



Brussel, 28.3.2014
COM(2014) 188 final

**VERSLAG VAN DE COMMISSIE AAN HET EUROPEES PARLEMENT EN DE
RAAD**

**overeenkomstig artikel 25 van Verordening (EG) nr. 1394/2007 van het Europees
Parlement en de Raad betreffende geneesmiddelen voor geavanceerde therapie en tot
wijziging van Richtlijn 2001/83/EG en Verordening (EG) nr. 726/2004**

(Voor de EER relevante tekst)

VERSLAG VAN DE COMMISSIE AAN HET EUROPEES PARLEMENT EN DE RAAD

overeenkomstig artikel 25 van Verordening (EG) nr. 1394/2007 van het Europees Parlement en de Raad betreffende geneesmiddelen voor geavanceerde therapie en tot wijziging van Richtlijn 2001/83/EG en Verordening (EG) nr. 726/2004

(Voor de EER relevante tekst)

1. INLEIDING

Vooruitgang in de wetenschap heeft geleid tot een nieuw soort geneesmiddelen op basis van genterapie, somatische celtherapie of weefselmanipulatie. Om een gemeenschappelijk kader voor het in de handel brengen van geneesmiddelen voor geavanceerde therapie (hierna "ATMP's" te noemen) te creëren, is in 2007 Verordening (EG) nr. 1394/2007 van het Europees Parlement en de Raad betreffende geneesmiddelen voor geavanceerde therapie (hierna "ATMP-verordening" te noemen) vastgesteld¹.

De ATMP-verordening is ontworpen om een hoog niveau van bescherming van de menselijke gezondheid te verzekeren en een vrij verkeer van ATMP's in de Europese Unie te garanderen. De hoeksteen van de verordening wordt gevormd door het feit dat er vóór het in de handel brengen van een ATMP een vergunning moet worden afgegeven. Een dergelijke vergunning voor het in de handel brengen kan alleen toegekend worden na een wetenschappelijke beoordeling van het kwaliteits-, werkzaamheids- en veiligheidsprofiel van het ATMP en als er is aangetoond dat de voordelen ervan groter zijn dan de nadelen. De aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen moet bij het Europees Geneesmiddelenbureau (hierna "het Bureau" genoemd) worden ingediend, en de uiteindelijke beslissing wordt door de Commissie genomen. Deze procedure biedt de garantie dat de producten door een gespecialiseerd orgaan worden beoordeeld (Comité voor geavanceerde therapieën, hierna "CAT" genoemd) en dat de vergunning voor het in de handel brengen van het ATMP in alle lidstaten van de Europese Unie geldt.

De ATMP-verordening verleent het Bureau de bevoegdheid wetenschappelijke aanbevelingen te doen omtrent het feit of een product als een ATMP moet worden beschouwd (hierna "indelingen"). Zij voorzag bovendien in een instrument, de zogenaamde certificeringsprocedure, dat ontworpen is als stimulans voor kleine en middelgrote bedrijven (hierna "mkb-bedrijven" genoemd) die bij de eerste fasen van de ontwikkeling van ATMP's betrokken waren, maar niet de middelen hadden om klinische proeven uit te voeren. Het was de verwachting dat mkb-bedrijven met het certificaat, waarmee ze kunnen aantonen dat de kwaliteit en de preklinische aspecten van de ontwikkeling van het product aan de relevante voorschriften voldoet, vooral meer kapitaal zouden kunnen aantrekken en dat het gebruik van het certificaat zou leiden tot een eenvoudigere overdracht van onderzoeksactiviteiten naar instanties die de capaciteit hebben om geneesmiddelen in de handel te brengen.

¹ Verordening (EG) nr. 1394/2007 van het Europees Parlement en de Raad van 13 november 2007 betreffende geneesmiddelen voor geavanceerde therapie en tot wijziging van Richtlijn 2001/83/EG en Verordening (EG) nr. 726/2004 (PB L 324 van 10.12.2007, blz. 121).

De ATMP-verordening is vanaf 30 december 2008 van toepassing. De verordening voorziet echter in een overgangperiode voor ATMP's die reeds op de Europese markt waren gebracht voordat de verordening werd vastgesteld. Zo moesten genterapie en somatische celtherapie op 30 december 2011 aan de verordening voldoen, terwijl producten op basis van weefselmanipulatie op 30 december 2012 aan de nieuwe voorschriften moesten voldoen.

In dit verslag, opgesteld in overeenstemming met artikel 25 van de ATMP-verordening, brengt de Commissie de situatie van ATMP's in de Europese Unie in kaart en analyseert zij de impact van de verordening op geavanceerde therapieën. In dit verslag zijn de resultaten verwerkt van de openbare raadpleging over de toepassing van de ATMP-verordening, die door de diensten van de Commissie is gehouden (hierna "openbare raadpleging")².

2. ONDERZOEK EN ONTWIKKELING OP HET GEBIED VAN GEAVANCEERDE THERAPIEËN IN DE EUROPESE UNIE: DE HUIDIGE SITUATIE

Er wordt in de Europese Unie op grote schaal onderzoek gedaan naar geavanceerde therapieën. Zo worden er in de EudraCT³ in de periode 2004-2010 wel 250 verschillende ATMP's vermeld.

De meeste onderzoeken naar geavanceerde therapieën worden uitgevoerd door kleine ondernemingen en instellingen zonder winstoogmerk. Bijna 70 % van de opdrachtgevers van de in EudraCT vermelde klinische proeven met ATMP's bestaat uit non-profitorganisaties of mkb-bedrijven; grote farmaceutische bedrijven zijn verantwoordelijk voor amper 2 % van alle opdrachten. Mkb-bedrijven dienen ook de meeste aanvragen voor wetenschappelijk advies in bij het CAT (zie punt 3.5).

Het vertalen van onderzoeksactiviteiten in geneesmiddelen voor patiënten is doorgaans een zeer uitdagend proces. Voor slechts een klein deel van de stoffen die onderzocht worden als mogelijke geneesmiddelen wordt uiteindelijk een vergunning voor het in de handel brengen verstrekt. De meeste stoffen waarnaar onderzoek wordt gedaan, bereiken om uiteenlopende redenen zelfs niet eens de fase waarin ze op mensen getest kunnen worden (bijv. de veronderstelde werking van de stof of het werkingsmechanisme zijn niet bewezen, of preklinische onderzoeken hebben aangetoond dat het veiligheidsprofiel niet acceptabel is). Bovendien is de schatting dat gemiddeld minder dan een kwart van de stoffen waarmee klinische proeven worden gedaan een vergunning voor het in de handel brengen krijgt. De weg van de identificatie van een werkzame stof tot het verkrijgen van een vergunning voor het in de handel brengen bedraagt doorgaans meer dan tien jaar.

