

RAPPORT RSNN EXPERT MEETING

HOW TO BRING ADVANCED THERAPY MEDICINAL PRODUCTS FROM BENCH TO BEDSIDE: THE LOCAL HOSPITAL EXEMPTION PROCEDURE VERSUS EMAS' CENTRALISED AUTHORISATION?

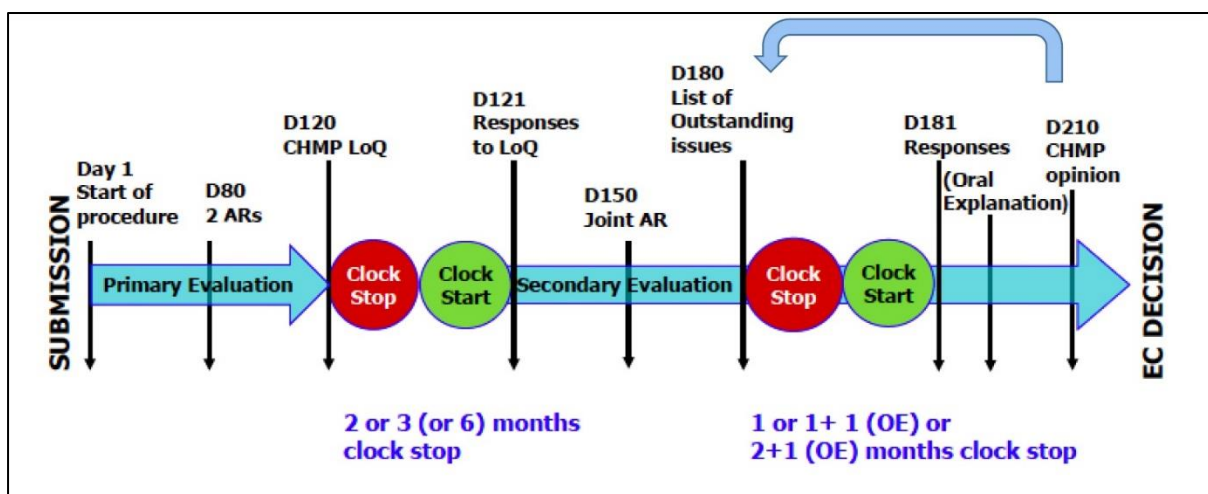
Op 10 maart 2021 vond de RSNN-expertmeeting plaats over 'De route voor Advanced Therapy Medicinal Products van het lab naar de kliniek: de lokale 'hospital exemption' procedure in vergelijking met de centrale autorisatie van de EMA'. Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP's) zijn een nieuwe groep geneesmiddelen die bestaat uit somatische celtherapie, gentherapie en weefselmanipulatie. Ondanks dat ATMP's pas sinds enkele jaren hun weg hebben gevonden naar de kliniek, wordt deze innovatieve groep geneesmiddelen beschouwd als een grote belofte voor de ontwikkeling van toekomstige behandelingen. In de regel is een Europese handelsvergunning verleend door de EMA nodig voordat een ATMP-behandeling buiten onderzoeksverband om mag worden toegepast. In bepaalde situaties is een uitzondering mogelijk, zoals bijvoorbeeld de zogeheten 'ziekenhuisuitzondering' (hospital exemption) procedure. Maar wat zijn de eigenschappen van beide procedures? Zijn beide routes voor de alle betrokken productontwikkelaars (o.a. universiteiten en industrie) optimaal toegankelijk? Moeten beide routes naast elkaar bestaan of kan een synergistisch traject ontwikkeld worden om beide procedures in hun kracht te zetten? Om deze en andere vragen over de huidige regulatoire procedures rond ATMP's te bespreken werden zevenentwintig inhoudsdeskundigen van verschillende affiliaties uitgenodigd. De genodigde deelnemers brachten een divers spectrum van kennis en ervaring samen en spraken vrij uit persoonlijke titel onder de Chatham House Rule. Dit rapport geeft een beknopte samenvatting van de gevoerde discussie.

