

De nieuwe Verordening Geneesmiddelen voor Geavanceerde Therapie

Enige beschouwingen bij de nieuwste loot aan de stam van de EU-wetgeving over medische producten

mr. E.R. Vollebregt¹ en mr. drs. J.A. Lisman²

Trefwoorden: Verordening 726/2004, geneesmiddelen voor geavanceerde therapie, genterapie, celtherapie, weefselmanipulatie, ATP, TEP, medische hulpmiddelen.

Op 31 mei 2007 werd de Verordening geneesmiddelen voor geavanceerde therapie goedgekeurd door de Raad. Op 30 oktober 2007 heeft de Europese Commissie de tekst in alle Gemeenschapstalen gepubliceerd.³ De verordening zal naar verwachting rond het einde van het jaar in het publicatieblad verschijnen en dan twintig dagen later in werking treden.

Deze verordening regelt de toelating, productie en het gebruik van producten die gebruikt worden bij de zogenaamde geavanceerde therapieën, waaronder wordt verstaan: genterapie, somatische celtherapie en weefselmanipulatie.

1. Inleiding

Wetenschappelijke vooruitgang op het gebied van de biologie, de biotechnologie en de geneeskunde heeft geleid tot veelbelovende therapieën op basis van gen- en celtechnieken. Naast deze twee technieken heeft zich de manipulatie van menselijke weefsels als nieuw gebied van de biotechnologie aangediend. Verschillende aspecten van de geneeskunde, cellulaire en moleculaire biologie, materiaalwetenschap

en -engineering komen bij deze technieken samen. Daarnaast hebben deze nieuwe therapieën gemeen dat de erbij gebruikte producten niet zonder meer gereguleerd kunnen worden met de wetgeving die voor medische producten voorhanden is.

Genterapie, somatische celtherapie en weefselmanipulatie zijn samen door de Europese Commissie onder de term geavanceerde therapieën gebracht in het voorstel voor een verordening over geavanceerde producten. In het kader bij dit artikel worden deze begrippen verklaard.

De Commissie verwachtte dat geavanceerde therapieën van grote invloed zullen zijn op de volksgezondheid, omdat zij de medische praktijk ingrijpend kunnen wijzigen. De bestaande wetgeving was echter niet op dit soort therapieën toegesneden. In de EU worden geneesmiddelen voor genterapie en somatische celtherapie als geneesmiddelen aangemerkt, waarbij de normale toelatingsprocedures op een aangepaste wijze toegepast dienen te worden, maar weefselmanipulatieproducten vallen momenteel nog buiten het communautaire

1 Erik Vollebregt is advocaat bij Greenberg Traurig, John Lisman is advocaat bij NautaDutilh.

2 De auteurs zijn veel dank verschuldigd aan studentstagiaire Marlies Wiegierinck voor haar voorberei-

dende werkzaamheden voor dit artikel.

3 Zie: http://www.consilium.europa.eu/cms3_applications/applications/openDebates/openDebates-PREVIEW.ASP?id=401&lang=en&cmsID=1105.

Wat is genterapie?

Genterapie is het inbrengen van genetisch materiaal in (menselijke) cellen in het kader van een geneeskundige behandeling. Bij erfelijke aandoeningen hoopt men dat dit genetisch materiaal kan dienen om een ziekte die ontstaat door een niet goed functionerend gen te genezen door een “gezond” gen toe te voegen. Een voorbeeld van de toepassing van genterapie is de behandeling van taaislijmziekte. Deze ziekte, ook wel “cystic fibrosis” genoemd, wordt veroorzaakt door een mutatie van een gen (CFTR). Men hoopt door middel van genterapie het juiste gen in de longen van de patiënt tot expressie te laten komen, zodat deze normaal gaan functioneren. Ook kan genterapie in de toekomst misschien gebruikt worden om extra genen toe te voegen die kunnen bijdragen aan de genezing van complexe aandoeningen zoals hart- en vaatziekten. Hoewel de verwachtingen al decennialang hooggespannen zijn, is nog geen enkele vorm van genterapie op dit moment (2007) routinematig beschikbaar.

Wat is (somatische) celtherapie?

Celtherapie is het inbrengen van cellen in een weefsel in het kader van een geneeskundige behandeling. Deze cellen dienen de functie van ontbrekende of niet-functionerende cel-

len van de patiënt over te nemen, zodat de symptomen van de ziekte niet langer optreden. Er zijn veel potentiële toepassingen van celtherapie. Gedacht wordt aan het gebruik van stamcellen, afkomstig van de patiënt zelf of van een donor, de toediening van gemo-dificeerde menselijke of dierlijke cellen, die dan een bepaalde functie in het lichaam gaan vervullen. Een theoretische toepassing is het implanteren van cellen die in staat zijn insuline te produceren in een diabetespatiënt.

Wat is “Tissue engineering” of weefsel-manipulatie?

Onder tissue engineering wordt verstaan het gebruiken van cellen of weefsels van dierlijke of menselijke (van de patiënt zelf of van een donor) oorsprong in het lichaam van de patiënt. De techniek van tissue engineering kent vele, veelal nog theoretische, toepassingen. Het kweken van kraakbeen om kniegewrichten te herstellen is reeds met succes toegepast. Ook de implementatie van een kunstmatige blaas is al toegepast in een experimentele setting. De aandacht gaat verder ook uit naar het creëren van een kunstmatige lever, geproduceerd uit gemanipuleerde hepatocyten, of een kunstmatige alveesklier, uit cellen uit de Eilandjes van Langerhans, die in staat is om insuline te produceren.

kader. Dit laatste was voor de Europese Commissie aanleiding om een voorstel voor een verordening over weefselmanipulatieproducten (meestal aangeduid met de term TEP's⁴) voor consultatie te publiceren.⁵ Ook een tweede consultatie ging nog uit van een nieuw separaat systeem voor TEP's.⁶ Uiteindelijk werd door de Commissie gekozen voor wetgeving die niet al-

leen betrekking heeft op TEP's, maar daarnaast ook op producten voor somatische celtherapie en genterapie. Dit had tot gevolg dat de regels voor somatische celtherapie en genterapie inhoudelijk niet veranderden, maar voor TEP's een nieuw regelgevend kader geschapen zou worden dat dan ook op producten voor cel- en genterapie van toepassing zou zijn.

4 Tissue Engineered Products.

5 Consultation document, juni 2002: “Need for a legislative framework for human tissue engineering and tissue-engineered products”. Alle documenten die voorafgegaan zijn aan de huidige teksten zijn

te raadplegen op: <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/advtherapies/index.htm>.

6 6 april 2004, Proposal for a harmonised regulatory framework on human Tissue Engineered Products: DG Enterprise Consultation Paper. Zie noot 3.

De Commissie stelde een ontwerp vast voor een verordening van het Europees Parlement en de Raad betreffende geneesmiddelen voor geavanceerde therapie en tot wijziging van Richtlijn 2001/83/EG en Verordening (EG) nr. 726/2004.⁷ Het voorstel dat op 16 november 2005 naar het Europees Parlement en de Raad is verstuurd, werd – onverwacht snel, al in de eerste lezing – aangenomen op 31 mei 2007. Producten voor geavanceerde therapie worden vaak aangeduid met de Engelse afkorting ATP.

Dit artikel bespreekt de tekst van de verordening, de bestaande onduidelijkheden en discussiepunten die bij de behandeling aan de orde kwamen en ten aanzien van de vastgestelde tekst.

2. Bestaande regelgeving

Gebrek aan Europese coördinatie met betrekking tot therapeutisch gebruik van menselijk weefsel en celtherapie heeft geleid tot een heterogene en niet-transparante aanpak door verschillende lidstaten. Tot 1999 varieerde de nationale regelgeving voor menselijk weefsel en celproducten van een farmaceutische benade-

ring, een medische-hulpmiddelenbenadering, een transplantatie-achtige benadering tot de afwezigheid van regels.⁸ Eén van de redenen voor deze verschillen was de reikwijdtebepaling in de Richtlijn Medische Hulpmiddelen, die producten van menselijke of dierlijke oorsprong uitsloot.⁹ Daarnaast zijn menselijke weefsels natuurlijk specifieke producten, doordat ze afkomstig zijn van donoren. Handel in cellen en weefsels wordt over het algemeen gezien als een activiteit waar specifieke ethische beginselen op van toepassing zijn.

Met betrekking tot celtherapie en genterapie was sinds 1999 wel enige regulatoire ontwikkeling te constateren. Het wetenschappelijke comité CPMP¹⁰ van het Europese geneesmiddelenagentschap EMEA¹¹ nam eind jaren '90 een aantal documenten aan. Deze bevatten richtsnoeren¹² over geneesmiddelen voor somatische celtherapie en voor genterapie, waaronder de Note for Guidance on the Quality, Preclinical and Clinical Aspects of Gene Transfer Medicinal Products¹³ en Points to Consider on the Manufacture and Quality Control of Human Somatic cell Therapy Products.^{14 15}

In 2003 heeft de Europese Commissie Bijlage I

7 Voorstel voor een verordening 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. Toelichting p. 2.

8 D. van Passel, G. Michaux, "Advanced Therapies in the EU", *RAJ Devices*, mei/juni 2006, p. 135.

9 Richtlijn 92/43/EEG, artikel 1, vijfde lid, onderdelen f en g sluit cellen en weefsels van menselijke en dierlijke oorsprong uit van de werking van de richtlijn. De achtergrond hiervan was dat ten tijde van de vaststelling van deze richtlijn (en overigens ook nog later, bij de behandeling van de Richtlijn 98/79/EG) geen overeenstemming bereikt kon worden over hoe met dergelijke bijzondere producten omgegaan zou moeten worden.

10 Committee on Proprietary Medicinal Products, inmiddels bij gelegenheid van Review 2001 (Ver. (EG) nr. 726/2004) omgedoopt in Committee on Human Medicinal Products (CHMP).

11 Sinds Review 2001: European Medicines Agency, daarvoor European Medicines Evaluation Agency.

12 Richtsnoeren (Eng. Guidelines) zijn niet juridisch bindend. Zowel autoriteiten als aanvragers/houders van een handelsvergunning kunnen afwijken van een richtsnoer. Rechter, zoals het HvJ EG houden vaak wel rekening met richtsnoeren. Daarom worden ze aangeduid met de term "Soft Law".

13 CPMP/BWP/3088/99.

14 CPMP/BWP/41450/98.

15 P. Bogaert, S Heitz, "The proposed new EC Advanced Therapies Regulation", *The Cross-border Life Sciences Handbook* 2005/06, p. 37.

van Richtlijn 2001/83/EG betreffende geneesmiddelen herzien inzake de benodigde informatie voor het dossier voor de vergunning voor het in de handel brengen¹⁶. Daarbij werden in deel IV van de nieuwe Bijlage I bepalingen en definities opgenomen met betrekking tot somatische celtherapieproducten en genterapieproducten.¹⁷

Niet lang daarna werd Richtlijn 2004/23/EG vastgesteld,¹⁸ waarin kwaliteits- en veiligheidsnormen voor menselijke weefsels zijn opgenomen. Het door de producenten langverwachte vrij verkeer van weefselproducten na verkrijging van een handelsvergunning werd in deze richtlijn niet geregeld. De richtlijn gaf slechts veiligheidsnormen die in de lidstaten geïmplementeerd dienden te worden. Alle cellen of weefsels voor geavanceerde therapieën moeten, met betrekking tot het doneren, verkrijgen en testen, voldoen aan deze richtlijn.¹⁹

De regelgeving met betrekking tot somatische celtherapie en genterapie bestaat dus tot het moment dat de nieuwe verordening in werking treedt, uit de Geneesmiddelenrichtlijn 2001/83/EG, met name Bijlage I, Richtlijn 2004/23/EG met betrekking tot kwaliteits- en veiligheidsnormen voor menselijke weefsels en cellen en verschillende richtsnoeren van de CPMP.