Door de specifieke kenmerken van geavanceerde therapieën worden ontwikkelaars van ATMP's met extra moeilijkheden geconfronteerd. Zo is het door de variabiliteit van de grondstoffen lastig om de homogeniteit van het product aan te tonen. Ook maken de doorgaans beperkte omvang van de partij en korte bewaartijd ervan (variërend van een paar uur tot een paar dagen) het vaak onmogelijk om uitgebreide tests uit te voeren. Bovendien is het niet altijd haalbaar om gerandomiseerde gecontroleerde klinische proeven uit te voeren, bijvoorbeeld als het product door middel van een chirurgische ingreep moet worden toegediend (d.w.z. de meerderheid

² http://ec.europa.eu/health/files/advtherapies/2013_05_pc_atmp/2013_04_03_pc_summary.pdf

³ Database van alle klinische proeven die na 1 mei 2004 in de Europese Unie van start zijn gegaan.

van weefselmanipulatieproducten) of als er geen alternatieve behandelingen beschikbaar zijn.

De ontwikkeling van ATMP's wordt tevens verder bemoeilijkt door het feit dat onderzoekers doorgaans niet over voldoende financiële ondersteuning of kennis van de voorschriften beschikken om de procedure met betrekking tot de vergunning voor het in de handel brengen succesvol te kunnen doorlopen. Op hun beurt worden investeerders afgeschrikt door de onzekerheid of hun investering rendement gaat opleveren.

3. OVERZICHT VAN DE TOEPASSING VAN DE ATMP-VERORDENING VAN 1 JANUARI 2009 TOT 30 JUNI 2013

Met de regulering van ATMP's is een grote stap gezet op weg naar het beschermen van patiënten tegen wetenschappelijk ondeugdelijke behandelingen. Bovendien heeft de ATMP-verordening een gemeenschappelijk kader gecreëerd voor de beoordeling van geavanceerde therapieën in de Europese Unie.

De ontwikkeling van geavanceerde therapieën staat momenteel nog in de kinderschoenen, en op dit moment hebben slechts vier ATMP's een vergunning voor het in de handel brengen gekregen. De toegenomen activiteit van het CAT op het gebied van wetenschappelijk advies en indeling, alsmede het grote aantal klinische proeven dat met ATMP's wordt gedaan, tonen echter aan dat dit onderzoeksgebied volop in beweging is.

3.1. Een gespecialiseerde instantie en aangepast regelgevingskader

De oprichting van het CAT, zoals bepaald in artikel 20 van de verordening, vormt een belangrijke mijlpaal in de uitvoering van de ATMP-verordening. Dit comité bestaat uit enkele van de beste deskundigen in de Europese Unie en beoordeelt de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid van ATMP's. De eerste vergadering van dit comité werd in januari 2009 gehouden. Daarnaast is er in november 2010 een samenwerkingsgroep opgezet tussen het CAT en de aangemelde instanties voor medische hulpmiddelen als adviesgroep voor het CAT inzake gecombineerde ATMP's⁴.

De ATMP-verordening verleent de Commissie de bevoegdheid om specifieke eisen in te voeren met betrekking tot de inhoud van vergunningen voor het in de handel brengen, goede productiepraktijken, goede klinische praktijken en de traceerbaarheid van ATMP's. Als gevolg van een wijziging van deel IV van de bijlage bij Richtlijn 2001/83/EG, vastgesteld op 14 september 2009, zijn enkele van de eisen met betrekking tot de inhoud van de aanvraag voor vergunningen voor het in de handel brengen van ATMP's veranderd⁵. Bovendien is er sinds 31 januari 2013 een herzien richtsnoer voor goede productiepraktijken van kracht waarin speciale wijzigingen voor ATMP's zijn aangebracht⁶. Aan specifieke eisen met betrekking tot goede klinische praktijken en traceerbaarheid wordt momenteel echter nog gewerkt omdat

⁴ http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2010/12/WC500099532.pdf

⁵ Richtlijn 2009/120/EG van de Commissie tot wijziging van Richtlijn 2001/83/EG van het Europees Parlement en de Raad tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor menselijk gebruik, wat geneesmiddelen voor geavanceerde therapie betreft (PB L 242 van 15.9.2009, blz. 3).

⁶ http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/vol4-an2_2012-06_en.pdf

er meer ervaring nodig werd geacht om beter in te kunnen schatten welke wijzigingen er moeten worden aangebracht⁷.

Middels Verordening (EG) nr. 668/2009 van de Commissie van 24 juli 2009 zijn specifieke bepalingen voor de certificeringsprocedure vastgesteld⁸.

3.2. Vergunningen voor het in de handel brengen

Het Bureau heeft tot 30 juni 2013 tien aanvragen voor vergunningen voor het in de handel brengen van ATMP's ontvangen. Vijf hiervan hadden betrekking op producten die vroeger op de Europese markt verkrijgbaar waren.

Vier van de tien aanvragen voor vergunningen voor het in de handel brengen zijn succesvol afgerond en hebben van de Commissie een vergunning voor het in de handel brengen toegekend gekregen:

- **ChondroCelect**, een weefselmanipulatieproduct, geïndiceerd voor het herstel van enkelvoudige symptomatische kraakbeendefecten van de femorale condylus van de knie bij volwassenen⁹;
- **Glybera**, een geneesmiddel voor genterapie, geïndiceerd voor gebruik bij volwassen patiënten met de diagnose lipoproteïnepilipasedeficiëntie (LPLD) die ernstige of meerdere pancreatitisaanvallen hebben doorgemaakt, ondanks een vetarm dieet¹⁰;
- **MACI**, een gecombineerd ATMP, geïndiceerd voor het herstel van symptomatische, volle dikte kraakbeendefecten van de knie (graad III en IV van de gemodificeerde Outerbridge-schaal) van 3-20 cm² bij volwassen patiënten die skeletale maturiteit hebben bereikt¹¹;
- **Provenge**, een geneesmiddel voor somatische celtherapie, geïndiceerd voor de behandeling van asymptomatische of minimaal symptomatische metastatische (niet-viscerale), castratieresistente prostaatkanker bij mannelijke volwassenen bij wie chemotherapie op dit moment nog niet klinisch geïndiceerd is¹²;

Vier aanvragen voor het in de handel brengen zijn afgewezen. Een van deze aanvragen kwam overeen met een product dat vóór de inwerkingtreding van de ATMP-verordening op de markt was.