1. EUROPESE HANDELSVERGUNNING VIA DE CENTRALE PROCEDURE

In de regel worden ATMPs geautoriseerd via de centrale procedure waarbij een marktautorisatie geldigheid verleent voor alle staten die onderdeel uitmaken van het EMA-stelsel. Tijdens de beoordeling van de centrale marktaanvraag voor ATMPs worden specifieke eisen gesteld aan aantoonbare klinische effectiviteit, veiligheid en kwaliteit (European Medicines Agency, 2021). De productie- en behandelstandaarden vereisen naleving van de *Good Manufacturing Practice* (European Commission, 2021) en *Good Clinical Practice*-richtlijnen (European Medicines Agency, 2016). Daarnaast moet een passende strategie voor farmacovigilantie en risicobeperking opgesteld zijn. Deze standaarden zijn in lijn met geneesmiddelen die niet onder de ATMP-classificatie vallen. Naleving van deze standaarden is vereist om garanties te kunnen bieden op Europees niveau dat de positieve effecten van een ATMP-behandeling groter zijn dan de nadelige effecten, met inachtneming van eventuele onzekerheden.

In lijn met andere medische producten doorlopen ATMP's grotendeels de reguliere beoordelingsprocedure (zie figuur 1). De beoordeling vindt plaats door twee verschillende rapporteurs uit verschillende lidstaten die onafhankelijk van elkaar een evaluatie uitvoeren. De beoordeling van ATMP's wijkt af van de reguliere beoordelingsprocedure doordat de rapporteurs afkomstig zijn uit de

‘committee for advanced therapies’ (CAT) en niet uit de ‘committee for medicinal products for human use’ (CHMP). De CAT is een multidisciplinair team met een specifiek expertise in ATMP’s en de laatste wetenschappelijke ontwikkelingen in het veld. De rapporteurs uit de CAT staan aan de leiding van de beoordeling van de kwaliteit, veiligheid en effectiviteit van het ATMP en leggen deze voor aan de CHMP om tot een eindbeslissing te komen. Gedurende het beoordelingsproces worden meerdere beoordelingsrondes van 60-80 dagen doorlopen. Voor de meerderheid van de producten geldt dat twee à drie rondes volstaan maar dit kan oplopen tot 5 à 6 rondes. Na iedere beoordelingsronde van maximaal 80 dagen worden de twee afzonderlijke assessment rapporten van de eerste beoordelingsronde gedeeld met andere agentschappen in Europa waarbij de mogelijkheid wordt geboden om binnen 40 dagen commentaar te leveren. Het gedeelde commentaar wordt verwerkt in één samenvattend beoordelingsrapport met een lijst van vragen aan de fabrikant (dit kan oplopen tot 100 à 200 vragen). Wanneer de fabrikant het assessment rapport ontvangt staat de regulatoire klok stil voor een periode van 2 tot 3 (maximaal 6) maanden om de gestelde vragen te beantwoorden in de vorm van een eerste reactie. Wanneer deze eerste reactie wordt aangeleverd aan de rapporteurs gaat de tweede beoordelingsronde van start vanaf dag 121. Vanaf maximaal dag 150 wordt het commentaar van de verschillende lidstaten op de antwoorden samengevoegd en een lijst van openstaande punten (*‘list of outstanding issues’*) wordt samengesteld binnen 30 dagen. Na afronding van de tweede beoordelingsprocedure op dag 180 wordt de klok weer stilgezet en wordt de kans geboden aan de fabrikant om binnen 1 tot 2 maanden te reageren op de *‘list of outstanding issues’*. Na ontvangst van de tweede reactie van de fabrikant start de procedure weer op dag 181. Wanneer de *‘list of outstanding issues’* voldoende zijn beantwoord en het doorlopen van additionele beoordelingsrondes niet van toepassing is, wordt een definitief dossier gevormd. Gebaseerd op het definitieve dossier neemt eerst de CAT een voorlopig rapport aan, waarop vervolgens de CHMP een eindconclusie baseert. Deze opzet is gekozen om optimaal gebruik te kunnen maken van de expertise binnen de CAT en tegelijk te garanderen dat geen aparte standaard wordt gehouden t.a.v. ATMP’s in vergelijking met reguliere producten. Wanneer de voordeel-risico balans niet positief wordt beoordeeld, heeft de firma het recht om via mondelinge toelichting de discussie aan te gaan. De EMA geeft een advies (opinie) aan de Europese Commissie over het wel/niet verlenen van de aangevraagde handelsvergunning. De Europese Commissie beslist uiteindelijk of de handelsvergunning wordt verleend.



Figuur 1: Samenvattend overzicht van de beoordelingsprocedure voor een Europese handelsvergunning via de centrale EMA-procedure.