Weefselmanipulatieproducten vielen eerder niet direct onder enige Europese regelgeving: de producten zijn niet onder de bestaande definities te brengen. De toepasbaarheid van

Europese regelgeving op weefselmanipulatieproducten wordt veelal bepaald door te kijken naar het voornaamste bedoelde effect en de werkwijze van het product waarmee dat effect wordt bereikt. Beschikt het product over een farmacologische, metabolische of immunologische werkwijze dan worden ze beschouwd als geneesmiddel, terwijl producten met een fysiologische werkwijze als medische hulpmiddelen worden beschouwd.²⁰ Het komt ook voor dat de producten onder een aparte categorie vallen, afhankelijk van de nationale regelgeving.²¹ Sommige producten werken zowel als geneesmiddel, als als medisch hulpmiddel. Deze grensgevallen brengen een hoop onduidelijkheid met zich mee, door het ontbreken van eenduidigheid over welke regels van toepassing zijn op weefselmanipulatie.

Het voornaamste doel van EG-regelgeving op farmaceutisch en medische technologiegebied is, naast de voltooiing van de interne markt, de bescherming van de volksgezondheid. Het gebrek aan regelgeving op het gebied van weefselmanipulatieproducten werd dan ook als ongewenst bestempeld. Na consultatie omtrent de behoefte aan speciale regelgeving op het gebied van weefselmanipulatie en een aantal ontwerpvoorstellen heeft de Commissie op 16 november 2005 het Voorstel voor een verordening betreffende geneesmiddelen voor geavanceerde therapie aangenomen.²² Dit voorstel beoogde de gewenste regelgeving

16 PB L 311 van 28 november 2001, laatstelijk gewijzigd bij gelegenheid van Review 2001 met Richtlijn 2004/27/EG, PB L 136 van 30 april 2004.

17 Richtlijn 2003/63/EG. De rechtsgrondslag voor deze wijziging lijkt zeer twijfelachtig te zijn. Immers, de juridische basis voor deze Commissie-Richtlijn, art. 120 van Richtlijn 2001/83/EG, lijkt niet te duiden op de mogelijkheid om de reikwijdte van de basisrichtlijn via de comitologieprocedure te kunnen wijzigen, laat staan uitbreiden. Inmiddels is een mogelijk juridisch gebrek weggenomen door de wijzigingen in Richtlijn 2001/83/EG door Review 2001.

18 Richtlijn 2004/23/EG van het Europees Parlement en de Raad van 31 maart 2004 tot vaststelling van veiligheidsnormen voor het doneren, verkrijgen, testen, verwerken, bewaren en distribueren van menselijke weefsel en cellen. PB L 102/48 van 7 april 2004.

19 P. Brown, "Human Tissue Regulation" in, *Fundamentals of EU Regulatory Affairs*, RAPS, 2006, p. 117.

20 P. Brown, "Human Tissue Regulation" in, *Fundamentals of EU Regulatory Affairs*, RAPS, 2006, p. 118.

21 D. van Passel, G. Michaux, "Advanced Therapies in the EU", *RAJ Devices*, mei/juni 2006, p. 135.

22 Zie artikel 1 van het voorstel.

te brengen op het gebied van weefselmanipulatie, door het vaststellen van regels voor het verlenen van vergunningen, het toezicht en de geneesmiddelenbewaking met betrekking tot geneesmiddelen voor geavanceerde therapie.²³ Deze versie heeft uiteindelijk de eindstreep gehaald.

3. Doelstellingen van de verordening

Het voorstel ging uit van de veronderstelling dat geavanceerde therapieën een samenhangend geheel vormen en belangrijke wetenschappelijke, economische en regelgevingskenmerken gemeen hebben. Zo berusten geavanceerde therapieën op een complex en sterk innovatief vervaardigingsprocédé waardoor zij een specifieke categorie vormen. Ook zijn voor de beoordeling van geavanceerde therapieën slechts een beperkt aantal wetenschappelijke en regelgevingsdeskundigen beschikbaar. Dit maakt bundeling van die expertise noodzakelijk. De drie categorieën van geavanceerde therapieën hebben gemeenschappelijk dat de traceerbaarheid van de patiënt noodzakelijk is in de risicobeheerstrategie (risk management). Ten slotte worden geneesmiddelen voor geavanceerde therapie over het algemeen ontwikkeld door innoverende, kleine en middelgrote ondernemingen.

Door alle geavanceerde therapieën onder één geïntegreerd kader te laten vallen, zouden de uiteenlopende, nationale benaderingen van de (juridische) indeling en toelating van de producten geharmoniseerd moeten worden. Doelstelling van de verordening is onder andere een hoog niveau van gezondheidsbescherming te waarborgen voor de Europese patiënten die met geneesmiddelen voor geavanceerde

therapie worden behandeld. Ook wordt de markttoegang geharmoniseerd en de werking van de interne markt verbeterd door één kader te creëren dat de toelating, het toezicht en de geneesmiddelenbewaking omvat. Het voorstel had mede tot doel de concurrentiekracht te vergroten van de Europese ondernemingen die op dit gebied actief zijn. Daarnaast dient de verordening algemene rechtszekerheid te bieden met tegelijkertijd voldoende flexibiliteit op technisch niveau zodat gelijke tred kan worden gehouden met de ontwikkeling van de wetenschap en de technologie.²⁴

Tegen deze doelstellingen die door de Europese Commissie naar voren gebracht werden, zijn wel enige bezwaren in te brengen. Met name ten aanzien van de geavanceerde therapieën waarvan de producten als geneesmiddel beschouwd worden onder de vigerende wetgeving – (somatische) celtherapie en genterapie – zou het normale geneesmiddelenkader tegemoetkomen aan alle gesignaleerde doelstellingen. Dan zou slechts de categorie van gemanipuleerde weefsels over blijven: dit is een groep producten die enerzijds tussen de medische hulpmiddelen en de geneesmiddelen in verblijft en anderzijds veelal onder nationale, weliswaar ongeharmoniseerde, nationale wetgeving geregeld is. Zoals Michaux en Van Passel stellen,²⁵ is het effect van de verordening ten aanzien van de cel- genterapieproducten beperkt tot de nieuwe tussenkomst van het Comité Advanced Therapies. Hierop komen we nog terug.

4. Reikwijdte van de verordening

De verordening heeft betrekking op alle geneesmiddelen voor geavanceerde therapie die binnen het algemene toepassingsgebied van

23 COM (2005) 567 definitief.

24 Voorstel voor een verordening 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. Toe-

lichting p. 3 e.v.

25 G. Michaux, D. Van Passel, "Advanced Therapy Products – The Rules are Harmonized in Europe", *RAJ pharma*, augustus 2007, p. 523–530.

de communautaire geneesmiddelenwetgeving vallen. Een kanttekening is dat de verordening alleen van toepassing is op ATP's voor menselijk gebruik. Diergeneeskundige ATP's vallen er niet onder. Het algemene toepassingsgebied omvat geneesmiddelen "bestemd om in de lidstaten in de handel te worden gebracht, die industrieel of door middel van een industrieel procédé worden vervaardigd". Dit betekent dat producten die volgens medisch recept voor een bepaalde patiënt in één en hetzelfde ziekenhuis volledig worden bereid en gebruikt, buiten het kader van de verordening vallen.²⁶ De verordening bevat daartoe een bepaling die de reikwijdte van de Geneesmiddelenrichtlijn wijzigt: aan artikel 3 van Richtlijn 2001/83 wordt een nieuw zevende lid toegevoegd waarin weefsels die uitsluitend voor een bepaalde patiënt in een ziekenhuis worden gemanipuleerd buiten de verplichting om een handelsvergunning te verkrijgen blijven.²⁷ Van Passel en Michaux menen dat, wanneer het industriële karakter het criterium is zoals geïndiceerd wordt door de toelichting op het voorstel, deze bepaling niet nodig is, omdat Richtlijn 2001/83/EG de producten die niet in de handel worden gebracht al uitsluit. Bovendien is volgens Van Passel en Michaux de uitzondering, zoals thans verwoord, zo breed dat het zelfs behandeling

met gebruik van een industriële stap of een gestandaardiseerd proces uitsluit.²⁸ Dit kan verwarring en oneerlijke concurrentie teweegbrengen. Een aantal belangengroeperingen heeft bepleit dat de reikwijdte van de nieuwe regelgeving beperkter had moeten zijn. Sommigen meenden dat producten waarvan de werking niet op farmacologische, metabole of immunologische effecten gebaseerd zijn en die slechts niet-levensvatbare cellen bevatten, onder de medische-hulpmiddelenrichtlijn moeten vallen. Dit punt is overgenomen in de verordening. Deze producten worden namelijk uitgesloten in de definitie van TEP.²⁹ Hierdoor ontstaat een merkwaardige situatie, omdat deze producten voor zover ze gebaseerd zijn op menselijke materialen ook nog uitgesloten worden van de reikwijdte van medischehulpmiddelenwetgeving, zelfs nu deze, parallel aan de totstandkoming van de verordening, gewijzigd is.³⁰ Naar onze mening is hierdoor een nieuw probleem ten aanzien van het voltooiën van een sluitend systeem voor alle medische producten in het leven geroepen.

Ook zijn er zorgen geuit over de aanpak via farmaceutische regelgeving. Deze zou een verstikkende werking hebben op ontwikkelingen bij jonge, innovatieve bedrijven.³¹ Hier wordt gewezen op de verschillen in imago tussen de

26 Voorstel voor een verordening 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. Toelichting p. 8 en Overweging 5.

27 In art. 3 (Richtlijn 2001/83/EG): Deze richtlijn is niet van toepassing op:

wordt het volgende lid toegevoegd:

7. Any advanced therapy medicinal product, as defined in Regulation (...), which is prepared on a non-routine basis according to specific quality standards and used within the same Member State in a hospital under the exclusive professional responsibility of a medical practitioner, in order to comply with an individual medical prescription for a custom-made

product for an individual patient.

28 D. Van Passel, G. Michaux, "Advanced Therapies in the EU", *RAJ Devices*, mei/juni 2006, p. 135.

29 Art. 1 (b) laatste alinea: "Products containing or consisting exclusively of non-viable human or animal cells and/or tissues, which do not contain any viable cells or tissues and which do not act principally by pharmacological, immunological or metabolic action, shall be excluded from this definition."

30 De Review van de medische hulpmiddelenwetgeving heeft zijn neerslag gevonden in Richtlijn 2007/47/EG, PbEG L 247 van 21 september 2007.

31 D. van Passel, G. Michaux, "Advanced Therapies in the EU", *RAJ Devices*, mei/juni 2006, p. 138.

regelgeving voor medische hulpmiddelen en geneesmiddelen en de daardoor ontstane rivaliteit. Het EMEA en de bevoegde autoriteiten hebben weinig vertrouwen in de aangemelde instanties en bevoegde autoriteiten voor medische hulpmiddelen, en anderzijds wordt vanuit de medische-hulpmiddelenindustrie gewezen op de vertraging qua innovatie in de farmaceutische sector en de enorme kosten die gemoeid zijn met de verkrijging van een handelsvergunning voor een nieuw geneesmiddel.