Twee aanvragen voor het in de handel brengen werden op 30 juni 2013 nog door het CAT beoordeeld.

⁷ De diensten van de Commissie hebben desalniettemin enkele aanbevelingen gepubliceerd met betrekking tot goede klinische praktijken voor ATMP's (http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/2009_11_03_guideline.pdf)

⁸ Verordening (EG) nr. 668/2009 van de Commissie tot uitvoering van Verordening (EG) nr. 1394/2007 van het Europees Parlement en de Raad betreffende de beoordeling en certificering van de kwalitatieve en niet-klinische gegevens in verband met geneesmiddelen voor geavanceerde therapie ontwikkeld door kleine, middelgrote en micro-ondernemingen (PB L 194 van 25.7.2009, blz. 7).

⁹ Vergunning voor het in de handel brengen verstrekt middels Besluit nr. C (2009) 7726 van de Commissie van 5 oktober 2009.

¹⁰ Vergunning voor het in de handel brengen verstrekt middels Besluit nr. C (2012) 7708 van de Commissie van 25 oktober 2012.

¹¹ Vergunning voor het in de handel brengen verstrekt middels Besluit nr. C (2013) 4190 van de Commissie van 27 juni 2013.

¹² Vergunning voor het in de handel brengen verstrekt middels Besluit nr. C (2013) 5841 van de Commissie van 6 september 2013.

3.3. Indelingen

Het CAT heeft tot 30 juni 2013 87 aanvragen ontvangen en 81 aanbevelingen voor indeling gedaan¹³. Bijna de helft van alle aanvragen tot indeling was afkomstig van mkb-bedrijven en nog eens 15 % van de aanvragen kwam uit de non-profitsector. Ongeveer 5 % van alle aanvragen tot indeling is door grote farmaceutische bedrijven ingediend.

3.4. Certificering

Er zijn bij het Bureau tot 30 juni 2013 slechts drie aanvragen voor certificering ingediend. Twee van de aanvragen hadden uitsluitend betrekking op kwalitatieve gegevens, terwijl de derde aanvraag zowel kwalitatieve als klinische gegevens betrof. Het CAT heeft de certificering in alle drie de gevallen toegekend.

3.5. Wetenschappelijk advies

Op 30 juni 2013 had het Bureau 93 keer wetenschappelijk advies met betrekking tot ATMP's gegeven; het advies had betrekking op 65 verschillende producten. Meer dan 60 % van de verzoeken om wetenschappelijk advies is door mkb-bedrijven ingediend en nog eens 6 % was afkomstig uit de academische wereld. Minder dan 10 % van alle verzoeken om wetenschappelijk advies was afkomstig van grote farmaceutische bedrijven.

Hierbij moet worden opgemerkt dat zeven van de tien instanties die een vergunning voor het in de handel brengen van een ATMP hadden aangevraagd in een eerder stadium om wetenschappelijk advies hadden verzocht.

4. ANALYSE

De bijdrage van de ATMP-verordening aan de volksgezondheid kan afgemeten worden aan de hand van twee parameters: 1) de hoeveelheid nieuwe ATMP's die in de Europese Unie beschikbaar zijn gekomen; en 2) de mate van werkzaamheid en veiligheid van de geautoriseerde ATMP's.

Hoewel er geen aanwijzingen zijn dat de eisen in de ATMP-verordening niet robuust genoeg zijn om te garanderen dat geautoriseerde producten over een goed kwaliteits-, werkzaamheids- en veiligheidsprofiel beschikken, moet er nagedacht worden of de hoge mate van bescherming van de volksgezondheid, waarvoor de verordening is ontworpen, niet ondermijnd wordt door het in de handel brengen van producten die kenmerken van een ATMP vertonen, maar buiten het kader van de ATMP-verordening om in de handel worden gebracht (bijv. op grond van het regelgevingskader dat van toepassing is op weefsels en cellen, medische hulpmiddelen of andere zaken).

Daarnaast moet er gekeken worden of het mogelijk is om ervoor te zorgen dat er meer ATMP's voor patiënten beschikbaar komen.

¹³ Voor de resterende zes aanvragen was de indelingsprocedure nog niet afgerond.

4.1. De impact van de ATMP-verordening op de beschikbaarheid van bestaande ATMP's

4.1.1 Geavanceerde therapieën die vóór de ATMP-verordening in de Europese Unie beschikbaar waren

Het is erg lastig om precieze gegevens te verzamelen over het aantal geneesmiddelen voor geavanceerde therapie dat vóór de inwerkingtreding van de ATMP-verordening in de Europese Unie beschikbaar was. Dit valt gedeeltelijk te verklaren door de intrinsieke moeilijkheden die verbonden zijn met de toepassing van de definitie van een "ATMP" (zie punt 4.3).

De lidstaten hebben aangegeven dat er in de Europese Unie vóór de inwerkingtreding van de ATMP-verordening 31 ATMP's op de markt waren¹⁴. Met dit getal moet echter omzichtig worden omgesprongen, omdat enerzijds hetzelfde product door meer dan één lidstaat kan zijn opgegeven en anderzijds niet alle lidstaten verslag hebben uitgebracht. De opgegeven aantallen van de lidstaten die wel verslag hebben uitgebracht, kunnen echter ook onvolledig zijn, omdat sommige producten, ondanks het feit dat ze potentieel onder de definitie van een ATMP vallen, als weefsels/cellen of medische hulpmiddelen in de handel kunnen zijn gebracht.

Hierbij dient te worden opgemerkt dat een aantal lidstaten heeft aangegeven dat er vóór de inwerkingtreding van de ATMP-verordening geen ATMP's op hun grondgebied beschikbaar waren, wat vaker voorkwam in de kleinere lidstaten.