Bij het indienen van een aanvraag voor een handelsvergunning via de centrale EMA-procedure hoeft de aanvrager geen rekening te houden met producten die nog niet op de markt zijn toegelaten (d.w.z. waarvoor geen Europese handelsvergunning is verleend). De CAT evalueert wel of er alternatieve producten aanwezig waren wanneer de belangrijkste klinische studies van start zijn gegaan. Tijdens de beoordelingsprocedure kan gevraagd worden een ruwe vergelijking te maken met alternatieven die recent op de markt zijn gekomen. Voorafgaand en tijdens het doorlopen van de centrale beoordelingsprocedure wordt aangeraden wetenschappelijk advies in te winnen bij de CAT om de slagingskans te vergroten.

Tijdens de expertmeeting werd het gevoel geuit dat de mogelijkheden om wetenschappelijk advies op te volgen wellicht ongelijk verdeeld zijn onder de verschillende stakeholders (bijv. industrie en academie). Bijvoorbeeld, vanuit academisch perspectief kan het worden ervaren dat de industrie meer financiële middelen heeft om het advies om mondiale, multicenter studies uit te voeren in vergelijking met de academie. Vanuit het perspectief van de CAT krijgt iedereen gelijke kansen en is het niet relevant wie de aanvraag indient, maar dat geneesmiddelen van een adequate kwaliteit zijn om een Europese handelsvergunning te ontvangen. Verschillende uitdagingen bij het beoordelen van de aanvragen voor handelsvergunningen ATMPs vanuit het perspectief van de CAT werden gedeeld tijdens de expertmeeting:

- Het merendeel van de beoordeelde studies is uitgevoerd met een beperkt aantal patiënten en is opgezet als single arm trial (geen controlegroep) wat het valideren van het geobserveerde effect van de ATMP-behandeling compliceert.
- ATMP-behandelingen gaan uit van de belofte dat het een langdurig effect bewerkstelligt maar de exacte effectduur is vaak onbekend. Dit roept de vraag op hoe lang de periode van opvolging moet zijn om de effectiviteit en veiligheid te garanderen.
- Het bestuderen hoe wijzigingen in het productieproces zich vertalen tot de effectiviteit en veiligheid van het eindproduct is ingewikkeld. De producten worden geproduceerd in beperkte batchgroottes, wat resulteert in beperkte testmogelijkheden.

Concluderend, het volgen van de centrale procedure van de EMA is verplicht voor het verkrijgen van een Europese handelsvergunning voor ATMPs. De procedure voor het verkrijgen van deze Europese handelsvergunning biedt commerciële kansen maar vereist dat de aantoonbaarheid van de effectiviteit, veiligheid en kwaliteit van het ATMP aan strikte en documenteerbare standaarden voldoet.

2. DE HOSPITAL EXEMPTION IN NEDERLAND EN EUROPA

In bepaalde situaties kan een uitzondering worden gemaakt op de eis dat voor het op de markt brengen van een ATMP een handelsvergunning nodig is (The European Parliament and the Council of the European Union, 2007). Een van deze uitzonderingen is de zogeheten 'hospital exemption' (HE) welke uitgaat van toepassing van een ATMP in "non-routine use". In de Europese regelgeving wordt aan de lidstaten enige ruimte geboden om de regelgeving en het gebruik van de HE op nationaal niveau zelf in te richten. Dit heeft ertoe geleid dat er sterke verschillen bestaan in de toekenning van aanvragen voor HE-licenties door de nationale autoriteiten. In Nederland beoordeelt de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) de bereiding en het gebruik van producten onder de HE. Voor de

productie, markttoelating en farmacovigilantie van ATMP's gelden specifieke regels waarop de IGJ toezicht houdt. De rationale achter de HE is het faciliteren van toegang tot potentieel bevorderlijke behandelingen voor patiënten met een onvervulde medische behoefte. Een ATMP kan in Nederland in aanmerking komen voor toestemming in het kader van de HE wanneer deze aan de volgende eisen voldoet:

- Het product wordt gebruikt voor een indicatie waar geen alternatief geneesmiddel met dezelfde of vergelijkbare werkzaamheid (zowel geregistreerde producten als klinische trials) beschikbaar voor zijn,
- Het product wordt op recept op maat gemaakt voor een individuele patiënt.
- Het product berokkent geen schade aan de patiënt. De fabrikant/bereider van de ATMP moet beschikken over een systeem van geneesmiddelbewaking (farmacovigilantie) en traceerbaarheid. Bijwerkingen en ongewenste voorvallen moeten direct (binnen 48 uur) bij de IGJ worden gerapporteerd. Tevens moet de aanvrager jaarlijks en na beëindiging van de behandeling een rapportage van bijwerkingen en ongewenste voorvallen bij de IGJ indienen.
- Het product wordt op niet-routinematige basis voor een behandeling ingezet.
- Het product voldoet aan specifieke kwaliteitsnormen. De bereiding moet plaatsvinden volgens de principes van Good Manufacturing Practices zoals beschreven in de GMP voor ATMP (Eurdralex, vol. 4, deel IV) in de apotheek van een ziekenhuis of bij een farmaceutisch bedrijf.
- Het product wordt zowel geproduceerd als toegediend in Nederland in een ziekenhuis.
- Het gebruik van het product vindt plaats onder de exclusieve professionele verantwoordelijkheid van een arts. Aan de fabrikant of de Raad van Bestuur van het ziekenhuis dat toestemming heeft verkregen voor productie, afleveren en gebruik van een ATMP in het kader van de HE moet een artsenverklaring voor een ATMP HE worden overlegd.