Ook de Europese vereniging voor medische-technologie-industrie Eucomed heeft zijn zorgen geuit over de reikwijdte van het voorstel. Volgens Eucomed moest, om ervoor te zorgen dat de behandeling die een patiënt krijgt inderdaad veilig en van hoge kwaliteit is en werkt zoals bedoeld, ongeacht wie de behandeling “maakt”, de tekst van het voorstel worden aangepast. Volgens Eucomed kunnen ziekenhuizen zo de regels vermijden, terwijl industriële producenten van dezelfde producten zich wel aan de verplichtingen dienen te houden. De verplichtingen uit het voorstel gelden niet voor producten die slechts onderzoeksdoeleinden hebben, of voor uitzonderlijke op ad-hocbasis gemaakt producten. Maar wanneer ziekenhuizen producten routinematig produceren, zouden ook zij moeten voldoen aan de regels.³²

De Europese organisatie voor zeldzame ziekten Eurordis ondersteunt daarentegen de komst van het onderscheid tussen industrieel geproduceerde therapieproducten en individueel geproduceerde producten. Dit erkent namelijk de bijzonderheid van individuele patiënten, wat extra belangrijk is voor mensen met een zeldzame ziekte. Toch vreest Eurordis dat het vaak moeilijk zal zijn om onderscheid te maken tussen de excepties voor producten op ad-hocbasis en geavanceerde-therapieproducten voor

autoloog gebruik die, hoewel patiëntspecifiek per definitie, gemaakt zijn volgens een gestandaardiseerd, industrieel proces.³³

In de uiteindelijke verordening is een tussenmogelijkheid gevonden. Voor de individuele producten geldt dat weliswaar voor deze ziekenhuisproducten geen handelsvergunning verleend hoeft te worden, maar dat wel alle eisen ten aanzien van de bereiding (fabricagevergunning) en de overige specifieke vereisten (traceerbaarheid, geneesmiddelenbewaking en speciale kwaliteitsstandaarden) voor geavanceerde therapieën van overeenkomstige toepassing zijn. Wij zijn van mening dat het terecht is dat een mogelijkheid gevonden is om individuele geneesmiddelen die door middel van geavanceerde therapieën worden gemaakt, buiten de regels van de verordening te houden, om zo te voorkomen dat een uitvoerig en langdurig goedkeuringsproces ten koste gaat van de snelle beschikbaarheid van een dergelijk product en daarmee voor de toepasbaarheid van de nieuwe technologie. De toepasbaarstelling van alle overige eisen, maakt dat de bescherming van de volksgezondheid dan toch nog afdoende gewaarborgd wordt. Wel dient er duidelijkheid te komen over waar de grens tussen individuele toepassing en routinematig product precies ligt. Het gaat hierbij ook om de vraag hoe een wetenschappelijk antwoord gegeven kan worden op de vraag hoe een product dat slechts voor individuele patiënten gemaakt wordt, beoordeeld moet worden.

5. Geneesmiddelen voor geavanceerde therapie

Artikel 2 lid 1 sub a van de verordening bepaalt dat onder “geneesmiddel voor geavanceerde therapie” elk van de daargenoemde geneesmiddelen voor menselijk gebruik verstaan wordt.

32 Memo van Eucomed te raadplegen op <http://www.eucomed.com/Home/Eucomed%20portal/newsroom/memos/atp/atp.aspx>.

33 Contribution tot the consultation paper van Eurordis, te raadplegen op <http://www.eurordis.org/IMG/pdf/eurordis-advanced-therapies-june06.pdf>.

Dit zijn de geneesmiddelen voor genterapie en somatische celtherapie als gedefinieerd in Bijlage I, deel IV van Richtlijn 2001/83 betreffende geneesmiddelen en een weefselmanipulatieproduct als gedefinieerd in artikel 2 lid 1 sub b. Artikel 2 lid 1 Sub b definieert een “weefselmanipulatieproduct” als een product dat geheel of gedeeltelijk uit gemanipuleerde cellen of weefsels bestaat en dat wordt aangediend als hebbende eigenschappen om menselijk weefsel te regenereren, te herstellen of te vervangen of daarvoor bij de mens wordt gebruikt dan wel aan de mens wordt toegediend; waarbij de cellen of weefsel van menselijke of dierlijke oorsprong kunnen zijn of cellen van deze oorsprong kunnen bevatten. Ze kunnen levensvatbaar of niet-levensvatbaar zijn. Een weefselmanipulatieproduct kan ook aanvullende stoffen bevatten. Dit biedt vele mogelijkheden. Toch wordt volgens artikel 2 lid 1 sub c een product pas als weefselmanipulatieproduct beschouwd indien het aan ten minste een van de volgende punten voldoet. Het moet gaan om een weefsel- of celproduct dat een “wezenlijke manipulatie” is of het moet gaan om een product waarbij de cellen of het weefsel bestemd zijn een andere functie te vervullen in de ontvanger dan die in het lichaam van de donor vervuld werd.

Een wezenlijke manipulatie houdt volgens sub 1 van Bijlage I een bepaalde wijziging van functies en eigenschappen in en zij geeft in een lijst weer welke manipulaties in ieder geval niet als wezenlijke manipulaties worden beschouwd. Ondanks de weergave van een lijst van manipulaties die geen wezenlijke verandering teweegbrengen blijft “wezenlijk” een lastig begrip, zeker met de snel voortschrijdende techniek. Nadere uitleg van het begrip is van belang omdat het bepalend is voor het al dan niet van toepassing zijn van de regels uit het voorstel. Bogaert en Heitz delen deze mening. Ook zij

achten de definitie problematisch wegens de limitering middels “wezenlijke manipulatie” maar ook omdat het niet specifieke celproliferatie omvat.³⁴

Artikel 2 lid 1 sub d verstaat onder gecombineerd geneesmiddel voor geavanceerde therapie een geneesmiddel voor geavanceerde therapie dat aan de volgende voorwaarden voldoet: een product dat als integrerend deel van het product een of meer medische hulpmiddelen in de zin van Richtlijn 93/42 betreffende medische hulpmiddelen of een of meer actieve implanteerbare medische hulpmiddelen in de zin van Richtlijn 90/385 betreffende actieve implanteerbare medische hulpmiddelen omvat. Tevens dient het uit cellen of weefsels bestaande gedeelte een werking op het menselijk lichaam te hebben die niet als ondersteuning van de werking van de bedoelde medische hulpmiddelen kan worden beschouwd.

5.1 Demarcatie

In de preambule van de verordening wordt erkend dat geneesmiddelen voor geavanceerde therapie geen medische hulpmiddelen of conventionele geneesmiddelen zijn³⁵. Bovendien zou de verordening het voorstel samenhangen met het communautaire beleid op het gebied van de medische hulpmiddelen³⁶.

De gegeven definitie van een geneesmiddel voor geavanceerde therapie valt uiteen in drie deeldefinities, voor elke afzonderlijke soort therapie één, zoals hiervoor aangegeven. Producten die niet aan deze definitie van een geneesmiddel voor geavanceerde therapie voldoen, vallen niet onder het voorstel, ook als zij geheel of gedeeltelijk uit weefsels of cellen bestaan. Gezien de zeer innovatieve aard van geavanceerde therapieën en de snelle ontwikkeling op dit gebied, kan zelfs met een optimale definitie van

34 P. Bogaert, S. Heitz, “The proposed new EC Advanced Therapies Regulation”, *The Cross-border Life Sciences Handbook* 2005/06, p. 45.

35 Overweging 5.

36 Overweging 4.

een geneesmiddel voor geavanceerde therapie aldus niet geheel worden uitgesloten dat er grijze gebieden ontstaan.³⁷ Hiermee lijkt de Commissie zich al bij voorbaat in te dekken voor het bestaan van deze grijze gebieden en zij heeft als oplossing daarvoor opgenomen in de verordening dat aanvragers de mogelijkheid van een VHB de mogelijkheid hebben om het EMEA te verzoeken om een wetenschappelijke aanbeveling betreffende de indeling van de producten op basis van cellen of weefsels.³⁸ Zo zouden dan vraagstukken in verband met de afbakening van het toepassingsgebied kunnen worden opgelost.

Over geneesmiddelen voor genterapie en somatische therapie is weinig discussie. Zij zijn in de communautaire wetgeving reeds ingedeeld als biologische geneesmiddelen en vallen onder Richtlijn 2001/83 als geneesmiddelen. De technische voorschriften voor het aantonen van de kwaliteit, de veiligheid en de werkzaamheid van deze geneesmiddelen zijn vastgesteld in Bijlage I van die richtlijn. Er bestaan ook gedetailleerde richtsnoeren voor geneesmiddelen voor genterapie en somatische celtherapie.

De volgende redenen worden in de toelichting op het voorstel aangevoerd om weefselmanipulatieproducten eveneens als geneesmiddelen te beschouwen:

- zij worden aangediend als hebbende therapeutische of profylactische eigenschappen met betrekking tot ziekten bij de mens;
- zij worden bij de mens gebruikt of aan de

mens toegediend om fysiologische functies te herstellen, te verbeteren of te wijzigen door een farmacologisch, immunologisch of metabolisch effect te bewerkstelligen;

- zij kunnen, overeenkomstig de jurisprudentie van het Europees Hof van Justitie terzake, wezenlijk inwerken op het eigenlijke functioneren van het organisme.³⁹

Ook het bestaan van gezondheidsrisico's is een van de criteria die het Hof gewoonlijk gebruikt om te beoordelen of een product als geneesmiddel moet worden beschouwd.⁴⁰

In geval van twijfel over de indeling van een product dienen daarom de stringente voorschriften van die wetgeving (geneesmiddelenwetgeving) van toepassing te zijn wanneer het een product betreft dat mogelijk gezondheidsrisico's kan opleveren. Deze hiërarchie ten aanzien van de indeling in producten is bij Review 2001 opgenomen in Richtlijn 2001/83/EG.⁴¹

5.1.1. *Overlap*

De geneesmiddeldefinitie met betrekking tot genterapie en somatische celtherapie doen over het algemeen geen problemen rijzen, schrijft het Europees Economisch en Sociaal Comité (EESC) in haar advies over het voorstel.⁴² De mettertijd opgedane ervaring heeft geleid tot de consensus dat die producten als geneesmiddelen worden beschouwd en onder de Richtlijn 2001/83/EG betreffende geneesmiddelen vallen. Het advies maakt daarentegen

37 Voorstel voor een verordening 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. Toelichting p.7.

38 Artikel 17.

39 Voorstel, Toelichting p. 8, noot 10; zie de zaken C-227/82, Van Bennekom, Jur 1983, p. 3883. C-369/88, Delattre, Jur 1991, p. I-1487. C-60/89, Monteil en Sammani Jur 1991, p. I-1547. C-290/90 Commissie/Bondsrepubliek Duitsland Jur 1992, p. I-3317.

40 Voorstel, Toelichting p. 8, noot 11. Zie Monteil en Sammani ro 29, Delattre, Ro 35. Commissie/Bondsrepubliek Duitsland Ro. 17, geciteerd in de vorige voetnoot.

41 Artikel 2, tweede lid.

42 Advies van het Europees Economisch en Sociaal Comité over het "Voorstel voor een verordening 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", 5 juli 2006. p. 3.

wel enkele opmerkingen over de definitie van een weefselmanipulatieproduct.

Nu een weefselmanipulatieproduct “geheel of gedeeltelijk uit gemanipuleerde cellen of weefsels bestaat” zonder dat daarbij is vermeld dat zij er een integrerend deel van uit maken, vallen ook medische hulpmiddelen die “bijkomend” weefselmanipulatieproducten bevatten onder deze categorie geneesmiddelen. Bepalingen van het toenmalig voorstel voor herziening van de medische-hulpmiddelenrichtlijn zou volgens de EESC geen zin meer hebben. Hierbij ziet de EESC naar ons idee over het hoofd dat in art 2 lid 1 sub d van de verordening is bepaald dat in het geval van een gecombineerd geneesmiddel voor geavanceerde therapie het uit weefsels en cellen bestaande gedeelte niet ondergeschikt aan het hulpmiddel mag zijn. In het geval van ondergeschiktheid van het deel bestaande uit cellen en weefsels vallen de producten buiten de reikwijdte van de verordening. De situatie waar de EESC op doelde, toepasbaarheid van de regels uit het voorstel, zal dus alleen voorkomen indien het andere “deel” geen integrerend deel bestaande uit medische hulpmiddelen in de zin van sub d is.