4.1.2 Geavanceerde therapieën na de inwerkingtreding van de ATMP-verordening

Uit het beperkte aantal aanvragen voor vergunningen voor het in de handel brengen van een ATMP (zie punt 3.2) dat het Bureau heeft ontvangen, kan worden opgemaakt dat een groot aantal ontwikkelaars van ATMP's, die vóór de inwerkingtreding van de ATMP-verordening op de markt waren, geen aanvraag voor het in de handel brengen van een ATMP heeft gedaan.

Uit door de lidstaten verstrekte gegevens blijkt dat er tot april 2012 ongeveer 60 afwijkingen zijn toegestaan van de verplichting om een vergunning te hebben voor het in de handel brengen van geavanceerde therapieën¹⁵. Deze afwijkingen zijn toegestaan krachtens artikel 3, lid 7, van Richtlijn 2001/83/EG (de zogeheten "ziekenhuisuitzondering"), alsmede op grond van andere bepalingen in de richtlijn, met name artikel 5¹⁶.

Daaruit volgt dat de effecten van de inwerkingtreding van de ATMP-verordening op de beschikbaarheid van eerder beschikbare behandelingen in de praktijk erg moeilijk vast te stellen zijn:

Aan de ene kant blijven er op basis van door de lidstaten toegestane afwijkingen (de ziekenhuisuitzondering of andere regelingen) een groot aantal ATMP's gebruikt worden zonder dat daarvoor een vergunning is afgegeven om ze in de handel te brengen.

¹⁴ Verzamelde gegevens uit enquêtes die in 2007 en 2009 door het EMA zijn uitgevoerd.

¹⁵ http://ec.europa.eu/health/files/advtherapies/2013_05_pc_atmp/07_2_pc_atmp_2013.pdf

¹⁶ Artikel 5, lid 1, van Richtlijn 2001/83 stelt dat een lidstaat de bepalingen van die richtlijn niet van toepassing mag verklaren op geneesmiddelen die worden geleverd naar aanleiding van een bonafide bestelling op eigen initiatief van een officieel erkend beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg, en die worden bereid volgens zijn specificaties en bestemd zijn voor gebruik door zijn eigen patiënten onder zijn rechtstreekse, persoonlijke verantwoordelijkheid.

Aan de andere kant bestond het merendeel van de ATMP's, waarvan de lidstaten hebben aangegeven dat ze vóór de inwerkingtreding van de ATMP-verordening op hun grondgebied in de handel waren, uit producten die kraakbeencellen bevatten (16 van de 31). Aangezien de ATMP-verordening bepaalt dat de vergunning voor het in de handel brengen van een ATMP in alle lidstaten geldt en gezien het feit dat er twee vergunningen zijn verleend voor het in de handel brengen van een product met kraakbeencellen, kan de ATMP-verordening er zelfs toe geleid hebben dat dit soort producten in de Europese Unie een grotere verspreiding heeft gekregen.

4.2. Ziekenhuisuitzondering

De ATMP-verordening verleent lidstaten de bevoegdheid om het gebruik van op bestelling gemaakte ATMP's, die op niet-routinematige basis worden vervaardigd en waarvoor geen vergunning is om ze in de handel te brengen, toe te staan, op voorwaarde dat het product bedoeld is voor individuele patiënten in een ziekenhuis en onder de professionele verantwoordelijkheid van een beoefenaar van een medisch beroep gebruikt wordt¹⁷. Deze ziekenhuisuitzondering verplicht de lidstaten ertoe om ervoor te zorgen dat de nationale kwaliteitsnormen, traceerbaarheid en vereisten van geneesmiddelenwaakzaamheid gelijkwaardig zijn aan die welke voor toegestane geneesmiddelen gehanteerd worden.

Dankzij de ziekenhuisuitzondering kunnen patiënten in gevallen waarin geen toegelaten geneesmiddel voorhanden is in een gecontroleerde omgeving een ATMP toegediend krijgen. Daarnaast maakt deze uitzondering onderzoek en ontwikkeling op het gebied van geavanceerde therapieën makkelijker voor non-profitorganisaties (zoals academische instellingen en ziekenhuizen) en kan zij een waardevol instrument zijn om informatie te verzamelen voordat er een vergunning voor het in de handel brengen wordt aangevraagd.

De ervaring na de inwerkingtreding van de verordening heeft echter geleerd dat er een risico bestaat dat een te ruim gebruik van de ziekenhuisuitzondering tot de situatie leidt dat er geen vergunning voor het in de handel brengen wordt aangevraagd. Aan ATMP's met een vergunning om ze in de handel te brengen zijn bovendien hogere ontwikkelings- en onderhoudskosten verbonden dan aan ATMP's die op basis van de ziekenhuisuitzondering beschikbaar zijn gemaakt, omdat er bij vergunningen voor het in de handel brengen strengere eisen aan de gegevens worden gesteld en na het in de handel brengen meer verplichtingen gelden. Dit betekent voor ontwikkelaars die een vergunning voor het in de handel brengen willen aanvragen een concurrentienadeel ten opzichte van diegenen die de producten op basis van de ziekenhuisuitzondering in de handel brengen.

Als de ziekenhuisuitzondering de normale route wordt via welke geavanceerde therapieën in de handel worden gebracht, zal dat nadelige gevolgen voor de volksgezondheid hebben. Ten eerste zijn klinische proeven nog steeds de belangrijkste methode om betrouwbare informatie over het werkzaamheids- en veiligheidsprofiel van een geneesmiddel te verzamelen en kan het systematisch toedienen van complexe geneesmiddelen, zonder dat daar passende klinische proeven aan vooraf zijn gegaan, patiënten in gevaar brengen. Ten tweede wordt het verzamelen van gegevens over de werkzaamheid en veiligheid van een behandeling ernstig ondermijnd als iedere locatie slechts van een klein aantal patiënten gegevens zou verzamelen en geen informatie zou delen met de autoriteiten in een andere

¹⁷ Artikel 28, punt 2, van de ATMP-verordening, dat op zijn beurt een wijziging van artikel 3 van Richtlijn 2001/83 is.

lidstaat waar hetzelfde product op basis van de ziekenhuisuitzondering wordt gebruikt. Bovendien zou de behandeling hierdoor niet voor alle patiënten in de Europese Unie beschikbaar zijn.