Het is belangrijk om op te merken dat, in het kader van de beoordeling van een aanvraag voor toestemming voor bereiding en gebruik van een ATMP op grond van de HE geen beoordeling plaatsvindt van klinische effectiviteit. Er wordt wel gekeken naar de klinische ervaring en er moet informatie worden verstrekt over het productdossier. Wanneer toestemming voor een ATMP op grond van de HE wordt gegeven, is deze toestemming in de regel geldig voor 1 jaar en kunnen maximaal 10 patiënten op basis van deze uitzondering behandeld worden. Het is mogelijk verlenging van de behandel periode of een verhoging van het aantal behandelde patiënten aan te vragen. Richtlijnen voor het maximale aantal verlengingen of uitbreidingen ontbreken momenteel.

Tijdens de expertmeeting werd gedeeld dat in Nederland in de periode van 2010 tot met 2019, 18 aanvragen voor een HE zijn ingediend door 9 verschillende aanvragers. Hierbij was één enkele aanvraag afkomstig van de industrie. Van de 18 aanvragen heeft de IGJ er 15 positief beoordeeld en 2 afgewezen. Eén aanvraag was ingetrokken door de aanvrager. Daarnaast zijn 18 aanvragen ingediend voor verlenging van de behandelperiode van bestaande ATMP's voor 6 verschillende producten. Hiervan hebben 17 producten een positief antwoord ontvangen en is de toestemming voor enkele producten meerdere keren verlengd. Het is een uitdaging voor de IGJ om een goede beoordeling te maken van de veiligheid aangezien deze behandelingen worden ingezet als laatste redmiddel bij een kleine groep patiënten lijdend aan aandoeningen met een hoge morbiditeit en slechte prognose. Uit deze aantallen blijkt dat in Nederland een behoefte bestaat voor de HE-procedure om patiënten een potentieel bevorderlijke behandeling te kunnen bieden in een situatie van onvervulde medische behoefte.

Wanneer het beoogde gebruik van de HE op Europees niveau met elkaar vergeleken wordt, kan geconcludeerd worden dat het gebruik van de HE in Nederland in lijn is met de oorspronkelijke doelstelling van de HE (The European Parliament and the Council of the European Union, 2007). In Nederland is namelijk de toestemming voor HE gericht op het verschaffen van toegang voor patiënten in een uitzonderingssituatie gebaseerd op bewijs van een voorlopige baten/risico analyse waarin veiligheid voorop staat en *unmet medical need* een sterke rol speelt. Duitsland en Spanje wijken hiervan af en zetten de HE-licentie breder in, en kan de HE gebruikt worden voor data verzameling als een eerste stap richting het verkrijgen van een Europese handelsvergunning via centrale registratie. Deze verschillen in HE-interpretatie tussen de Europese landen gaan gepaard met een sterke variatie in de schaal van productie. In Nederland worden ATMPs kleinschalig geproduceerd in tegenstelling tot bijvoorbeeld Duitsland waar op relatief grote schaal ATMPs onder HE-licenties worden geproduceerd door private partijen. Sommige landen kiezen ervoor om de HE alleen toegankelijk te maken voor publieke partijen of ziekenhuizen, zoals in Spanje en Italië. Dit is een manier om het risico op oneerlijke concurrentie tussen private partijen uit verschillende EU-landen te verminderen.

ATMP REGULATORY ROADMAP

Centralised authorisation in Europe

Regulatory authority:

- Committee for Advanced Therapies (CAT) of the EMA

Main applicant:

- Pharmaceutical companies

Regulatory rational:

- Centralised marketing authorisation is required to ensure the quality, safety, and efficacy of ATMPs placed on the market in the EU. The evaluation of ATMPs often requires very specific expertise, which goes beyond the traditional pharmaceutical field. For this reason, the CAT is responsible for preparing a draft opinion on the quality, safety and efficacy of each ATMP for final approval by the CMPH.

