog

niet goed maken. Bij deze weging kan de beoordeling van de registratieaanvraag bij de EMA worden betrokken. Bij een te late indiening kan het gebeuren dat de handelsvergunning van het geneesmiddel al is verstrekt en dan wordt de behandeling van CUP-aanvraag gestopt.

De aanvrager kan voor indiening bij het CBG advies inwinnen via het contactformulier op de website van het CBG.

- Ten aanzien van het tweede criterium: Is er een ander geneesmiddel voor dezelfde indicatie geregistreerd, maar is dit geneesmiddel in Nederland (nog) niet beschikbaar? Dan hoeft dit geen belemmering te vormen voor de goedkeuring van de CUP.
- Een CUP-aanvraag voor een geneesmiddel waarvoor al een handelsvergunning is verleend, maar waarvoor een nieuwe indicatie een CUP wordt aangevraagd, kan niet door het CBG in behandeling worden genomen. Artsen mogen dit geneesmiddel off-label voorschrijven voor deze nog niet in de SmPC/bijsluiter vermelde indicatie, overeenkomstig het bepaalde in artikel 68 van de Geneesmiddelenwet.
- De in het derde criterium genoemde klinische proeven zijn bedoeld voor de onderbouwing van een aanvraag voor een handelsvergunning. Zijn de studies al afgerond maar is de aanvraag voor een handelsvergunning nog niet ingediend? Dan kan de CUP-aanvraag al wel worden ingediend en zal door het CBG in behandeling worden genomen.

6 Aanvraag, validatie en beoordeling van een CUP

6.1 Aanvraag van een CUP

Een geneesmiddelenfabrikant die een geneesmiddel beschikbaar wil stellen in een CUP, dient hiervoor een aanvraag in bij het CBG. De aanvraag bevat een beschrijving met in ieder geval de volgende onderdelen:

- een motivatie van het belang van het beschikbaar stellen van het geneesmiddel;
- een omschrijving van de patiëntengroep waarvoor het geneesmiddel in de CUP beschikbaar wordt gesteld;
- alle beschikbare gegevens voor beoordeling van de verhouding tussen werkzaamheid en veiligheid van het geneesmiddel (als er al een aanvraag voor een handelsvergunning is ingediend, kan de aanvrager hiernaar verwijzen) en de onderbouwing van de aanvraag waarom deze verhouding positief uitvalt;
- de afspraken die de indiener van het verzoek maakt met de betrokken voorschrijvers en patiënten, waaronder het melden van bijwerkingen door de patiënten, met betrekking tot geneesmiddelenbewaking en/of het verzamelen van klinische gegevens tijdens de CUP.

Vul het [aanvraagformulier](#) in en laat het naar uw eigen e-mailadres sturen. Dien de aanvraag in via CESP met het ingevulde aanvraagformulier en de bijbehorende documentatie.

6.2 Validatie

Na ontvangst van de aanvraag gaat het CBG na of alle gegevens aanwezig zijn om de aanvraag in behandeling te kunnen nemen. Zo snel mogelijk maar uiterlijk binnen 2 weken informeert het CBG de aanvrager of de aanvraag beoordeeld kan worden of dat de aanvrager nog een aanvulling of toelichting moet geven.

6.3 Beoordeling

Het CBG beoordeelt de CUP-aanvraag aan de hand van de criteria en de onderbouwing van de aanvrager. Het CBG informeert de aanvrager zo snel mogelijk, maar uiterlijk binnen 6 weken na afronding van de validatie, over de beoordeling.

Mogelijke uitkomsten zijn:

- De CUP-aanvraag kan na de eerste ronde beoordeling worden goedgekeurd;
- De aanvraag kan niet worden goedgekeurd, vanwege niet-zwaarwegende bedenkingen. Het CBG informeert de aanvrager dat de aanvraag goedgekeurd kan worden, wanneer deze niet-zwaarwegende bedenkingen worden opgelost. De aanvrager moet deze bedenkingen voldoende beantwoorden met een enkele respons;
- De aanvraag kan niet worden goedgekeurd, vanwege zwaarwegende bedenkingen en eventuele niet-zwaarwegende bedenkingen. Het CBG informeert de aanvrager dat het voornemens is om de aanvraag te weigeren. De aanvrager krijgt de gelegenheid schriftelijk of mondeling op de bedenkingen te reageren.

Na beoordeling van de reactie kan het CBG de volgende besluiten nemen:

- De CUP-aanvraag kan alsnog worden goedgekeurd,
- De zwaarwegende bedenkingen zijn opgelost, maar er blijven nog niet-zwaarwegende bedenkingen over. De aanvrager moet deze bedenkingen voldoende beantwoorden met een enkele respons.
- Het CBG weigert de aanvraag definitief.
- Het CBG stopt met behandeling van de aanvraag, omdat de handelsvergunning voor het geneesmiddel is verleend vóór een besluit over de CUP is genomen.

De aanvrager ontvangt het besluit schriftelijk.

De goedkeuring of afkeuring van een CUP-aanvraag zijn besluiten waartegen bezwaar en beroep kan worden ingesteld.

6.4 Publicatie van het besluit

Het CBG publiceert goedgekeurde Compassionate Use Programma's op de website:

<https://www.cbg-meb.nl/onderwerpen/hv-compassionate-use-programma/overzicht-goedgekeurde-cup>.