Er moet daarom een balans worden gevonden tussen de noodzaak om te garanderen dat ATMP's pas aan patiënten worden verstrekt als de kwaliteit, werkzaamheid en veiligheid ervan voldoende zijn aangetoond, en de noodzaak om in het geval van onvervulde medische behoeften in een vroeg stadium toegang tot nieuwe behandelingen te krijgen.

Tijdens de openbare raadpleging zijn er zorgen geuit over de gebrekkige harmonisatie van de voorwaarden die lidstaten aan het aanvragen van de uitzondering stellen. Deze afwijking wordt in de verschillende lidstaten op uiteenlopende manieren gebruikt, deels omdat de betekenis van de term "niet-routinematig" overall anders wordt uitgelegd. Zo wordt het concept "niet-routinematig" in bepaalde lidstaten nauw uitgelegd en wordt er als gevolg hiervan een maximum aan het aantal patiënten gesteld, terwijl er in andere lidstaten geen limiet geldt en de afwijking per geval wordt toegepast.

Verduidelijken van de voorwaarden waaronder de ziekenhuisuitzondering kan worden toegepast en de verplichtingen die daarmee gepaard gaan, kan de werking van de interne markt voor geavanceerde therapieën verbeteren. In dit verband moet er voldoende aandacht worden besteed aan het rapporteren van resultaten, met name van negatieve resultaten, zodat patiënten niet onnodig aan onveilige/ineffectieve behandelingen worden blootgesteld.

Ook de volgende kwesties zouden gebaat zijn bij een nadere toelichting:

— de rol van andere uitzonderingsbepalingen in Richtlijn 2001/83/EG dan de ziekenhuisuitzondering (met name artikel 5, lid 1, van genoemde richtlijn) in de context van ATMP's, en

— de rol van gegevens die verzameld zijn in het kader van het gebruik van een product op basis van de ziekenhuisuitzondering in de context van de aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen.

4.3. Toepassingsgebied van de verordening en indeling van ATMP's

4.3.1. Toepassingsgebied van de ATMP-verordening

Drie soorten geneesmiddelen worden als ATMP's beschouwd: genterapieën, somatische celtherapieën en weefselmanipulatieproducten. Om vast te stellen of een product tot een van deze categorieën behoort, is er soms een zeer complex wetenschappelijk oordeel nodig. Vooral de vraag of een bepaalde manipulatie als een wezenlijke manipulatie beschouwd kan worden, laat zich lastig beantwoorden. In sommige gevallen (bijv. beenmerg) kan het zelfs moeilijk zijn om vast te stellen of de cellen en weefsels bedoeld zijn om zowel in de donor als in de ontvanger dezelfde functie te vervullen.

Ervaring met het toepassen van de definities van de verschillende categorieën door het Bureau heeft uitgewezen dat sommige aspecten van de definitie nader kunnen worden toegelicht om ervoor te zorgen dat de juridische definities beter overeenstemmen met de onderhavige wetenschappelijke praktijk.

Omdat geavanceerde therapieën zich in een onderzoeksgebied bevinden dat een razendsnelle wetenschappelijke ontwikkeling doormaakt, dienen de definities van genterapieën, somatische celtherapieën en weefselmanipulatieproducten continu

bijgewerkt te worden. Er worden steeds meer nieuwe, innovatieve producten ontwikkeld die niet duidelijk onder de bestaande bepalingen vallen. Zo werpt de ontwikkeling van hulpmiddelen waarmee in een en dezelfde procedure cellen en weefsels kunnen worden afgenomen, in een gesloten omgeving kunnen worden verwerkt en uiteindelijk in de donor kunnen worden teruggebracht de vraag op hoe deze behandelingen gereguleerd moeten worden (vooral bij niet-homoloog gebruik).

4.3.2. *Indeling*

Een toenemend aantal innovatieve biologische producten vertoont kenmerken die onder verschillende reguleringsstelsels vallen (bijv. geneesmiddelen, medische hulpmiddelen, cosmetische producten of weefsels en cellen). Het is van essentieel belang voor de bescherming van de volksgezondheid dat het duidelijk is onder welk stelsel deze producten vallen. Bovendien moeten ontwikkelaars goed op de hoogte zijn van het regelgevingskader dat op hun producten van toepassing is, zodat de ontwikkeling van deze producten aan de desbetreffende voorschriften kan worden aangepast.

Er zijn echter gevallen bekend waarin de bevoegde instanties van de lidstaten tot uiteenlopende conclusies zijn gekomen over het feit of een product als een ATMP beschouwd moest worden of niet. Uit de openbare raadpleging die door de diensten van de Commissie ter voorbereiding van dit verslag is uitgevoerd, zijn de verschillen tussen de lidstaten wat betreft de indeling van ATMP's als een van de zorgen naar voren gekomen.

De mogelijkheid dat er in de Europese Unie voor hetzelfde product verschillende voorschriften gelden, impliceert dat de mate van bescherming van de volksgezondheid afhangt van de woonplaats van de patiënt. Het feit dat hetzelfde product onder verschillende reguleringskaders in de handel kan worden gebracht, is niet alleen onwenselijk vanuit het oogpunt van de volksgezondheid, maar ondermijnt tevens de stimulans om ATMP's te ontwikkelen. Ten eerste schrikt onzekerheid omtrent het marktpotentieel van een product investeerders af. Ten tweede verstoort de uiteenlopende indeling van hetzelfde product de mededinging tussen ontwikkelaars. Ten slotte vormt het feit dat er in de Europese Unie verschillende voorschriften worden toegepast een obstakel voor het vrije verkeer van deze producten.

In de ATMP-verordening heeft het Bureau de taak gekregen om wetenschappelijke aanbevelingen omtrent het indelen van geavanceerde therapieën te doen. Dit advies is gratis en niet-bindend.

Het is gebleken dat het indelingsmechanisme waarin de ATMP-verordening voorziet twee grote voordelen heeft. Ten eerste zorgt een gecentraliseerde beoordeling voor een eenduidig standpunt in de hele Europese Unie en biedt deze zekerheid. Ten tweede heeft het feit dat deze dienst gratis is kleine bedrijven ertoe aangezet om van dit mechanisme gebruik te maken (zie punt 3.3). Dit is volgens de Commissie een positieve ontwikkeling, omdat de ontwikkeling van deze producten hierdoor al in een vroeg stadium zo kan worden vormgegeven dat de kansen op het verkrijgen van een vergunning voor het in de handel brengen groter zijn.