Review procedure:

- Duration of 277 days (accelerated assessment of 217 days)
- Scientific advice provided by CAT recommended

Review requirements:

- ATMP classification according Article 17 of Regulation (EC) No 1394/2007
- Clinical efficacy
- Clinical safety
- Production quality
- Compliance with Good Clinical Practice, Good Laboratory Practice, and Good Manufacturing practice
- Pharmacovigilance and risk minimization plan
- ATMP has a favourable clinical effect over authorized treatments or clinical trials.

Regulatory outcome:

- ATMP production and administration is authorised in all European member states without limitations in the number of treated patients or duration of treatment.

Opportunities

- Authorised ATMPs can be administrated to a large, international patient population
- Commercially attractive
- Transparency of authorised ATMPs

Limitations

- Duration of review process
- High review requirements

Hospital exemption in the Netherlands

Regulatory authority:

- Health and Youth Care Inspectorate (IGJ)

Main applicant:

- Academic organisations

Regulatory rational:

- In exceptional situations, the HE-clause permits European member states to use specific ATMPs in their territories without the need for centralised marketing authorisation in order to facilitate treatment with a potentially beneficial product for a limited group of patients in unmet medical need.

Review procedure:

- Duration of 6 weeks
- Scientific advice provided by IGJ recommended

Review requirements:

- ATMP classification according Article 17 of Regulation (EC) No 1394/2007
- Clinical safety
- Production quality
- No authorized treatment or clinical trial is available.
- The administration of the ATMP takes place in a hospital setting on a non-routine basis for an individual patient.
- The administration as well as the stages of production which determine the classification as an ATMP all take place in the Netherlands
- *Not reviewed for clinical efficacy*

Regulatory outcome:

- Production and administration in a hospital setting is authorised, within the Netherlands, for a limited number of 10 patients with a maximum period for 1 year. Extension of the treatment duration and expansion of the number of treated patients can be requested.

Opportunities

- Innovative ATMPs without proven clinical efficacy can be used to provide a potentially beneficial treatment
- Relatively low review requirements

Limitations

- Licensed ATMPs can be administrated to a limited patient population for one year
- Commercially unattractive
- Lack of transparency of licensed ATMPs

Figuur 2: Samenvattend overzicht van de centrale procedure en de hospital exemption die gevolgd kunnen worden om patiënten van ATMP-behandelingen te voorzien.

