



## ADVIES VAN DE HOGE GEZONDHEIDSRAAD nr. 9177

**Wetvoorstel tot wijziging van de wet van 19 december 2008 inzake het verkrijgen en het gebruik van menselijk lichaamsmateriaal met het oog op de geneeskundige toepassing op de mens of het wetenschappelijk onderzoek, aangaande de productie van geneesmiddelen voor geavanceerde allogene therapie**

*The SHC does not support the proposed amendment to the Act of 19 December 2008, which provides for the extension of the competencies of the production establishments to allogeneic applications.*

Oktober 2014

### 1. INLEIDING

De Hoge Gezondheidsraad (HGR) heeft van Mevrouw de Minister Onkelinx een adviesaanvraag ontvangen over een wetsvoorstel tot wijziging van de wet van 19 december 2008 inzake het verkrijgen en het gebruik van menselijk lichaamsmateriaal (MLM) met het oog op de geneeskundige toepassing op de mens of het wetenschappelijk onderzoek. Dit wetsvoorstel werd in de Senaat ingediend door de heer André du Bus de Warnaffe en betreft de uitbreiding van de bevoegdheden van de productie-instellingen tot productie van allogene geneesmiddelen voor geavanceerde therapie (ATMP).

Meer in het bijzonder stelt Mevr. de Minister de HGR de vraag naar de potentiële risico's van de voorgestelde uitbreiding van de bevoegdheden van de productie-instellingen tot producten voor allogeen gebruik. De HGR wordt verzocht een antwoord binnen een termijn van 6 maanden te verstrekken.

Om op deze vraag te kunnen antwoorden werd een *ad hoc* werkgroep samengesteld. Deze groep bestond uit experts inzake banking van MLM, chirurgen, ethici, orgaantransplantatieartsen, alsook een buitenlandse expert.

## 2. ADVIES

Momenteel bestaan er in België 3 soorten instellingen voor MLM voor therapeutische toepassing bij de mens. Naast de non-profit banken voor MLM (BMLM) die door een erkend ziekenhuis uitgebaat worden en alle handelingen inzake MLM mogen verrichten, zijn er ook intermediaire structuren die in het kader van een samenwerkingsakkoord met een BMLM, kunnen instaan voor bv. het bewerken en bewaren van MLM. Tenslotte zijn er ook productie-instellingen die dan weer alle handelingen mogen verrichten, doch louter met het oog op het industrieel vervaardigen van geavanceerde medicinale producten en louter met het oog op autoloog gebruik. Intermediaire structuren en productie-instellingen zijn in de regel commerciële bedrijven.

Een recent wetsvoorstel strekt tot doel de bevoegdheden van de productie instellingen uit te breiden tot allogene toepassingen.

De HGR geeft een negatief advies omtrent deze uitbreiding van de bevoegdheden van de productie instellingen, en dit omwille van de redenen die hieronder uitgewerkt worden.

Op de vraag van de Minister naar de potentiële risico's die dit wetsvoorstel kan meebrengen, besluit de HGR immers dat er wel degelijk risico's zijn.

- Er is een reëel risico i.v.m. de veiligheid van het MLM door de beperktere toegang tot medische gegevens voor de beheerder en de beperktere betrouwbaarheid van anamnestiche gegevens bij een eventueel betaalde donatie;
- Er is daarnaast een risico voor meerkost en onbetaalbaarheid, niet alleen door de winstmarge van het commerciële bedrijf, maar ook door eventuele hogere vergoedingen voor de donatie en de wegname en door vraag en aanbod op de internationale markt.
- Tenslotte is er een risico inzake de beschikbaarheid van MLM. Onvoldoende transparantie i.v.m. het gebruik van MLM door de industrie kan het vertrouwen van het brede publiek schaden en de donatiebereidheid verminderen. Zonder duidelijke en algemeen geaccepteerde afspraken inzake toewijzing is er risico dat het allogene MLM naar één toepassing gaat die niet aanvaard door de donor is, met risico op gebrek aan organen of MLM voor andere toepassingen.

De HGR erkent het belang van de verdere ontwikkeling en productie van ATMP's alsook de socio-economische implicaties die dit met zich meebrengt. Het is bijgevolg essentieel dat de industrie die hiervoor instaat kan beschikken over MLM als uitgangsmateriaal.

De HGR is echter van oordeel dat de van kracht zijnde regelgeving, met de interactie tussen BMLM en intermediaire structuren, toelaat een optimaal evenwicht te behouden tussen een voldoende toegang tot het MLM, de traceerbaarheid, de veiligheid en het respect voor de donatie en dit tegen een aanvaardbare kostprijs.

Omwille van de hoger aangehaalde potentiële risico's en de beschikbaarheid van een bruikbaar alternatief (samenwerking tussen BMLM en intermediaire structuur) om de industriële partners te voorzien van MLM, besluit de HGR dat de activiteiten van de productie-instellingen beter niet uitgebreid worden tot allogene toepassing.

De HGR stelt wel voor om de transparantie van het donatie- en toewijzingsgebeuren nog verder te optimaliseren. Hiertoe adviseert de HGR dat de BMLM enerzijds en intermediaire structuren en productie-instellingen anderzijds, met elkaar in dialoog gaan zodat beide partijen beter weet hebben van elkaars behoeften en mogelijkheden.

Bovendien adviseert de HGR om een transparante en onbevooroordeelde beroepsprocedure te voorzien in het geval van divergentie betreffende de toewijzing van het MLM.