Waar de juridische scheidslijn getrokken dient te worden met betrekking tot verschillende soorten weefselmanipulatieproducten is een discussiepunt dat niet onder de knie is gekregen door het Comité voor Milieu, Publieke Gezondheid en Voedselveiligheid “ENVI” van het Europese Parlement. Twee argumenten zijn in de discussie van het Parlement naar voren gebracht. Beide zien op een herziening van de medische-hulpmiddelenrichtlijn en het voorstel voor de verordening betreffende geavanceerde therapieën, met betrekking tot producten die grensgevallen zijn voor beide regels. Het eerste argument stelt voor om een demarcatie te maken tussen producten die levensvatbaar

en niet-levensvatbaar zijn, waarbij de niet-levensvatbare onder de medische-hulpmiddelenrichtlijn zouden vallen en levensvatbare onder het voorstel. Het tweede argument is dat de beslissing over onder welke regeling een product zou vallen beheerst zou worden volgens de “principal intended action”.⁴³ Echter, al eerder schreven Bogaert en Heitz dat het onderscheid via de “primary mode of action” moeilijkheden met zich meebrengt in de praktijk omdat van sommige therapieën technische onzekerheid bestaat over hoe zij nu precies werken.⁴⁴ Dit is uiteindelijk toch in de verordening gekomen in de laatste alinea van artikel 2 lid 1 sub d.

Het ENVI-comité heeft duidelijk gemaakt dat het een voorstander is van duidelijke afspraken met betrekking tot welke regels voorgaan volgens de beoordeling van de “principal intended purpose and related relevant mechanism of action of the product”. Echter, zij doelde daarbij op de grens tussen medische hulpmiddelen en geneesmiddelen, cosmetica, persoonlijke beschermingsuitrusting of machinerie. Over de overlap tussen de weefselmanipulatieproducten en medische hulpmiddelen werd niet gediscussieerd. Het Parlement ging richting het standpunt dat alle niet-levensvatbare weefselmanipulatieproducten buiten het voorstel zullen vallen.

Bij het maken van onderscheid tussen al dan niet levensvatbaarheid van de weefsels of cellen dient er rekening mee te worden gehouden dat het onderbrengen van een product bij een andere richtlijn alleen mogelijk is indien het product ook valt onder daarin opgenomen definities. Er vallen nog steeds producten tussen wal en schip, zoals hiervoor gesignaleerd. Een methode ter onderscheiding gebaseerd op de “principal mode of action” blijkt ook geen helderheid te verschaffen voor die gevallen

43 “Euro Parliament’s ENVI borderline definition ignores hTEP/MDD overlap”, *Clinica* 1228, 20 oktober 2006, p. 4.

44 P. Bogaert, S Heitz, “The proposed new EC Advanced Therapies Regulation”, *The Cross-border Life Sciences Handbook* 2005/06, p. 47.

waarvan niet duidelijk is hoe ze nu precies werken of blijkt dat ze onder beide regelingen, medische hulpmiddelen of geneesmiddelen, zijn te plaatsen of van beide iets weg hebben. De geboden oplossing om het EMEA een aanbeveling te vragen met betrekking tot de indeling van de producten op basis van cellen of weefsels, voorziet in een afbakeningsoplossing voor elk product.⁴⁵ Nadeel van deze oplossing lijkt ons dat producenten tot aan de aanbeveling geen zekerheid hebben over onder welke regels en richtsnoeren hun product valt en met betrekking tot snel innoverende producten de patiënt en de markt er baat bij hebben indien een duidelijke grens van tevoren helder is. Overigens kan ook de vraag gesteld worden hoe een dergelijke aanbeveling zich verhoudt tot de door het HvJEG nadrukkelijk aan de (nationale) rechter voorbehouden bevoegdheid om te beslissen over het al dan niet geneesmiddel zijn van een product.

5.1.2. Ondergeschikte rol

Zoals hierboven al is weergegeven volgt uit artikel 2 lid 1 sub d van de verordening dat, om te worden beschouwd als een gecombineerd geneesmiddel voor geavanceerde therapie, het product een of meer medische hulpmiddelen of actieve implanteerbare medische hulpmiddelen als integrerend deel moet omvatten. Tevens dient het deel, bestaande uit cellen of weefsels, niet te werken ter ondersteuning van de hulpmiddelen. Een integrerend deel betekent volgens Van Dale's groot woordenboek een "deel dat wezenlijk tot het geheel behoort".⁴⁶

Wanneer behoort iets wezenlijk tot het geheel? De MEDDEV⁴⁷ op het gebied van de afbakening van medische hulpmiddelen ten opzichte van geneesmiddelen bespreekt het medisch hulpmiddel waarvan een geneesmiddel een integrerend deel is.⁴⁸ Volgens de MEDDEV gaat het erom dat de "action of the medicinal substance is ancillary to that of the device". "Ancillary" betekent onmisbaar voor het kunnen functioneren. Dat past in het criterium dat het deel bestaande uit cellen en weefsels geen rol mag hebben; "(...)die niet kan worden beschouwd als ondersteuning van de werking van de bedoelde hulpmiddelen".⁴⁹

Uit de toelichting bij het voorstel volgt dat wanneer er sprake is van een gecombineerd geneesmiddel voor geavanceerde therapie dit "hulpmiddelengedeelte" aan de essentiële eisen van Richtlijn 93/42/EEG betreffende medische hulpmiddelen of Richtlijn 90/385/EEG betreffende actieve implanteerbare medische hulpmiddelen moet voldoen. Vervolgens wordt het product via het Comité voor Geavanceerde Therapieën ("CAT") van het EMEA beoordeeld op alle aspecten van het product, met inbegrip van de "hulpmiddelenaspecten". Indien het hulpmiddelen gedeelte reeds door een aangemelde instantie is beoordeeld en gecertificeerd, moet het CAT bij de definitieve beoordeling van het betrokken product deze certificering erkennen.⁵⁰ In de praktijk betekent dit volgens Van Passel en Michaux dat de aanvrager van een VHB altijd de optie houdt om het product voor het medische-hulpmiddelendeel te laten toetsen door een toezichthouder of aangemelde instantie. Zij vragen zich af of het niet beter

45 Artikel 18 (1).

46 T. den Boon, D. Geeraerts e.a., *Van Dale, Groot Woordenboek van de Nederlandse taal*, 14e editie, 2005, Van Dale lexicografie B.V., Utrecht.

47 Richtsnoeren van de Commissie voor de toepassing van de Richtlijn Medische Hulpmiddelen, zie http://ec.europa.eu/enterprise/medical_devices/meddev/

[index.htm](#).

48 MEDDEV 2. 1/3 rev 2, onder A.5.

49 Artikel 2 lid 1 sub d, tweede streepje, van het voorstel.

50 Artikel 10 lid 2: "The Agency shall recognise the results of that assessment in its evaluation of the medicinal product concerned."

zou zijn om deze toetsing bij een aangemelde instantie in alle gevallen verplicht te maken vanwege de unieke expertise van deze aangemelde instantie en de onbekendheid met medische hulpmiddelen van het EMEA.⁵¹ Wij onderschrijven deze conclusie. Er is geen enkel mechanisme dat coherentie verzekert tussen de praktijk van het CAT en die van de aangemelde instanties.

Voisin Consulting, een bedrijf dat biomedische, biotechnologische en farmaceutische bedrijven adviseert, schrijft in een artikel in Clinica's newsletter dat uit het voorstel van de verordening voortvloeide dat er onzekerheid bestaat over het lot van medische hulpmiddelen waarin menselijke weefsels of cellen zijn verwerkt die een ondergeschikte rol hebben. Volgens Voisin Consulting vallen deze producten niet onder de reikwijdte van het voorstel en dit brengt de zorg met zich mee dat zij wellicht ongeregeld blijven. Uit een persoonlijke discussie tussen Voisin Consulting en John Brennan, die de leiding heeft over de wijziging van Richtlijn 93/42 betreffende medische hulpmiddelen, volgt dat getracht wordt deze leemte op te vullen middels wijziging van Richtlijn 93/42/EEG, zodat de producten waarvan het deel bestaande uit weefsel en cellen een ondergeschikte rol speelt, onder de medische-hulpmiddelenrichtlijn vallen. Voisin Consulting voorziet dat deze producten dan geëvalueerd worden als conventionele medische hulpmiddelen door de toezichthouder aangemelde instantie. Zij moeten dan de mening vragen van het CAT voor de beoordeling van het menselijke-weefsel- of celledeelte. Het is daarbij nog de vraag wat de omvang van de jurisdictie van die toezichthouder is en zijn invloed op de grotere EMEA-organisatie.⁵² Dupraz Poiseau noemt het feit dat de toezichthouder bij de evaluatie van medische

hulpmiddelen met menselijke weefsels en cellen in een ondergeschikte rol assistentie krijgt van het CAT voor de evaluatie van het weefsel- en celledeelte, een interessante "testcase" en een mogelijkheid voor toenemende communicatie tussen deze verschillende en van oudsher gescheiden organisaties.⁵³ In de uiteindelijke verordening is deze problematiek opgelost door de introductie van een juridische fictie in het voorlopig als 1a genummerde lid van artikel 2: als een product levensvatbare cellen of weefsels bevat, worden de farmacologische, metabole of immunologische werking van deze cellen of weefsels per definitie beschouwd als de "hoofdwering" van het product.

Er kan dus sprake zijn van een ondergeschikte rol ten aanzien van het gedeelte medische hulpmiddelen of ten aanzien van het gedeelte weefselmanipulatieproducten. In het eerste geval valt het product onder de reikwijdte van de verordening maar is er geen sprake van een "gecombineerd geneesmiddel voor geavanceerde therapie". Er is geen sprake van een dergelijk gecombineerd geneesmiddel indien het gedeelte weefselmanipulatieproducten ondergeschikt is. Het product valt dan naar onze mening niet onder het voorstel, in die zin dat het geen geneesmiddel voor geavanceerde therapie is indien de cellen of weefsels niet levensvatbaar zijn. Wel dient het weefselmanipulatieproduct-gedeelte door het CAT te worden geëvalueerd. Ook hierbij dienen demarcatievragen zich aan, waarbij het de vraag is of het gedeelte weefselmanipulatieproduct "ancillary" is of niet. Dat zal afhankelijk zijn van het specifieke product en misschien ook wel in combinatie met het andere medische-hulpmiddelengedeelte, zodat bij het ene geneesmiddel het in afgescheiden vorm gelijke deel wel "ancillary" is en bij het andere geneesmiddel niet. De topexperts sa-

51 D. van Passel, G. Michaux, "Advanced Therapies in the EU", *RAJ Devices*, mei/juni 2006, p. 139.

52 "The pros and cons of the Commission's proposal for Advanced Therapy Products", artikel gepubliceerd in

Clinica's newsletter, 1 okt 2006, p. 2-3.

53 A. Dupraz Poiseau, "How the EU Regulation on Advanced Therapies Will Affect the Medical Device Industry" *RAJ Devices*, jan/feb 2006, p. 2.

mengebracht binnen het CAT zullen daarover het beste een mening kunnen vormen, maar dat brengt wel weer afhankelijkheid van hen met zich mee en onduidelijkheid van toepasselijke regelgeving tijdens de ontwikkeling van het product.