3. KAN DE HOSPITAL EXEMPTION ALS GROEITRAJECT RICHTING CENTRALE REGISTRATIE WORDEN INGEZET?

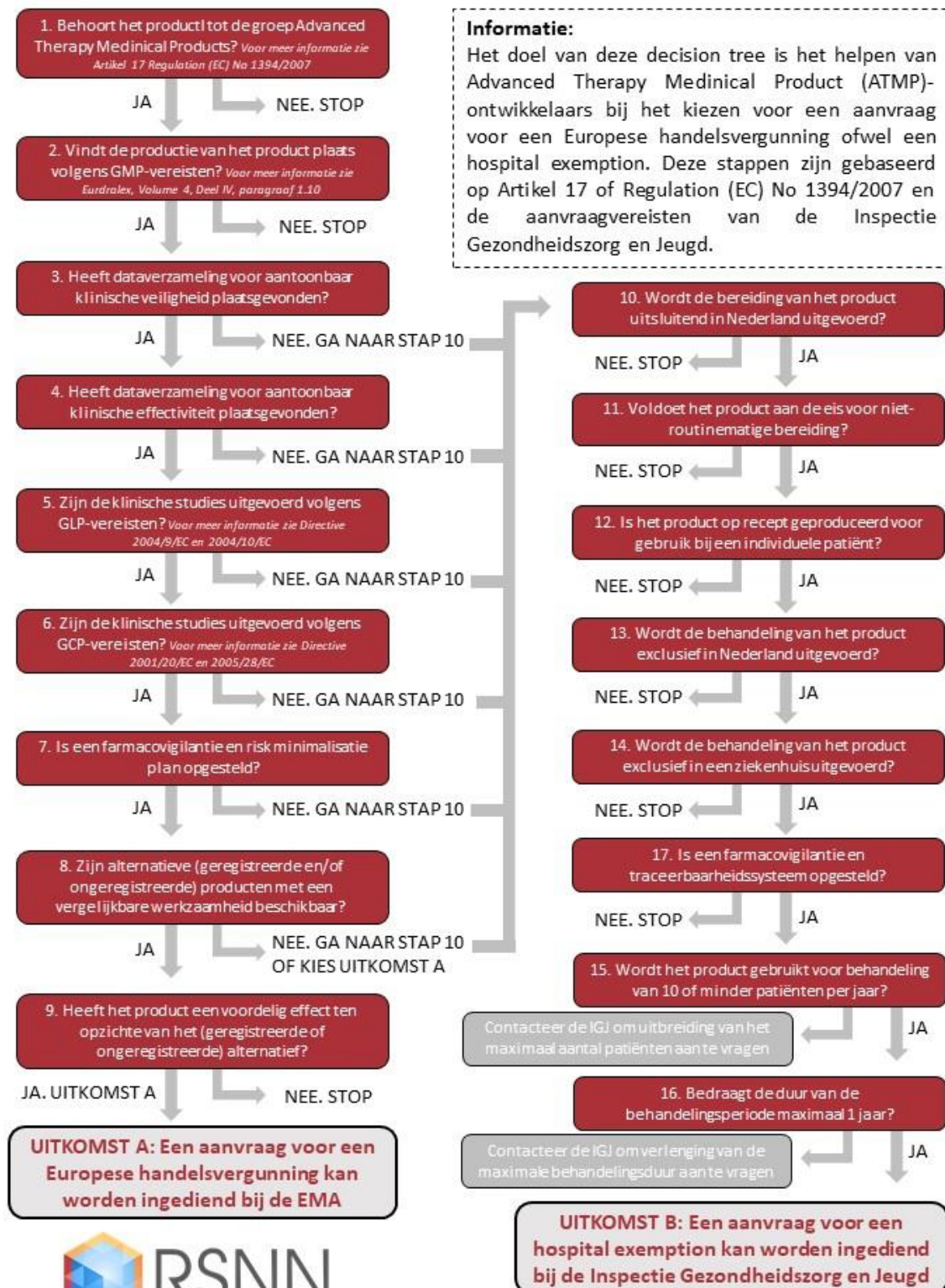
Wanneer beide regulatoire procedures naast elkaar gezet worden (zie figuur 2) kan geobserveerd worden dat het gebruik van een ATMP-behandeling op grond van HE-toestemming en het verkrijgen van een Europese handelsvergunning in Nederland elkaar niet in de weg staan. Integendeel, de HE-procedure kan instrumenteel zijn in een vroege fase om geneesmiddelontwikkeling mogelijk te maken en patiënten eerder toegang te verlenen tot behandelingen, buiten de context van een klinische studie. De HE-procedure in Nederland maakt behandeling met innovatieve, academische ATMP's mogelijk en biedt perspectief aan een uitzonderingsgroep van patiënten waar geen alternatieve behandelmethoden beschikbaar zijn. Voor het verkrijgen van een Europese handelsvergunning via de centrale-procedure worden hogere eisen gesteld in verband met de effectiviteit en veiligheid voor een bredere (Europese) populatie. Om ATMP-ontwikkelaars te helpen bij het kiezen voor een aanvraag voor een Europese handelsvergunning ofwel een HE-licentie is een 'ATMP decision tree' opgesteld (zie figuur 3). In andere Europese lidstaten, zoals Duitsland en Spanje, wordt de HE-procedure tevens ingezet als groeitraject om academische ATMP's een stap dichterbij een aanvraag voor een centrale handelsvergunning te brengen. Zou het wenselijk en mogelijk zijn om de HE-procedure in Nederland op een vergelijkbare manier in te zetten?

De aanwezige experts waren gelijkgestemd over het feit dat de HE-licentie in Nederland in de eerste plaats bedoeld is om patiënten met onvervulde medische behoeften een potentiële behandeling te kunnen bieden. Tegelijkertijd wordt erkend dat het ontwikkelingspotentiaal van ATMP's onder de huidige regelgeving niet optimaal benut wordt en zodoende een internationale patiëntenpopulatie toegang tot veelbelovende ATMP's ontzegd wordt.

Onderzoeksvragen:

- Kan de HE in Nederland, bedoeld als uitzonderingsbehandeling van patiënten met een onvervulde medische behoefte, ook ingezet worden als groeitraject voor de ontwikkeling van veelbelovende ATMP's richting een Europese handelsvergunning?
- Wanneer de HE tevens wordt ingezet als groeitraject, hoe kan de wet- en regelgeving in Nederland zo aangepast worden dat academische ATMP-behandeling onder een HE-licentie complementair is aan het aanvragen van een Europese handelsvergunning via de centrale autorisatie-procedure?
- Welke eisen worden in dit kader gesteld aan het wetenschappelijk bewijs voor het kunnen verkrijgen voor een handelsvergunning (en uiteindelijk ook vergoeding van de ATMP ten laste van de zorgverzekering)?