Het huidige indelingsmechanisme kent echter ook enkele zwakke plekken. Ten eerste kan de conclusie van het CAT dat een product een ATMP is, genegeerd worden door een ontwikkelaar die ervoor kiest om het product in de handel te brengen zonder gegevens over de werkzaamheid of veiligheid ervan te verzamelen en/of zonder aan

de normale voorschriften voor geneesmiddelen wat betreft kwaliteit en geneesmiddelenbewaking te voldoen. Een andere tekortkoming van het huidige systeem is het feit dat de bevoegde autoriteiten van de lidstaten niet de mogelijkheid hebben om de mening van het CAT te vragen als ze geconfronteerd worden met de vraag of een bepaald product een ATMP is.

4.4. Voorwaarden voor de vergunning voor het in de handel brengen van ATMP's

4.4.1. Algemene overwegingen

De ATMP-verordening bouwt voort op de procedures, concepten en voorschriften die voor geneesmiddelen van chemische oorsprong zijn ontworpen. ATMP's hebben echter hele andere eigenschappen. Bovendien wordt het onderzoek naar geavanceerde therapieën, in tegenstelling tot producten van chemische oorsprong, grotendeels uitgevoerd door academische instellingen, non-profitorganisaties en mkb-bedrijven, die over beperkte financiële middelen beschikken en doorgaans niet in aanraking komen met het registratiesysteem voor geneesmiddelen.

Richtlijn 2009/120/EG van de Commissie voorziet in een wijziging van de informatie die de aanvrager moet verstrekken als hij een vergunning voor het in de handel brengen van een ATMP aanvraagt. Het is tevens de bedoeling dat de mogelijkheid wordt geboden om aan de hand van een risicoanalyse te bepalen in hoeverre kwalitatieve, niet-klinische en klinische gegevens in de vergunningaanvraag moeten worden opgenomen.

Uit de openbare raadpleging is echter gebleken dat er een brede behoefte bestaat om meer flexibiliteit toe te passen, met name op het gebied van kwaliteit, om er zo zeker van te zijn dat in de voorwaarden voor de aanvraag voor het in de handel brengen voldoende aandacht wordt besteed aan het wetenschappelijke proces en de specifieke kenmerken van ATMP's. Deze mening werd gedeeld door vertegenwoordigers van de bedrijfstak, patiënten, ziekenhuizen, academische instellingen en non-profitorganisaties.

Naast specifieke wijzigingen van de gegevensvereisten op het gebied van kwaliteit of werkzaamheid/veiligheid is er ook geopperd te zoeken naar alternatieve manieren om de registratiekosten terug te brengen om zo het gebruik van geavanceerde therapieën te stimuleren. Enkele deelnemers aan de openbare raadpleging hebben voorgesteld om een vergunning voor het in de handel brengen te introduceren, die verleend wordt op basis van een gelimiteerde hoeveelheid gegevens die in een beperkte omgeving worden gebruikt, voornamelijk in gevallen waarin sprake is van onvervulde medische behoeften. De gegevens die in de beperkte omgevingen over het gebruik verzameld zijn, kunnen vervolgens gebruikt worden om de vergunning voor het in de handel brengen naar een reguliere vergunning uit te breiden.

4.4.2. Autologe ATMP's

Autologe producten zijn producten waarbij cellen/weefsels bij een patiënt worden weggenomen om na bewerking of uitbreiding uiteindelijk weer in dezelfde patiënt teruggebracht te worden. Het uitgangsmateriaal (d.w.z. de cellen/weefsels) is bij iedere patiënt verschillend, en daarom vertoont het productieproces van deze producten ten opzichte van dat van andere geneesmiddelen enkele bijzondere kenmerken.

Niet alle autologe producten staan echter voor dezelfde productie-uitdagingen. Er moet in dit verband onderscheid worden gemaakt tussen twee verschillende scenario's. Aan de ene kant zijn er autologe producten waarbij de cellen/weefsels van

de patiënt naar een farmaceutisch bedrijf worden gestuurd, waarna het uiteindelijke geneesmiddel naar het ziekenhuis wordt teruggestuurd om in dezelfde patiënt te worden geïmplant/geïnjecteerd. ChondroCelect, MACI en Provenge, die allemaal een gecentraliseerde vergunning voor het in de handel brengen toegekend hebben gekregen, zijn voorbeelden van dergelijke autologe ATMP's. Aan de andere kant zijn er gevallen waarin de cellen/weefsels van de patiënt in het ziekenhuis worden bewerkt (bijv. door middel van medische hulpmiddelen voor het scheiden en manipuleren van cellen) en vervolgens weer bij dezelfde patiënt worden ingebracht.

Tijdens de openbare raadpleging hebben enkele respondenten voorgesteld om autologe ATMP's niet als geneesmiddelen te reguleren. Hoewel deze aanpak de ontwikkelingskosten van het gebruik van deze producten zou verlagen, is de Commissie van mening dat de economische overwegingen niet opwegen tegen de noodzaak om een adequate bescherming van de volksgezondheid te bieden.

Door deze producten als geneesmiddelen te reguleren is er de garantie dat een onafhankelijke en zeer deskundige instantie een positieve risico-batenanalyse van deze producten heeft gemaakt, dat patiënten na de behandeling aan een follow-up worden onderworpen en dat gezondheidswerkers de blijvende effecten van de behandeling te weten komen (niet alleen wat betreft veiligheid, maar ook werkzaamheid).

Het is echter belangrijk dat de voor autologe producten geldende eisen evenredig zijn en aangepast worden aan de specifieke kenmerken van dit soort producten. Door te eisen dat autologe producten, die in het ziekenhuis worden gemaakt voordat ze aan de patiënt worden toegediend, aan dezelfde eisen op het gebied van kwaliteitscontrole en productie moeten voldoen als gestandaardiseerde geneesmiddelen van chemische oorsprong, wordt de ontwikkeling van dit soort behandelingen in de praktijk gehinderd, omdat er voor elke behandeling een certificaat van vrijgave van de partij moet worden afgegeven en elk ziekenhuis een licentie voor de productie moet hebben.