6. Vergunningen

Voordat van menselijke weefsels of cellen een geavanceerd-therapieproduct wordt gemaakt ziet Richtlijn 2004/23 op de donatie, verkrijging en het testen van de cellen en de weefsels⁵⁴. Dupraz Poiseau verwacht dat, ondanks de komst van een verordening op het gebied van de geavanceerde-therapieproducten, er toch nationale discrepanties kunnen ontstaan op het gebied van het doneren, verkrijgen en testen van de cellen en weefsel. Immers de richtlijn kan op diverse manieren worden geïmplementeerd in de nationale bepalingen.⁵⁵ Dat kan naar ons idee weer zorgen voor moeilijkheden bij het uitvoeren van de bepalingen uit de verordening. De zorgen die Voisin Consulting uit over dit onderwerp hebben betrekking op de periode die ligt tussen de inwerkingtreding van Richtlijn 2004/23/EG en de verordening (eind 2007). Zij stellen voor om Richtlijn 2004/23/EG volledig te implementeren, maar vragen zich af of dat het risico met zich meebrengt dat elk bedrijf dat geavanceerde-therapieproducten ontwikkelt zich dan moet vestigen als weefselbank.⁵⁶

6.1 Voorschriften betreffende vergunningen

Technische voorschriften voor conventionele geneesmiddelen zijn niet per se relevant voor geneesmiddelen voor geavanceerde therapie vanwege hun specifieke structurele, functionele en biologische eigenschappen. Voor geneesmiddelen voor genterapie en celtherapie zijn in Bijlage I van Richtlijn 2001/83 en in richtsnoeren van EMEA al voorschriften opgenomen betreffende het soort en de hoeveelheid kwalitatieve, preklinische en klinische gegevens die nodig zijn om de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid van de geneesmiddelen aan te tonen. In het voorstel wordt voor weefselmanipulatieproducten dezelfde aanpak gevolgd. Bijlage I van Richtlijn 2001/83 wordt gewijzigd zodat specifieke voorschriften voor deze producten en de uitwerking daarvan in richtsnoeren kunnen worden opgesteld onder de comitéprocedure waar de verordening in voorziet.⁵⁷ Het succes van de verordening zal voor een belangrijk deel rusten op de kwaliteit van deze nog te schrijven richtsnoeren. Het gebrek aan richtsnoeren zal naar onze mening problemen met zich meebrengen ten aanzien van de overgangstermijn, maar daar zal verderop in dit stuk dieper op in worden gegaan. Eucomed heeft als commentaar hierop geuit dat, hoewel het aanpassen van technische eisen van groot belang is voor het juridische raam-

54 A. Dupraz Poiseau, "How the EU Regulation on Advanced Therapies Will Affect the Medical Device Industry" *RAJ Devices*, Jan/Feb 2006, p. 4.

55 A. Dupraz Poiseau, "How the EU Regulation on Advanced Therapies Will Affect the Medical Device Industry" *RAJ Devices*, jan/feb 2006, p. 2.

56 "The pros and cons of the Commission's proposal for Advanced Therapy Products", artikel gepubliceerd in

Clinica's newsletter, 1 okt 2006, p. 2.

57 Voorstel voor een verordening 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. Toelichting p. 10; overwegingen 13 en 26 van de verordening.

werk op dit gebied, niet kan worden volstaan met het aanpassen van de Richtlijn 2005/28/EG⁵⁸ betreffende good clinical practice zoals wordt geregeld in artikel 4 lid 2 van het voorstel. Dit is verwijderd in de uiteindelijke tekst van de verordening. Ook Richtlijn 2001/20⁵⁹ betreffende Good clinical trials en Richtlijn 2003/94⁶⁰ betreffende good manufacturing practices dienen volgens Eucomed te worden aangepast.⁶¹ Uiteindelijk is in de verordening bepaald dat GCP geldt voor ATP's en dat de strenge regels voor genetische en somatische celtherapie ook gelden voor TEP's.

Van Passel en Michaux schrijven over die richtlijnen dat, hoewel het voorstel de Richtlijn betreffende goede klinische⁶² praktijken aanpast in die zin dat er rekening wordt gehouden met het speciale karakter van ATP's, het feit dat er geen mogelijkheid is om af te wijken van de clinical-trialsrichtlijn het risico met zich meebrengt dat men zich van clinical trials weerhoudt. Het kan volgens van Passel en Michaux ook een stimulans zijn in negatieve zin die leidt tot stimulatie van het gebruik van ziekenhuisbereidingen, die niet goed zijn geregeld onder de verordening.⁶³

6.1.1 Verlening van vergunningen voor het in de handel brengen

Een geneesmiddel mag op de Europese markt worden gebracht wanneer een marktvergunning is verleend door het regelgevende orgaan van een lidstaat voor het eigen land.

Deze zogenaamde VHB kan puur nationaal zijn, of geschieden middels een wederzijdse-erkenningprocedure. Een VHB voor de hele Gemeenschap is ook mogelijk via het EMEA middels de gecentraliseerde procedure. Met betrekking tot medische hulpmiddelen regelen Richtlijn 90/385/EEG betreffende actieve implanteerbare medische hulpmiddelen, Richtlijn 93/42/EEG betreffende medische hulpmiddelen en Richtlijn 98/79/EG betreffende medische hulpmiddelen voor in-vitrodiagnostiek het instellen van een bevoegde autoriteit en een aangemelde instantie in elke lidstaat. De bevoegde autoriteiten vallen veelal onder het ministerie dat verantwoordelijk is voor volksgezondheid. Aangemelde instanties zijn vaak onpartijdige en onafhankelijke derdepartijorganisaties (third-party organisations), speciaal bevoegd om volgens de richtlijnen de conformiteit van medische hulpmiddelen af te nemen.⁶⁴ De Nederlandse rechter gaat er echter van uit dat aangemelde instanties per definitie niet onafhankelijk zijn.⁶⁵

In de toelichting bij het voorstel bracht de Commissie naar voren dat uit de ervaring die is opgedaan op het gebied van de moderne biotechnologie, blijkt dat het zeer belangrijk is om de geneesmiddelen die met behulp van biotechnieken zijn vervaardigd volgens een gecentraliseerde procedure toe te laten⁶⁶. Er is immers veelal beperkte wetenschappelijke expertise voorhanden en door deze expertise uit alle lidstaten te bundelen kan in de hele Europese Unie een hoog niveau van weten-

58 PB L 91/13 van 9 april 2005.

59 PB L 121/34 van 1 mei 2001.

60 PB L 262/22 van 14/ oktober 2003.

61 Memo van Eucomed; <http://www.eucomed.com/Home/Eucomed%20portal/newsroom/memos/atp/atp.aspx>, p. 3.

62 Richtlijn 2005/28 PB L91/13 van 9/4/2005.

63 D. van Passel, G. Michaux, "Advanced Therapies in the EU", *RAJ Devices*, mei/juni 2006, p. 140.

64 A. Fruijtier, "Overview of Authorisation Procedures

for Medicinal Products en Medical Devices" in *Fundamentals of EU Regulatory Affairs*, RAPS 2006, p. 12.

65 Hoge Raad, 22 september 2006, «JGR» 2006/54, GSK/Sara Lee.

66 Voorstel voor een verordening 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. Toelichting p. 9.

schappelijke beoordeling worden gewaarborgd. Dit is zeer belangrijk voor geneesmiddelen voor geavanceerde therapie omdat zij voor die geneesmiddelen vaak zeer innovatieve procédés en technieken toepassen die nog niet algemeen ingang hebben gevonden. Een gecentraliseerde toelatingsprocedure was al verplicht voor geneesmiddelen voor genterapie en somatische celtherapie die met een van de in de bijlage bij Verordening (EG) 726/2004 genoemde biotechnologische procédés zijn ontwikkeld. In het voorstel zal dit worden uitgebreid naar alle geneesmiddelen voor geavanceerde therapie, dus ook voor weefselmanipulatieproducten. Dit moet zorgen voor een goed functioneren van de interne markt op biotechnologisch gebied en ondernemingen in staat stellen te profiteren van de rechtstreekse toegang tot de hele markt van de Gemeenschap. Net als voor alle centraal toegelaten geneesmiddelen wordt de wetenschappelijke beoordeling uitgevoerd door deskundigen uit de lidstaten binnen het door het EMEA gecoördineerde netwerk.⁶⁷ Van Passel en Michaux schrijven dat het zelfs logisch is dat beslissingen over de autorisatie van zulke complexe biologische geneesmiddelen op Gemeenschapsniveau worden genomen.⁶⁸ Desalniettemin raden volgens hen sommige lidstaten en belanghebbenden een nationaal toelatingssysteem aan, waarbij het dan slechts verplicht is de centrale procedure te volgen wanneer men in meer dan één lidstaat de markt wil betreden.⁶⁹ Voisin Consulting is van mening dat er een hoop voordelen zitten aan het voorstel van de Commissie, maar dat het een groot nadeel is dat het autorisatieproces in het voorstel een toetsingsprocedure van 210 dagen inneemt, terwijl

zelfs in het geval van medische hulpmiddelen met een groot risico de toetsingsprocedure bij een aangemelde instantie (notified body) een maximum van 90 dagen kent. Bovendien zijn veel bedrijven die medische hulpmiddelen maken die door de verordening als geneesmiddel voor geavanceerde therapie worden geclassificeerd, niet bekend met deze centrale procedure.⁷⁰

De verordening regelt specifieke aspecten voor medische hulpmiddelen die gebruikt worden in ATP's. Zoals hierboven besproken kan een ATP een of meer medische hulpmiddelen in de zin van richtlijnen 90/385/EEG en 93/42/EG bevatten. Het gaat om een gecombineerd ATP als die een integrerend deel uitmaken van het ATP, zo bleek uit artikel 2 lid 1 sub d. Artikel 6 bepaalt dat in die gevallen de hulpmiddelen moeten voldoen aan de essentiële vereisten uit Annex I van de respectievelijke richtlijnen. Het lijkt ons dat daaruit niet a contrario de conclusie getrokken kan worden dat wanneer in een ATP een hulpmiddel verwerkt zit op een wijze dat het niet gaat om een gecombineerd ATP in de zin van artikel 2 lid 1 sub d, het hulpmiddel niet meer zou moeten voldoen aan de essentiële eisen in Annex I. Deze bepaling waarborgt dat medische hulpmiddelen, zelfs wanneer ze als het ware opgaan in het ATP doordat ze er een integrerend deel van zijn geworden, toch voor hun constructie, functioneren en ontwerp onderworpen blijven aan de vereisten van het medische-hulpmiddelenregime. Wanneer een medisch hulpmiddel geen integrerend bestanddeel wordt van het ATP, moet het sowieso apart beoordeeld worden als medisch hulpmiddel door een aangemelde instantie.

Wanneer het gaat om een TEP dat "medical

67 Voorstel voor een verordening 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. Toelichting p. 9.

68 D. van Passel, G. Michaux, "Advanced Therapies in

the EU", *RAJ Devices*, mei/juni 2006, p. 139.