ATMP Decision Tree



Figuur 3: ATMP Decision tree.

4. VERBETERDE TRANSPARANTIE STIMULEERT INTRADISCIPLINAIRE SAMENWERKING

Binnen Europa zijn de mogelijkheden beperkt voor het evalueren van de ATMP-behandelingen op grond van een HE-toestemming en de bijbehorende motieven. Dit gebrek aan transparantie vermindert het inzicht in ATMP-ontwikkeling onder de HE en compliceert het identificeren van eventuele knelpunten waarom veelbelovende ATMP's zich niet vertalen naar een handelsvergunning. Wordt deze discontinuïteit veroorzaakt door het ontbreken van de benodigde kennis, een (commerciële) ontwikkelingsprikkel, of de eisen die in de wet- en regelgeving worden gesteld aan de veiligheid, werkzaamheid en effectiviteit van ATMPs met een handelsvergunning? Is er sprake van een kennisachterstand? Welke gevolgen zal een aanpassing van de regulatoire eisen hebben voor de vergoeding van ATMPs? De essentiële kennis, expertise en patiëntengroepen voor ATMP-behandeling onder HE-toestemming bevinden zich momenteel voornamelijk in de academische centra, de IGJ en het CBG. De aanwezigen tijdens de expertmeeting vinden het fundamenteel dat deze expertise breed gedeeld wordt om de kans te bieden aan andere stakeholders het ontwikkelingstraject verder te brengen. Transparantie van deze informatie is cruciaal o.a. om publiek-private partnerschappen te stimuleren om zodoende succesvolle ATMPs over te hevelen naar de industrie. Industrie en regulator kunnen bijvoorbeeld ondersteuning bieden aan academische ATMP-ontwikkelaars ten aanzien van de commercialisatie strategie en de klinische vereisten die noodzakelijk zijn om ATMP's van een uitzonderingssituatie succesvol naar de centrale EMA-procedure te brengen en een Europese handelsvergunning te krijgen.

De voorgestelde strategie van vroegtijdige, interdisciplinaire samenwerking voorafgaand aan een handelsvergunningentraject is niet uniek voor deze specifieke groep therapieën. Regulators hebben verschillende regulatoire procedures geïmplementeerd om nieuwe therapieën in ziektegebieden met hoge medische noodzaak tijdig aan patiënten te bieden. Alvorens het verkrijgen van een Europese handelsvergunning worden patiënten behandeld met verschillende soorten niet-geregistreerde medicijnen of onder off-label gebruik, rolling reviews of via *adaptive pathways*. Al deze voorbeelden zijn erop gericht om de connectie tussen academie, farmaceutische bedrijven en regulator vroegtijdig te waarborgen.

Onderzoeksvragen:

- Op welke punten verschillen de regulatoire eisen voor ATMPs met (Europese) een handelsvergunning van de regulatoire eisen voor ATMP's met toestemming op grond van de HE?
- Welke informatie is (in Nederland) beschikbaar over ATMP's op grond van de HE? Worden toestemmingen voor ATMP's op grond van de HE gepubliceerd? Zo nee, waarom niet?
- Hoe kan de beschikbare informatie over ATMP-behandelingen onder HE vroegtijdig (inter)nationaal beschikbaar worden gesteld ter bevordering van interdisciplinaire samenwerking?
- Hoe kan ook na het verkrijgen van een handelsvergunning daadwerkelijke market access worden bewerkstelligd? Sluiten de regulatoire eisen die in het kader van het verkrijgen van een Europese handelsvergunning worden gesteld aan bij de eisen die betalende (als overheden, zorgverzekeraars) stellen in het kader van de vergoeding ten laste van de zorgverzekering?
- Hoe kan deze informatie publiek-private samenwerkingen en complementair gebruik van de HE en centrale registratie bevorderen?