4.4.3. *Gecombineerde ATMP's*

Een gecombineerd ATMP is een ATMP dat levensvatbare cellen of weefsels bevat en waarbij een of meer medische hulpmiddelen een integrerend onderdeel van het product uitmaken. ATMP's met een hulpmiddel die niet-levensvatbare cellen of weefsels bevatten, zijn ook gecombineerde ATMP's als de werking van de cellen/weefsels op het lichaam belangrijker is dan de werking van het hulpmiddel.

Volgens de huidige regels wordt de uiteindelijke wetenschappelijke beoordeling van het gecombineerde ATMP door het CAT uitgevoerd. Voor de beoordeling van het hulpmiddel moet het Bureau echter vertrouwen op de beoordeling van de aangemelde instanties (indien beschikbaar). Als er geen beoordeling van de aangemelde instanties kan worden verkregen, moet het Bureau in principe een van deze instanties consulteren, tenzij het CAT dit niet nodig acht.

Uit de openbare raadpleging is gebleken dat het afzonderlijk beoordelen van het medische hulpmiddel en het geneesmiddel in het algemeen als een onredelijke last wordt beschouwd als het hulpmiddel niet apart op de markt wordt gebracht. Er was daarom veel steun voor het idee van een enkele beoordeling (door het CAT) van ATMP's waarbij het hulpmiddel een integrerend onderdeel van het product is (d.w.z. alle gecombineerde ATMP's). Bovendien heeft de openbare raadpleging aangetoond

dat belanghebbenden de interactie tussen het Bureau en de aangemelde instanties in de praktijk maar moeilijk kunnen overzien.

Er is tevens geconstateerd dat het huidige kader ontwikkelaars eerder aanspoort om medische hulpmiddelen te gebruiken waarvoor al een vergunning is (ook al is dat voor een ander gebruik dan in het gecombineerde ATMP beoogd wordt), dan nieuwe, doelgerichtere hulpmiddelen te ontwikkelen. Wellicht denken zij dat de registratieprocedure voorspoediger zal verlopen als er voor een hulpmiddel met een CE-markering wordt gekozen.

4.5. Procedure voor de vergunning voor het in de handel brengen

De ATMP-verordening schrijft voor dat aanvragen voor vergunningen voor het in de handel brengen van geavanceerde therapieën bij het Bureau moeten worden ingediend. Bij de wetenschappelijke beoordeling van deze aanvraag zijn maximaal vijf comités betrokken, te weten:

- i) het CAT beoordeelt de aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen en zendt zijn advies aan het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik ("CHMP");
- ii) het CHMP brengt een advies uit, dat vervolgens aan de Commissie wordt overgelegd;
- iii) het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking ("PRAC") adviseert het CHMP op het gebied van geneesmiddelenbewaking;
- iv) het Comité pediatrie ("PDCO") intervenueert inzake aspecten die verband houden met de verplichtingen uit hoofde van Verordening (EG) nr. 1901/2006 van het Europees Parlement en de Raad¹⁸, en
- v) het Comité voor weesgeneesmiddelen ("COMP") geeft wetenschappelijk advies aan de Commissie over aspecten die te maken hebben met het toepassen van de stimuleringsmaatregelen voor weesgeneesmiddelen (dit comité wordt daarom alleen bij het proces betrokken als de aanvrager weesstatus voor het geneesmiddel aanvraagt).

Het is gebleken dat het beheer van de huidige procedure voor het aanvragen van een vergunning voor het in de handel brengen in de praktijk erg complex is en dat die procedure ook een probleem vormt voor potentiële aanvragers, doorgaans instanties die niet in aanraking komen met de gecentraliseerde procedure voor vergunningen voor het in de handel brengen. In dit verband heeft de openbare raadpleging aangetoond dat de beoordelingsprocedure voor ATMP's van het Bureau als te omslachtig wordt ervaren, met name door mkb-bedrijven en non-profitorganisaties.

Kortom, de ervaring sinds de inwerkingtreding van de ATMP-verordening heeft geleerd dat er ruimte is om de procedure voor het beoordelen van ATMP's verder te stroomlijnen. Simplificeren van deze procedure zou niet alleen voordelig zijn voor mogelijke aanvragers, maar ook garanderen dat er een robuuste beoordeling van deze complexe producten plaatsvindt, alsmede een duidelijke verdeling van de verantwoordelijkheid binnen het Bureau voor deze taak.

¹⁸ Verordening (EG) nr. 1901/2006 van het Europees Parlement en de Raad betreffende geneesmiddelen voor pediatrisch gebruik en tot wijziging van Verordening (EEG) nr. 1768/92, Richtlijn 2001/20/EG, Richtlijn 2001/83/EG en Verordening (EG) nr. 726/2004 (PB L 378 van 27.12.2006, blz. 1).

4.6. Certificering

Het certificeren van de kwalitatieve en klinische gegevens door het Bureau was een nieuw instrument dat ontworpen was om mkb-bedrijven te helpen investeerdersinkomen voor de ontwikkeling van ATMP's aan te trekken en inkomen te genereren. Overeenkomstig de korting op wetenschappelijk advies heeft het Bureau de kosten voor certificeringsaanvragen van mkb-bedrijven met 90 % verlaagd¹⁹.

Het zeer beperkte aantal ontvangen certificeringsaanvragen is echter een teleurstellend resultaat. Dat er zo weinig van de certificeringsprocedure gebruik wordt gemaakt, kan gedeeltelijk verklaard worden uit het feit dat niet-commerciële instanties niet aan de certificeringsregeling deel kunnen nemen. Dit instrument zou dus waardevoller kunnen worden als de groep aanvragers die een certificering kunnen aanvragen wordt verruimd.

Daarnaast blijkt uit de resultaten van de openbare raadpleging en het onderzoek dat door het EMA is uitgevoerd²⁰ dat de waarde van de certificering hoger zou zijn als er enkele wijzigingen zouden worden doorgevoerd, zoals een verduidelijking van het verband tussen de certificering en de procedure voor het aanvragen van een vergunning voor het in de handel brengen of een uitbreiding van de certificeringsregeling tot andere delen van het dossier (d.w.z. de klinische aspecten).