69 D. van Passel, G. Michaux, "Advanced Therapies in the EU", *RAJ Devices*, mei/juni 2006, p. 139.

70 "The pros and cons of the Commission's proposal for Advanced Therapy Products", artikel gepubliceerd in *Clinica's newsletter* 1 okt. 2006, p. 2.

devices, bio-materials, scaffolds or matrices” bevat, moet de vergunningaanvraag naast de in artikel 6, lid 1, van Verordening 726/2004 bedoelde gegevens en bescheiden ook een beschrijving van de fysieke eigenschappen en prestaties van het product en een beschrijving van de methoden voor het ontwerpen van het product, overeenkomstig Bijlage I bij Richtlijn 2001/83, bevatten.⁷¹ Hierbij maakt het weer niet uit of het “hulpmiddel”-stuk wel of niet een integrerend bestanddeel van het ATP is. Artikel 10 regelt combinatie ATP’s in meer detail. Lid 1 bepaalt allereerst dat het EMEA uiteindelijk het product als geheel beoordeelt. Lid 1a bepaalt dat “the application for a marketing authorisation for a combined advanced therapy medicinal product shall include evidence of conformity with the essential requirements referred to in Article 6.” Dit is meer een formele eis dan een inhoudelijke. Artikel 6 bepaalt enkel dat het medisch hulpmiddel dat een integrerend deel is, moet voldoen aan de essentiële vereisten in Annex I van de Richtlijn 90/385 of 93/42. Artikel 10 lid 1a bepaalt nu dat bewijs daarvan in de aanvraag moet zitten. In de praktijk zal dat neerkomen op het toevoegen van het beoordelingsrapport van de aangemelde instantie aan de ATP-marktaanvraag, zoals in artikel 10 lid 2 wordt voorzien. Artikel 10 lid 2 bepaalt verder dat het EMEA “shall recognise the results of that assessment in its evaluation of the medicinal product concerned”. Ons lijkt dat het zuiverder geweest zou zijn als er “advanced therapy medicinal product concerned” zou hebben gestaan, omdat het uiteindelijk gaat om een beoordeling van het product als geheel in de functie van ATP en niet als geneesmiddel. De vraag is hoe streng de term “recognise” moet worden opgevat. Onzes inziens mag het EMEA de assessment niet zelf overdoen, maar de assessment wordt uiteraard wel meegenomen in de wetenschappelijke beoordeling van het ATP door het Comité voor Geavanceerde

Therapieën (CAT) ingevolge artikel 9 lid 1. Het CAT wordt in de hierna volgende paragraaf in meer detail besproken.

Als de aanvraag geen beoordeling van een aangemelde instantie bevat, gaat het EMEA er zelf een halen, tenzij de experts van het CAT van mening zijn dat een assessment door een aangemelde instantie niet nodig is.⁷² Hiermee wordt het in artikel 6 neergelegde principe doorbroken dat alle “hulpmiddel”-aspecten van een ATP door de experts op dat gebied, de aangemelde instantie, beoordeeld worden. Dit zet de deur open voor forum shopping tussen aangemelde instanties en het CAT. Zodra blijkt dat het CAT gemakkelijker omgaat met hulpmiddelaspecten van een combinatie-ATP zal geen aanvrager nog bij een aangemelde instantie langsgaan voor een assessment. Het legt ook de vinger op de zere plek bij degenen die betoogden dat het CAT waarschijnlijk te weinig kennis van medische hulpmiddelen zou hebben.

6.1.2 CAT

Binnen het EMEA is het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) verantwoordelijk voor de opstelling van de adviezen van het EMEA over alle wetenschappelijke aspecten van de beoordeling van geneesmiddelen voor menselijk gebruik. Zij draagt tevens zorg voor consistentie bij de beoordeling van de risico’s en de voordelen van alle categorieën geneesmiddelen. Volgens de toelichting bij het voorstel is echter zeer specifieke deskundigheid vereist bij de beoordeling van geneesmiddelen voor geavanceerde therapie. Die deskundigheid blijft niet beperkt tot het traditionele farmaceutische gebied: ook grensgebieden met andere sectoren zoals biotechnologie en medische hulpmiddelen dient het te omvatten. De verordening voorziet dan ook in het instellen van een speciaal Comité voor

71 Artikel 7.

72 Artikel 10 lid 2 derde alinea.

Geavanceerde Therapieën (CAT) binnen het EMEA onder het toezicht van de CHMP. Het CHMP moet het CAT raadplegen in verband met de beoordeling van gegevens betreffende geneesmiddelen voor geavanceerde therapie en het CAT verstrekt daartoe wetenschappelijke adviezen. De verantwoordelijkheid voor de definitieve wetenschappelijke adviezen blijft bij het CHMP liggen. Om te voorkomen dat de toelating van deze producten wordt vertraagd, zal de procedure vastomlijnd zijn en voorzien van uiterste termijnen.

Het CAT moet zo worden samengesteld dat het in zijn samenstelling alle wetenschappelijke terreinen van belang voor geavanceerde therapie op passende wijze bestrijkt. Dat betekent dat ook patiëntenverenigingen en artsen die wetenschappelijke ervaring hebben met geneesmiddelen voor geavanceerde therapie, vertegenwoordigd moeten zijn.⁷³

Volgens Van Passel en Michaux zouden belanghebbenden graag zien dat het CAT wat onafhankelijker zou zijn ter versterking van het nieuwe juridische raamwerk en ter vermijding van een extra herzieningslaag. Tevens is er gepleit voor het baseren van het lidmaatschap van de CAT op enkel de relevante expertise van de leden en niet hun nationaliteit.⁷⁴ Dit in tegenstelling tot het in het voorstel opgenomen artikel 21 lid 1 sub b waarin is opgenomen dat elke lidstaat één lid en plaatsvervanger benoemt. Echter, slechts lidstaten waarvan de nationale bevoegde autoriteit niet wordt vertegenwoordigd door de leden en plaatsvervangers die door het CHMP zijn benoemd. Dit maakt o.i. evenwel niet uit voor het eerdergenoemde argument. Voisin Consulting verwelkomt het

CAT maar uit daarnaast haar zorgen over de te vervullen taak die dat comité op zich heeft genomen, namelijk om in zijn uiteindelijke samenstelling het hele spectrum aan noodzakelijke kennis te bestrijken. Zij hopen dat de expertise inzake medische hulpmiddelen en risicomanagement niet ondervertegenwoordigd zal zijn in het CAT.⁷⁵

Volgens Eucomed had de tekst van het voorstel aangepast moeten worden om de rol en de verantwoordelijkheden van het CAT te verduidelijken. Zoals de tekst verwoordde heeft het CAT slechts een adviserende taak. De CHMP beslist uiteindelijk over de aanbeveling inzake het toekennen van een VHB, terwijl de producten die onder het voorstel vallen en waarover zij beslissen zeer gespecialiseerd zijn en dus geëvalueerd en getoetst zouden moeten worden door topexperts op dat gebied. Eucomed meent zelfs dat het niet noodzakelijk is om het beoordelingsproces nog eens te herhalen op CHMP-niveau, ervan uitgaande dat het CAT juist samengesteld is. De topexperts in het CAT zouden verantwoordelijk moeten zijn voor het doen van aanbevelingen inzake het toekennen van een VHB. Een ander punt dat zij aandragen is dat er een werkwijze moet worden geschetst met betrekking tot het bereiken van overeenstemming in het CAT en tussen het CAT en de CHMP. Hiervoor kan worden gekeken naar bestaande werkwijzen op andere gebieden. Ook dient er volgens Eucomed een eenvoudige beroepsmogelijkheid te komen bij het CAT of de CHMP, die ook volgens bestaande werkwijzen kan worden opgezet.⁷⁶ Ook het EESC schrijft in haar advies dat het feit dat het CAT ondergeschikt is aan de CHMP de procedures verzaart

73 Voorstel voor een verordening 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. Toelichting p. 9.

74 D. van Passel, G. Michaux, "Advanced Therapies in the EU", *RAJ Devices*, mei/juni 2006, p. 139.

75 "The pros and cons of the Commission's proposal for Advanced Therapy Products", artikel gepubliceerd in *Clinica's newsletter*, 1 okt. 2006, p. 2.

76 Memo van Eucomed; <http://www.eucomed.com/Home/Eucomed%20portal/newsroom/memos/atp/atp.aspx>, p. 2.

en nodeloze contradicties tot gevolg kan hebben.⁷⁷ In de verordening is uiteindelijk geregeld dat het CAT een conceptopinie voor goedkeuring door het CHMP maakt. Het CHMP kan, mits wetenschappelijk onderbouwd, afwijken van die opinie als het dat wil.⁷⁸

Dupraz Poiseau schrijft net als Eucomed dat het contact en de verantwoordelijkheden tussen de CHMP en het CAT moeten worden verduidelijkt, maar zij voegt daar ook de nationale “notified bodies” aan toe als derde partij waartussen het contact en de verantwoordelijkheden moet worden verduidelijkt. Zij noemt de aangemelde instanties omdat zij bij een gecombineerd product worden geraadpleegd over het medische-hulpmiddelgedeelte. Niet duidelijk is bijvoorbeeld wat er dient te gebeuren in het geval het medische-hulpmiddelgedeelte niet apart is getest alvorens het te combineren met menselijke cellen en weefsels; mag het CAT dan samenwerken met een aangemelde instantie?⁷⁹ Daar zal het volgens ons in de praktijk ook op neerkomen, omdat het CAT geen eigen testfaciliteiten heeft.

Uit het bovenstaande volgt dat met de komst van het CAT getracht wordt alle benodigde kennis te bundelen, daarom zal met name een gecentraliseerde procedure worden toegepast bij geneesmiddelen voor geavanceerde therapie; lidstaten beschikken niet over die gebundelde kennis. Het gecentraliseerde proces neemt behoorlijk wat tijd in beslag, daarom lijkt het ons nadelig wanneer het CAT slechts kan adviseren. Bovendien roept dat de vraag in het leven wat de status van dat advies is. Naar onze mening is het probleem van de dubbele toetsing hiermee dus zeker niet opgelost. De CAT zal niet meer dan een werkgroep van de CHMP zijn, want

dit laatste wetenschappelijk comité zal altijd uiteindelijk de knoop door moeten hakken.

Om het probleem van de dubbele beoordeling op te lossen, had ervoor gekozen kunnen worden de CAT bevoegd te maken de ATP's te beoordelen. Dit zou de geopperde vragen over de verhoudingen en het contact tussen het CAT en de CHMP oplossen. Maar anderzijds zou het betekenen dat er twee verschillende organen bevoegd zijn om vergelijkbare producten te beoordelen: naar gelang van specifieke eigenschappen van de producten zouden ze – hoewel overigens vergelijkbaar – de ene keer door de CAT, de andere keer door de CHMP beoordeeld moeten worden. In de zeevaart bestaat het gezegde dat er altijd maar één grote mast aan boord moet zijn. Een systeem van twee bevoegde autoriteiten zou tegen dit principe indruisen en ook weer problemen met zich meebrengen.

6.1.3 *De organisatie van de autoriteiten in de EU*

Naast de hiervoor genoemde problemen die door de invoering van de nieuwe verordening in het leven geroepen worden, menen we dat er nog een ander probleem ontstaat. Alle beoordelingsrapporten voor geneesmiddelen in de gecentraliseerde procedure worden geschreven door de bevoegde autoriteiten waaraan de rapporteur en de co-rapporteur uit de CHMP verbonden zijn. De CHMP kiest dan ook voor ieder product de rapporteur en de co-rapporteur niet op grond van de deskundigheid van de toevallige leden die de eer te beurt vallen, maar op grond van de samenstelling van een beoordelingsteam, dat voornamelijk uit nationaal

77 Advies van het Europees Economisch en Sociaal Comité over het “Voorstel voor een verordening 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”, 5 juli 2006, p. 5.