5. REGULATOIRE KLOOF TUSSEN HOSPITAL EXEMPTION EN CENTRALE HANDELSVERGUNNING

Een belemmerende factor in het ontwikkelingstraject van ATMPs zijn de significante verschillen in beoordelingsvereisten tussen de HE- en centrale autorisatie-procedure. In tegenstelling tot de centrale registratie-procedure wordt een aanvraag voor een HE niet beoordeeld op aantoonbare klinische effectiviteit. Het is de taak van de IGJ om de veiligheid van de patiënt en de productiekwaliteit te waarborgen. Voor het verkrijgen van een Europese handelsvergunning daarentegen wordt naast het waarborgen van de veiligheid en productiekwaliteit ook een sterke nadruk gelegd op de beoordeling van de klinische effectiviteit van het ATMP. Dit gegeven roept de vraag op of de HE-procedure eventueel geschikt is om in een vroeg stadium gegevens over de klinische effectiviteit van ATMP-behandelingen te verzamelen. Is het mogelijk om eisen te hanteren tijdens deze 'early stage' dataverzameling zodat de gegevens over klinische effectiviteit mogelijk van toepassing kunnen zijn tijdens een volgende beoordeling voor centrale autorisatie?

Voor de aspecten die bij beide procedures beoordeeld worden, namelijk veiligheid en productiekwaliteit, liggen de vereisten voor het verkrijgen van een HE aanmerkelijk lager dan de standaarden voor een Europese handelsvergunning. Voor academische ATMP-ontwikkelaars zijn deze hoge standaarden binnen de centrale markt autorisatie soms moeilijk om aan te voldoen. Wanneer de veiligheids- en productiekwaliteitsstandaarden gehanteerd door IGJ bij het beoordelen van een HE-aanvraag naar een vergelijkbaar niveau getild worden als de standaarden gehanteerd door de CAT (EMA) kan het gat tussen uitzonderingsbehandeling en centrale autorisatie verkleind worden. Ondanks de kleine aantallen patiënten en beperkte batch groottes kunnen de mogelijkheden onder de HE-toestemming benut worden om academische ATMP-behandelingen naar een hoger niveau te tillen. Momenteel ontwikkelen de verschillende academische centra in Nederland ieder hun eigen product met unieke eigenschappen. Ondanks dat deze groep ATMP-geneesmiddelen bestaat uit een divers spectrum van therapieën, bestaat er een significante overlap in specifieke onderdelen van het ontwerp van bepaalde subcategorieën ATMP's. Het bundelen van de krachten van de verschillende academische centra in Nederland kan de mogelijkheid bieden om, in samenwerking met de IGJ en het College ter Beoordeling Geneesmiddelen (CBG), te komen tot nationaal geaccepteerde en beschikbare ontwerpen van (onderdelen van) ATMP's. Bijvoorbeeld het ontwikkelen van een recombinant adeno-geassocieerde vector die door het CBG beoordeeld is als veilig en kwalitatief hoogwaardig, brengt de Nederlandse academische ontwikkeling van gentherapieën een stap verder. Voor het implementeren van een landelijk geharmoniseerde academische productie van (delen van) ATMP's, onder de beoordeling van IGJ en CBG, benodigd de ATMP-geneesmiddelen groep verdere specificatie naar subcategorieën.

Onderzoeksvragen:

- Hoe kunnen de kwaliteitseisen met betrekking tot veiligheid, productie en effectiviteit van ATMP-behandelingen onder de HE naar een hoger niveau gebracht worden om het gat t.o.v. de standaarden die van toepassing zijn tijdens de beoordeling voor centrale registratie te verkleinen? Zo ja, kan dit gebeuren zonder de toegankelijkheid voor patiënten negatief te beïnvloeden?

- Kunnen regulators (bijv. IGJ of CBG) productieontwerpen van specifieke ATMP's of onderdelen van ATMP's op nationaal niveau goedkeuren onder een HE-licentie om toekomstige nieuwe ATMP-behandelingen voor nieuwe indicaties efficiënter te beoordelen?

VERVOLG ATMP-EXPERTMEETING

Concluderend, tijdens deze expertmeeting is een duidelijk overzicht geschetst van de bestaande regulatoire routes en de bijbehorende vereisten om patiënten ATMP-behandelingen te kunnen bieden. Gezien de relatief recente ontwikkeling van ATMP's als groep geneesmiddelen is het regulatoire kader voor het beoordelen van een effectieve en veilige toepassing in de kliniek nog in ontwikkeling. Om te garanderen dat de huidige regulatoire procedures efficiënte regulering toestaan voor toekomstige ATMP-behandelingen, moet nu gestreefd worden naar een adaptief regulatorisch systeem. Hoe kunnen ontwikkelaars ondersteund worden om ATMP-behandelingen gericht op een uitzonderingsgroep patiënten verder te ontwikkelen naar een marktaanvraag voor een Europese handelsvergunning? De onderzoeksvragen geïdentificeerd tijdens deze eerste verkennende ATMP-expertmeeting zullen verder besproken worden in een vervolg ATMP-expertmeeting.