7 Looptijd, voorwaarden en beëindiging van de CUP

7.1 Looptijd

Het geneesmiddel kan aan patiënten beschikbaar worden gesteld na goedkeuring van de CUP. Ook na verlening van de handelsvergunning zorgt de fabrikant ervoor dat het geneesmiddel beschikbaar blijft voor in het programma opgenomen patiënten¹. Het geneesmiddel kan na verlening van de handelsvergunning ook beschikbaar gesteld worden aan nieuwe patiënten.

Een beëindiging van de CUP vindt plaats in afstemming met het CBG (zie 7.3).

7.2 Voorwaarden bij goedkeuring CUP

Het CBG verbindt voorwaarden aan de CUP, welke bij goedkeuring worden vastgesteld. Voorbeelden zijn voor welke indicatie de CUP is goedgekeurd, dat de fabrikant verklaart bijwerkingen te registreren (zie 8.1), dat een CUP niet verhindert dat patiënten instromen in een in Nederland lopende studie met dit geneesmiddel en dat de fabrikant het CBG informeert wanneer tijdens de CUP nieuwe ernstige bijwerkingen worden gemeld die heroverweging van het CUP-besluit nodig maken (zie 7.3).

Mocht een geneesmiddel dat beschikbaar wordt gesteld middels een CUP later een handelsvergunning krijgen, en geldt er voor dit geneesmiddel dat er educatief materiaal (aRMM) als voorwaarde aan de handelsvergunning is vastgesteld, dan dient de fabrikant dit materiaal direct te implementeren (conform MEB 45: Nationale implementatie additionele risicominimalisatiemaatregelen), en dient niet gewacht te worden tot commerciële lancering.

7.3 Vroegtijdige beëindiging van de CUP

De geneesmiddelenfabrikant informeert het CBG wanneer deze het voornemen heeft om na goedkeuring van een CUP de levering van het geneesmiddel te beëindigen.

Het CBG kan daarnaast de toestemming voor een CUP vroegtijdig intrekken. Een besluit hiertoe neemt het CBG na afstemming met de fabrikant, bijvoorbeeld wanneer:

- de patiënten in het cohort met een nieuw goedgekeurd geneesmiddel behandeld kunnen worden, dat op het moment van de goedkeuring van de CUP niet beschikbaar was. Bij kennis hiervan nemen zowel het CBG of de geneesmiddelenfabrikant hierover contact met elkaar op. Mogelijk dat de indicatie van de CUP kan worden aangepast.
- de fabrikant geen aanvraag bij het EMA indient of deze intrekt.

¹ In overeenstemming met artikel 83, lid 8 van Verordening (EG) Nr. 726/2004: Indien een programma voor gebruik in schrijnende gevallen wordt ingesteld, zorgt de aanvrager ervoor dat de daarin opgenomen patiënten ook in de periode tussen de toelating en het in de handel brengen toegang tot het nieuwe geneesmiddel hebben.

- er nieuwe ernstige bijwerkingen bekend zijn geworden, waardoor de B/R moet worden heroverwogen.
 - De geneesmiddelenfabrikant informeert het CBG rechtstreeks over ernstige bijwerkingen.
 - Het CBG kan op andere manieren (bijvoorbeeld via het EMA) worden geïnformeerd dat nieuwe gegevens aanleiding geven om de B/R te heroverwegen. Het CBG neemt hierover contact op met de geneesmiddelenfabrikant.

CBG en fabrikant stemmen de gevolgen van een beëindiging van de CUP af voor de behandeling van patiënten. Hierbij kan de inbreng van andere partijen worden betrokken.

8 Overige opmerkingen

8.1 Melden van bijwerkingen

De fabrikant is verplicht alle vermoede bijwerkingen te verzamelen. Bijwerkingen waarbij een mogelijk causaal verband bestaat met het geneesmiddel (zoals beoordeeld door de primaire melder, of door de fabrikant) stuurt de fabrikant naar EudraVigilance. Hierbij zijn de richtsnoeren in Good Vigilance Practice Module VI leidend.

Loopt het programma langer dan een jaar, dan dient de fabrikant een veiligheidsrapportage met recente data (in PSUR format conform GVP Module VII of DSUR format conform ICH E2F) in. Na de verlening van een handelsvergunning geldt de verplichting van indiening van PSUR's.

8.2 Adviserende rol van de CHMP

Het CHMP kan de nationaal bevoegde autoriteiten, in Nederland het CBG, adviseren om een Compassionate Use Programma toe te staan. De geneesmiddelenfabrikant dient hiervoor wel een CUP-aanvraag in bij het CBG. Het CBG houdt rekening met het advies van het CHMP.

8.3 De IGJ

Het CBG informeert de IGJ over ingediende CUP-aanvragen en de uitkomst van de beoordeling van de CUP-aanvraag.

9 Gerelateerde documenten

1. [Verordening \(EG\) Nr. 726/2004](#)
2. [Geneesmiddelenwet](#)
3. [Regeling Geneesmiddelenwet](#)
4. EMA [Guideline](#) on Compassionate Use
5. richtsnoeren in [Good Vigilance Practice Module VI](#)
6. [GVP Module VII](#)
7. [ICH E2F](#)
8. [MEB 45: Nationale implementatie additionele risicominimalisatie-maatregelen](#)