4.7. Wetenschappelijk advies

Het is belangrijk dat ontwikkelaars van ATMP's en de autoriteiten in een vroeg stadium contact met elkaar hebben om ervoor te zorgen dat de ontwikkelingsactiviteiten zo goed mogelijk worden vormgegeven, zodat de kansen op het verkrijgen van een vergunning voor het in de handel brengen zo groot mogelijk zijn. Vooral voor ontwikkelaars die niet bekend zijn met de procedures voor vergunningen voor het in de handel brengen is het belangrijk om in het beginstadium van de ontwikkeling goed te begrijpen welke eisen er aan het aantonen van de werkzaamheid en veiligheid van het product worden gesteld.

De ATMP-verordening voorziet in aanzienlijke kortingen voor aanvragen voor wetenschappelijk advies als stimulans voor ontwikkelaars van ATMP's om de ontwikkeling van hun producten met het Bureau te bespreken. De korting loopt op tot 90 % voor mkb-bedrijven.

Het grote aantal aanvragen voor wetenschappelijk advies dat het Bureau in de verslagperiode van dit verslag heeft ontvangen, is een positieve ontwikkeling die kan bijdragen tot de succesvolle vertaling van onderzoeksresultaten naar de productie van geneesmiddelen. Hierbij is het van bijzonder belang om te vermelden dat het merendeel van de aanvragen voor wetenschappelijk advies van mkb-bedrijven afkomstig was (zie punt 3.5). De hoge korting voor mkb-bedrijven is daarom een effectief instrument gebleken.

Daarentegen is het uitsluiten van bepaalde non-profitorganisaties van de kortingsregelingen in de openbare raadpleging als een tekortkoming aangemerkt. Het lage percentage aanvragen voor wetenschappelijk advies vanuit wetenschappelijke instellingen (6 %) impliceert dat eenzelfde kortingsregeling als voor mkb-bedrijven

¹⁹ http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/07/WC500146978.pdf

²⁰ http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/02/WC500138476.pdf

onderzoekers uit de wetenschappelijke wereld (of andere non-profitorganisaties) ertoe zou aanzetten om wetenschappelijk advies van het Bureau te vragen.

4.8. Kortingsregelingen met betrekking tot aanvragen voor vergunning voor het in de handel brengen en verplichtingen na het in de handel brengen

De kosten voor de aanvraag van een vergunning voor het in de handel brengen en verplichtingen na het in de handel brengen (in het eerste jaar na toekenning van de aanvraag) zijn met 50 % verlaagd voor mkb-bedrijven en ziekenhuizen als er bij de betrokken ATMP sprake was van een belang voor de volksgezondheid. Deze kortingen waren tijdelijk van aard en gelden op dit moment niet meer.

Het is moeilijk om tot een algemeen eindoordeel over de impact van deze kortingsregelingen te komen, omdat er in de periode dat deze kortingen van kracht waren maar twee vergunningen voor het in de handel brengen zijn toegekend. Over het algemeen kunnen de kosten die verbonden zijn aan activiteiten na het in de handel te brengen van een product echter aanzienlijk oplopen, met name als er een groot aantal verplichtingen na het in de handel brengen is opgelegd. Deze kosten kunnen onbetaalbaar zijn voor kleine bedrijven, vooral zolang het geneesmiddel nog geen inkomsten genereert (d.w.z. in afwachting van de goedkeuring door de nationale instanties die voor vergoeding van geneesmiddelen bevoegd zijn).

5. CONCLUSIES

Geavanceerde therapieën kunnen patiënten in theorie enorme voordelen bieden. Er is echter ook nog veel onduidelijk, en daarom is het van belang dat er een adequaat controlemechanisme wordt ingesteld om nadelige gevolgen voor de volksgezondheid te voorkomen.

De ATMP-verordening beschermt patiënten door het ATMP verplicht op basis van hoge standaarden op het gebied van kwaliteit, werkzaamheid en veiligheid aan een onafhankelijke controle door de beste deskundigen in de Europese Unie te onderwerpen voordat het product aan de patiënten beschikbaar wordt gesteld.

Te omslachtige eisen kunnen echter nadelige gevolgen voor de volksgezondheid hebben, omdat hierdoor de ontwikkeling van valide behandelingen voor onvervulde medische behoeften kan worden geblokkeerd. Regelgeving op dit gebied moet voorwaarden scheppen om de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen te vereenvoudigen en tegelijkertijd een hoge mate van bescherming van de volksgezondheid garanderen. Het is tevens van groot belang om het regelgevingskader aan de zich razendsnel ontwikkelende wetenschap aan te passen.

Op basis van de ervaring sinds de inwerkingtreding van de ATMP-verordening zijn er enkele mogelijkheden gevonden om onderzoek te helpen vertalen in ATMP's voor patiënten in de hele Europese Unie en tegelijkertijd een hoge mate van bescherming van de volksgezondheid te garanderen:

- verduidelijken van het toepassingsgebied van de ATMP-verordening door de huidige definities van ATMP's te preciseren en na te denken over een passend regelgevingskader voor nieuwe, innovatieve producten die mogelijk niet onder de huidige bepalingen vallen;
- overwegen van maatregelen ter voorkoming van verschillen in de indeling van ATMP's in de Europese Unie;

- verduidelijken van de voorwaarden voor het aanvragen van de ziekenhuisuitzondering en de rol van op basis van deze uitzondering verzamelde gegevens bij aanvragen van vergunningen voor het in de handel brengen;
- herzien van de eisen voor vergunningen voor ATMP's om er zo zeker van te zijn dat de toepasselijke eisen evenredig zijn en goed afgestemd zijn op de specifieke kenmerken van het ATMP, waarbij extra aandacht besteed moet worden aan autologe producten;
- stroomlijnen van de procedure voor het aanvragen van een vergunning voor het in de handel brengen;
- uitbreiden van de certificeringsprocedure en verduidelijken van het verband tussen de certificering en de procedure voor het aanvragen van een vergunning voor het in de handel brengen;
- creëren van een gunstiger klimaat voor ontwikkelaars van ATMP's die bij een academische instelling of non-profitorganisatie werken door onder andere via een korting op wetenschappelijk advies en het uitbreiden van de certificeringsregeling tot deze ontwikkelaars contacten met de autoriteiten in een vroeg stadium te stimuleren;
- overwegen van mogelijke kortingsregelingen om de financiële impact van verplichtingen na het in de handel brengen te verlagen.