78 Artikel 9 lid 4.

79 A. Dupraz Poiseau, “How the EU Regulation on Advanced Therapies Will Affect the Medical Device Industry” *RAJ Devices*, Jan/Feb 2006, p. 2.

werkende deskundigen bestaat.⁸⁰ De nieuwe verordening gaat uit van de instelling van de CAT, waarin slechts vijf CHMP-leden zitting hebben. Indien een ATP na een advies van de CAT de gecentraliseerde procedure ingaat, zal een beoordelingsrapport nodig zijn van zowel een rapporteur als van een co-rapporteur, die ondersteund worden door een volledig beoordelingsteam, zoals dat voor andere geneesmiddelen voor de gecentraliseerde procedure nodig is. Het ligt voor de hand dat de rapporteur en de co-rapporteur dus worden gekozen uit de leden van de CHMP die lid zijn van de CAT.⁸¹ Andere leden hebben immers niet de beschikking over een beoordelingsteam dat voor het vervolg van de procedure noodzakelijk is. Hierdoor zal een zware belasting ontstaan op de bevoegde autoriteiten die een lid van de CAT uit de gelederen van de CHMP benoemd krijgen: deze autoriteiten zullen immers voor alle ATP's de rapporteurs en co-rapporteurs moeten leveren en de beoordelingsrapporten moeten verzorgen.

6.1.4 *Samenvatting van kenmerken van het product, etikettering en bijsluiter*

In de verordening is een aantal specifieke bepalingen⁸² opgenomen ten aanzien van de officiële productinformatie, die wordt goedgekeurd tezamen met de verlening van de handelsvergunning. Indien een handelsvergunning wordt verleend voor een product dat onder de verordening valt, wordt een samenvatting van de kenmerken van het product, de etikettering en de bijsluiter vastgesteld op grond van de bijlagen II, III en IV van de verordening. De verschillen tussen deze documenten en

de documenten die zonder deze specifieke bepalingen zouden worden goedgekeurd zijn marginaal. De vermelding “voor autoloog gebruik” indien dit van toepassing is, zal voor andere geneesmiddelen niet vaak voorkomen. Voor het overige zijn er nauwelijks verschillen met de eisen die aan de productinformatie voor “gewone” geneesmiddelen gesteld worden.

7. **Voorschriften voor de periode na toelating**

De toelichting op het voorstel noemt als kenmerk van de specifieke aard van geneesmiddelen voor geavanceerde therapie dat zij langer in het menselijk lichaam kunnen blijven dan “conventionele” geneesmiddelen. Het langdurig volgen van patiënten en de bewaking van de geneesmiddelen is daarom van cruciaal belang voor deze producten. Om die reden moet worden gewaarborgd dat de aanvrager van een “marketing authorisation” een geschikt risicobeheersysteem opzet, indien dit omwille van de volksgezondheid gerechtvaardigd is. Tevens dient er een verplicht systeem te komen waarmee de patiënt, het geneesmiddel en de gebruikte grondstoffen kunnen worden getraceerd. Ook dit is van wezenlijk belang voor het toezicht op de veiligheid op de lange termijn voor geneesmiddelen voor geavanceerde therapie. Het traceringsstelsel dient in overeenstemming te zijn met Richtlijn 2004/23 betreffende het doneren, verkrijgen en testen van menselijke weefsels en cellen.⁸³ In de verordening is bovenstaande tot uiting gebracht in artikelen 15 en 16. Zo dient de aanvrager van een vergunning in zijn aanvraag vervolgmaatregelen op te nemen en er kan een

80 Zie EMEA-document “CHMP Rapporteur/Co-Rapporteur appointment: Principles, objective criteria and methodology”, 12 juli 2006, <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/regaffair/12406605en.pdf>.

81 Dit was voorzien in het voorstel, maar is later veranderd.

82 Artikelen 11, 12, 13 en 14.

83 Voorstel voor een verordening 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. Toelichting p. 11.

risicobeheersysteem worden verlangd door de Commissie volgens artikel 15. Artikel 16 bepaalt dat de houder van een vergunning een systeem moet opzetten en bijhouden waarmee gewaarborgd wordt dat elk individueel geneesmiddel en de uitgangsmaterialen en grondstoffen ervan kunnen worden getraceerd gedurende het hele proces van de keuze van de bron tot de aflevering bij het ziekenhuis, instelling of particuliere praktijk. Volgens lid 2 van artikel 16 dient het ziekenhuis, instelling of particuliere praktijk die het geneesmiddel voor geavanceerde therapie gebruikt een patiënt- en producttracingssysteem op te zetten en bij te houden. De bovengenoemde systemen dienen complementair en verenigbaar te zijn met de voorschriften van Richtlijn 2004/23. Dit is een goede verandering ten opzichte van eerdere voorstellen waarin alle verplichtingen tot het volgen van het geneesmiddel op de houder van de vergunning berustte. Immers, de houder van een vergunning is niet goed in staat om het geneesmiddel te volgen nadat het is afgeleverd bij het ziekenhuis, de instelling of de particuliere praktijk. Bovendien was een scheiding gewenst op grond van betrouwbaarheid ten opzichte van de patiënt.⁸⁴

Dupraz Poiseau schrijft dat de komst van een risicobeheersysteem een stukje comfort moet brengen voor medische-hulpmiddelenbedrijven. Het is daarbij wel van belang dat het EMEA de bedoeling van het risicobeheersysteem in de context van de evaluatie van geneesmiddelen voor geavanceerde therapie ziet en dat de nog op te stellen richtsnoeren die opinie weergeven. Medische-hulpmiddelenbedrijven hebben al voorgesteld dat risicobeheer niet gezien moet worden als een uitgebreid farmaceutisch waakzaamheidsplan (pharmacovigilance), het moet juist gebaseerd worden op de jarenlange

toegepaste principes uit de medische-hulpmiddelenindustrie.⁸⁵ De verordening neemt de voorstellen van de Commissie zonder wijzigingen over.

8. Stimuleringsmaatregelen

Nu de geneesmiddelen voor geavanceerde therapie onder het algemene wetgevingskader voor geneesmiddelen vallen, zijn alle bestaande stimulerings- en concurrentiebepalingen van dit kader rechtstreeks op deze producten van toepassing.⁸⁶ Het gaat daarbij om:

- rechtstreekse en geharmoniseerde toegang tot de Gemeenschapsmarkt via een communautaire vergunning voor het in de handel brengen, onverminderd de nationale verbodsbepalingen betreffende embryonale stamcellen e.d.;
- een geharmoniseerde gegevensbeschermingstermijn, de zogeheten “8+2+1-regel”;
- de mogelijkheid om als weesgeneesmiddel te worden aangewezen;
- de mogelijkheid van een versnelde beoordelingsprocedure;
- de mogelijkheid om in uitzonderlijke omstandigheden een of meer vergunningen voor het in de handel brengen te verkrijgen waaraan bepaalde voorwaarden zijn verbonden;
- specifieke financiële prikkels en administratieve bijstand voor het midden- en kleinbedrijf (MKB);
- een verlaging van de vergoeding met 90% voor geavanceerde therapieën, die voor wetenschappelijk advies van het EMEA moet worden betaald, ongeacht de grootte van de onderneming van de aanvrager;
- een systeem waarbij het EMEA onafhan-

84 D. van Passel, G. Michaux, “Advanced Therapies in the EU”, *RAJ Devices*, mei/juni 2006, p. 140.

85 A. Dupraz Poiseau, “How the EU Regulation on Advanced Therapies Will Affect the Medical Device

Industry” *RAJ Devices*, Jan/Feb 2006, p. 1.

86 Zie hoofdstuk 6 van de verordening, artikelen 17 – 19a.

kelijk van aanvragen van vergunningen vroegtijdig kwalitatieve en niet-klinische veiligheidsgegevens beoordeelt en certificeert voor MKB-bedrijven.⁸⁷ Dit met de bedoeling om MKB-bedrijven te helpen die zich richten op aspecten van beginstadia van de ontwikkeling en zelf geen klinische proeven uitvoeren. Certificering moet die bedrijven bij het uitgeven van licenties een verkoopargument geven.⁸⁸

Vooraf deze laatste twee bepalingen zouden van belang zijn om innovatie te stimuleren. De economische risico's die samenhangen met onzekerheden, de snelle ontwikkeling op wetenschappelijk gebied en de hoge kosten van studies, zijn een rem voor belangrijke en duurzame investeringen. Bovendien zijn de studies die nodig zijn om de kwaliteit en de niet-klinische veiligheid van geneesmiddelen voor geavanceerde therapie aan te tonen vaak uitgevoerd door MKB-ondernemingen. De studies zijn vaak niet gebaseerd op eerder opgedane ervaringen op farmaceutisch gebied. Het is daarom terecht, zo schrijft het Europees Economisch en Sociaal Comité, dat er een systeem komt dat de studies beoordeelt en certificeert teneinde de uitvoering van die studies te stimuleren.⁸⁹

Van Passel en Michaux merken op dat de regels voor het in aanmerking komen voor het beoordelen en certificeren van studies wellicht kunnen worden verbreed.⁹⁰ Nu valt alleen het midden- en kleinbedrijf eronder, bedrijven die eigenlijk niet aan die beschrijving voldoen vallen buiten de regel. Door de regels te verbreden zouden ook jonge innoverende bedrijven die niet aan de beschrijving voldoen de bepalingen

kunnen toepassen. Dit lijkt ons een juist oordeel, het doel van de bepaling is immers het stimuleren van innovaties en dat dient het geval te zijn voor het hele terrein aan innoverende bedrijven. Logischer zou het zijn een grens te leggen bij de mogelijkheid van zo'n bedrijf om zelfstandig de gegevens op juiste wijze te beoordelen of te laten beoordelen.

Nu de stimulerings- en concurrentiebepalingen van toepassing zijn verklaard voor geneesmiddelen voor geavanceerde therapie is het naar onze mening des te belangrijker om te weten waar bepaalde grensgevallen met betrekking tot die geneesmiddelen onder vallen. Het afwachten van een beoordeling van het EMEA met betrekking tot de indeling van producten brengt onzekerheid met betrekking tot de toepasbaarheid van bovengenoemde bepalingen met zich mee. Dit is minder een probleem indien de toelichting op het voorstel zo gelezen wordt dat het systeem voor het beoordelen en certificeren van studies is bedoeld voor MKB-bedrijven die zich richten op beginstadia van de ontwikkeling ongeacht of zij zich ontwikkelen tot geneesmiddelen voor geavanceerde therapieën.

9. Ethische aspecten

Verskillende typen menselijke of dierlijke cellen en weefsels kunnen worden gebruikt in geneesmiddelen voor geavanceerde therapie. Bepaalde cellen, zoals embryonale stamcellen, kunnen ethische bezwaren oproepen. Over het gebruik van stamcellen kan in de Gemeenschap geen overeenstemming worden gevonden. Dit kwam met name naar voren bij de goedkeuring

87 Artikel 19.

88 Voorstel voor een verordening 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. Toelichting p. 12.

89 Advies van het Europees Economisch en Sociaal Co-

mité over het "Voorstel voor een verordening 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", 5 juli 2006, p. 5.

90 D. van Passel, G. Michaux, "Advanced Therapies in the EU", *RAJ Devices*, mei/juni 2006, p. 140.

van Richtlijn 2004/23/EG betreffende de kwaliteit en veiligheid van menselijke weefsels en cellen en heeft geleid tot het opnemen van een bepaling in die richtlijn waarin wordt erkend dat de regelgeving omtrent het gebruik van specifieke cellen en weefsels tot de nationale competentie blijft behoren.⁹¹ Echter, wanneer een bepaalde toepassing van dergelijke cellen in een lidstaat is toegestaan, dan moet worden gewaarborgd dat alle voorschriften die nodig zijn om de volksgezondheid te beschermen en de eerbiediging van de grondrechten te waarborgen in de hele Gemeenschap op geharmoniseerde wijze worden toegepast, zo bepaalt artikel 4 lid 3 van Richtlijn 2004/23/EG.

De verordening wijzigt Richtlijn 2001/83/EG betreffende geneesmiddelen op een wijze dat een zelfde aanpak als hierboven vermeld wordt gevolgd. Aan artikel 4 van die richtlijn wordt een 5^e lid toegevoegd⁹²:

“Deze richtlijn en alle verordeningen waarnaar in deze richtlijn wordt verwezen laten de toepassing onverlet van de nationale wetgeving waarbij het gebruik van specifieke soorten menselijke of dierlijke cellen dan wel de verkoop, de verstrekking of het gebruik van geneesmiddelen die geheel of gedeeltelijk uit dergelijke cellen bestaan of daaruit zijn bereid, wordt verboden of beperkt. De lidstaten delen de desbetreffende nationale wetgeving aan de Commissie mede.”

Risico van zo'n brede bepaling is volgens Van Passel en Michaux dat lidstaten er zich op zullen beroepen in het geval het vrij verkeer van goederen ongerechtvaardigd wordt verhinderd. Zij opperen als alternatief dat de Commissie

een nadere beoordelings- en consultatieprocedure in aanmerking neemt wanneer lidstaten overwegen restrictieve bepalingen op te nemen.⁹³ Ander bezwaar op deze tekst is geopperd door Eucomed. Volgens hen ontnemt de tekst elke zekerheid die een onderneming heeft. Zij stellen voor de tekst aan te passen in die zin dat het voorziet in een bepaling die voorschrijft dat lidstaten kenbaar maken welke menselijke of dierlijke cellen zij verbieden. Dit zou de commerciële planning helpen.⁹⁴ Eucomed bespreekt geen nadere onzekerheden, het lijkt o.i. dus slechts om “elke zekerheid” rondom de commerciële planning te gaan. Toch lijkt de Commissie enigszins aan de wens van Eucomed tegemoet te komen door te bepalen dat de lidstaten de desbetreffende regelgeving aan de Commissie mededelen. Een onderneming zou dan zelf bij de Commissie te rade moeten gaan in welke lidstaten zij onbelemmerd hun geneesmiddel op de markt kan brengen.

De toelichting bij het voorstel vermeldt eveneens dat, gelijk aan Richtlijn 2004/23/EG, producten op basis van menselijke weefsels of cellen principieel berusten op de filosofie van vrijwillige, onbetaalde donatie, anonimiteit van donor en ontvanger, het altruïsme van de donor en de solidariteit tussen donor en ontvanger. Vrijwillige, onbetaalde weefsel- en celdonaties zijn volgens de Commissie een factor die kan bijdragen tot het bereiken van een hoog veiligheidsniveau van weefsels en cellen en daarmee tot bescherming van de volksgezondheid.⁹⁵ Dit heeft ook zijn weg gevonden in de uiteindelijke tekst in overweging 15, die bepaalt: “Met betrekking tot het doneren van

91 D. van Passel, G. Michaux, “Advanced Therapies in the EU”, *RAJ Devices*, mei/juni 2006, p. 140.

92 Artikel 28.

93 D. van Passel, G. Michaux, “Advanced Therapies in the EU”, *RAJ Devices*, mei/juni 2006, p. 140.

94 Memo van Eucomed; <http://www.eucomed.com/Home/Eucomed%20portal/newsroom/memos/atp/>

atp.aspx, p. 3.

95 Voorstel voor een verordening 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. Toelichting p. 1.

menselijke cellen of weefsels moeten bepaalde principes zoals anonimiteit van zowel de donor als de ontvanger, altruïsme van de donor en solidariteit tussen donor en ontvanger worden geëerbiedigd. De menselijke cellen en weefsels in geneesmiddelen voor geavanceerde therapie moeten principieel door vrijwillige, onbetaalde donatie worden verkregen. De lidstaten dienen alles in het werk te stellen om een sterke betrokkenheid van het publiek en de non-profitsector bij het verkrijgen van menselijke cellen en weefsels aan te moedigen, daar vrijwillige, onbetaalde weefsel- en celdonaties kunnen bijdragen tot het bereiken van een hoog veiligheidsniveau van weefsels en cellen en daarmee tot de bescherming van de volksgezondheid.”

10. Overgangstermijn

Artikel 29 van het voorstel bepaalde dat geneesmiddelen voor geavanceerde therapie die bij de inwerkingtreding van deze verordening overeenkomstig de nationale of communautaire wetgeving rechtmatig in de Gemeenschap in de handel waren, uiterlijk twee jaar na de inwerkingtreding aan deze verordening dienen te voldoen. Deze bepaling heeft veel kritiek gekregen. Gezien het feit dat de richtsnoeren die de basis vormen voor de relevante “clinical trials” nog uitgewerkt moeten worden en zij waarschijnlijk nog niet af zijn tegen de tijd dat het voorstel in werking treedt en het uitvoeren van “clinical trials” vaak wat tijd in beslag neemt zou een herziening van de overgangstermijn niet onredelijk zijn. De uiteindelijke verordening bevat nu een overgangperiode van drie jaar voor ATP’s in het algemeen⁹⁶ en vier jaar voor TEP’s.⁹⁷

Van Passel en Michaux noemen de termijn onrealistisch en zij vinden dat de termijn moet

worden verlengd, zeker gezien de tijd die nodig is voor het onderzoeken van vergunningaanvragen. Het vorige voorstel voorzag nog in een overgangstermijn van drie jaar, maar zelfs dat was kort gezien de nodige “ontwikkelingstijd” en de gemiddelde duur van de VHB-procedure. In het bijzonder kleine bedrijven zullen mogelijk problemen ondervinden in het toepassen van aanvullende toetsen en voorbereidend materiaal voor al hun reeds bestaande producten in een tijdbestek van slechts een paar jaar. Bovendien zijn de technische eisen die in Bijlage I van Richtlijn 2001/83/EG zouden worden opgenomen nog niet beschikbaar. Voorgesteld wordt om de bepalingen en de overgangstermijn in werking te laten treden op het moment dat de technische vereisten ook in werking treden. Voorgesteld kan ook worden dat de regels pas van toepassing zijn op producten die al een nationale VHB hebben bij een vernieuwing van hun VHB. Immers, de medische regelgeving geeft genoeg garanties die de algemene gezondheid beschermen.⁹⁸

Voornaamste zorg die Eucomed uit als gevolg van de volgens haar onwerkbaar korte overgangstermijn is de mogelijkheid dat het patiënten de behandeling ontnemt die ze momenteel ontvangen. Zo zijn er bijvoorbeeld medicijnen beschikbaar op basis van een nationale autorisatie. Patiënten dienen de zekerheid te krijgen dat ze hun behandeling kunnen voortzetten gedurende de periode waarin de nieuwe regelgeving wordt geïmplementeerd. De periode is te kort om alle noodzakelijke procedures uit te voeren die nodig zijn om een centrale VHB te ontvangen. Wanneer alle handelingen langer duren dan twee jaar zou dat kunnen betekenen dat het product niet meer toegankelijk is voor patiënten. Zij stellen daarom voor bestaande producten ook een langere overgangperiode voor van 5 jaar, te vergelijken met het “ver-

96 Artikel 29 lid 1.

97 Artikel 29 lid 1a.

98 D. van Passel, G. Michaux, “Advanced Therapies in the EU”, *RAJ Devices*, mei/juni 2006, p. 141.

nieuwingsysteem” voor producten die door het EMEA worden geëvalueerd.⁹⁹

Ook Dupraz Poiseau schrijft dat veel partijen een overgangstermijn van vijf tot zeven jaar opperen, tijd die nodig is om bestaande dossiers te herwaarderen (reassess) die in eerste instantie op grond van nationale bepalingen zijn opgesteld en om het contact met het EMEA voor te bereiden, veel bedrijven zijn immers het werken met een toezichthouder “notified body” gewend. Tevens uit ook zij haar kritiek op het feit dat de technische vereisten voor producten die al op de markt zijn nog niet in het voorstel zijn opgenomen en dat het dus maar af te wachten is wat er in die richtsnoeren komt te staan.¹⁰⁰

Met de bovenstaande critici zijn we het eens dat de overgangstermijn van twee jaar erg kort is. Dit klemt temeer nu de inhoud van de richtsnoeren met betrekking tot de technische vereisten, zowel voor bestaande als nieuwe producten, nog niet bekend is. Dat maakt het onzeker waar producenten zich op moeten richten willen zij straks bestaande producten laten voldoen aan de bepalingen van het voorstel. Het mogelijke gevolg daarvan voor de behandeling van octrooien moet dan ook een doorslaggevend argument zijn om de termijn aan te passen. De EG-wetgever is hier iets aan tegemoetgekomen met de termijnen van drie en vier jaar. Hiermee zijn de termijnen nog steeds erg kort.

11. Conclusie

Het is een veelbelovende verordening die tot stand is gekomen. Of deze ook brengt wat zij zich ten doel stelt is nog maar de vraag. Getracht wordt duidelijkheid te scheppen in het land van de nieuwe geneesmiddelen, maar toch blijven er

vragen bestaan over de grensgevallen. Zijn het nu geneesmiddelen voor geavanceerde therapie die onder te brengen zijn onder de bepalingen van het voorstel, of zijn het “geneesmiddelen voor geavanceerde therapie” die buiten de definitie vallen en ook geen medische hulpmiddelen zijn? Dit stukje niemandsland kan ergens toe behoren na een wetenschappelijke aanbeveling betreffende de indeling, maar dat komt naar ons idee de algemene rechtszekerheid niet ten goede in die zin dat er vooraf niet bekend is welke regelgeving van toepassing is. En daarmee voor welke stimuleringsmaatregelen in aanmerking komt. Voor innoverende bedrijven is het gunstiger vooraf te weten waar het product dat ze maken onder valt, maar dit blijkt door alle snelle innovaties welhaast een onoverkomelijk probleem.

Initiatieven als een centrale toelatingsprocedure en de komst van het CAT lijken een twijfelachtig effect op de Europese markt te hebben. Het CAT zal een dubbele beoordeling teweegbrengen, waardoor de voorspelbaarheid van de uitkomst van de procedure negatief beïnvloed wordt. Vanwege de gebundelde kennis in het CAT is het nodig de toelatingsprocedure centraal te laten plaatsvinden, zodat daarmee een gelijke toelating voor alle geneesmiddelen voor geavanceerde therapie en gelijke kansen voor het betreden van de Europese markt wordt gecreëerd. Hoewel de doelstellingen van het voorstel het liefst zo snel mogelijk gerealiseerd zouden moeten worden, lijkt een overgangstermijn van drie jaar voor cel- en gentherapie en vier jaar voor TEP's wat aan de korte kant. Met name nu de inhoud van de richtsnoeren nog niet bekend is en ondernemingen zich daarop willen richten wat betreft de technische vereisten.

Ook na de aanpassingen die aangeven dat

99 Memo van Eucomed; <http://www.eucomed.com/Home/Eucomed%20portal/newsroom/memos/atp/atp.aspx>, p. 2.

100 A. Dupraz Poiseau, “How the EU Regulation on Advanced Therapies Will Affect the Medical Device Industry” *RAJ Devices*, Jan/Feb 2006, p. 2.

de EG-wetgever zich iets van de kritiek heeft aangetrokken, is de verordening wat ons betreft nog steeds geen sluitend stuk. De procedures en de vervulling van de rollen die CHMP, CAT en de nationale bevoegde autoriteiten vervullen, zullen zich eerst uit moeten kristalliseren voordat over het functioneren van het systeem een oordeel te geven valt. Vooral nog zijn er vele onduidelijkheden.