### Sleutelwoorden

Keywords	Mesh terms*	Sleutelwoorden	Mots clés	Stichwörter
Tissue establishments	Tissue banks	Weefselbanken	Banques de tissus	Gewebebanken
Act of 19/12/2008		Wet van 19/12/2008	Loi 19/12/2008	Gesetz vom 19/12/2008
Advanced therapy medicinal product		Geneesmiddelen voor geavanceerde therapie	Médicaments de thérapie innovante	Arzneimittel für neuartige Therapien
Allogeneic	Homologous transplantation	Allogeen	Allogénique	Allogen
Regulations		Reglementering	Règlement	Vorschriften
Public health	Public health	Volksgesondheid	Santé publique	Volksgesundheit

\* MeSH (Medical Subject Headings) is the NLM controlled vocabulary thesaurus used for indexing articles for PubMed.

### 3. UITWERKING EN ARGUMENTATIE

#### Lijst van de gebruikte afkortingen

ATMP	Geneesmiddelen voor geavanceerde therapie
BMLM	Bank voor menselijk lichaamsmateriaal
FAGG	Federaal Agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten
GMP	<i>Good manufacturing practices</i>
HGR	Hoge Gezondheidsraad
KB	Koninklijk besluit
KCE	Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg
MLM	Menselijk lichaamsmateriaal
SaBTO	<i>Safety of blood, tissues and organs.</i>

#### 3.1 Methodologie

Na analyse van de vraag hebben het College en de voorzitter van de werkgroep de nodige expertises bepaald.

De experts van de werkgroep hebben een algemene en een *ad hoc* belangenverklaring ingevuld en de Commissie voor Deontologie heeft het potentieel risico op belangenconflicten beoordeeld.

De permanente werkgroep “Cellen, weefsels en organen van menselijke en dierlijke oorsprong” bestaat voor de overgrote meerderheid uit experts die als beheerder of kwaliteitsverantwoordelijke betrokken zijn bij een BMLM en dus ook belangen hebben bij het onderhavig wetsvoorstel. Daarom werd ervoor geopteerd om een *ad hoc* werkgroep samen te stellen met naast de experts inzake banking van MLM, ook chirurgen, ethici, orgaantransplantatieartsen, alsook een buitenlandse expert.

Het advies berust op een overzicht van de wetenschappelijke literatuur, de grijze literatuur en het oordeel van de experts.

Na goedkeuring van het voorstel van advies door de *ad hoc* werkgroep werd het advies tenslotte gevalideerd door het College.

#### 3.2 Huidige regelgeving

Het wetsvoorstel waarvoor de Minister een advies vraagt van de HGR, betreft een voorstel tot aanpassing van de bestaande regelgeving rond het verkrijgen en het gebruik van MLM met het oog op de geneeskundige toepassing op de mens en meer bepaald aangaande de productie van ATMP.

In deze eerste paragraaf wordt de huidige regelgeving toegelicht. Er wordt met name dieper ingegaan op

- 3.2.1. Autologe versus allogene toepassing.
- 3.2.2. De verschillende types handelingen die kunnen verricht worden inzake MLM.

- 3.2.3. De verschillende types instellingen voor MLM en de respectievelijke handelingen die ze momenteel mogen verrichten.
- 3.2.4. ATMP's.

De huidige regelgeving wordt verder geïllustreerd aan de hand van een schema met de actuele toestand in 3.2.5.

### 3.2.1. Autologe versus allogene toepassing van MLM

MLM van overleden donoren wordt per definitie gebruikt voor allogene toepassing. MLM van levende donoren daarentegen kan zowel voor autologe als voor allogene toepassing gebruikt worden.

In het geval van allogene donatie wordt het MLM dat bij één welbepaalde persoon weggenomen werd, bij een andere persoon geïmplant.

In het geval van autologe toepassing wordt het MLM dat bij één welbepaalde persoon weggenomen werd, bij dezelfde persoon geïmplant. Het gaat dus om een toepassing op zichzelf.

Enkel in het geval van allogene toepassing van het MLM is er sprake van donatie en toestemming voor donatie. Bij levende donoren is hiervoor een expliciete en geschreven toestemming (*informed consent*) nodig. Bij overleden donoren kan men zich beroepen op de *opting out* regelgeving die in België geldt. Deze stelt dat elke Belg donor is, tenzij hij of zij bij leven verzet aangetekend heeft.

In het geval van autologe toepassing van het MLM is er geen sprake van donatie. Het gaat hier immers om een patiënt die zich bereid verklaart om een behandeling te ondergaan waarbij zijn of haar eigen lichaamsmateriaal weer zal geïmplant worden, nadat het gedurende enige tijd bewaard werd, of nadat het verwerkt werd tot een geavanceerd medicinaal product.

Voor verdere toelichting terzake wordt verwezen naar annex 1.

### 3.2.2. De verschillende types handelingen die kunnen verricht worden inzake MLM

Een handeling wordt in de wet van 19 december 2008 gedefinieerd als elke activiteit met betrekking tot het verkrijgen, testen, bewerken, conserveren, bewaren of distribueren, met inbegrip van de invoer en de uitvoer, van MLM.

Voor de meeste handelingen wordt in de wetgeving een definitie weergegeven. Hieronder volgt een oplijsting van de verschillende handelingen, met voor zover beschikbaar, ook de definitie zoals deze in de wetgeving vermeld staat.

- donatie : “het doneren van MLM bedoeld voor toepassing op de mens of voor wetenschappelijke doeleinden”;
- wegneming : “de handeling waardoor MLM uit het menselijk lichaam onttrokken wordt”;
- verkrijging : “het proces waardoor het MLM na de wegneming beschikbaar wordt”;

- controle/test : vermeld onder de definitie van handelingen, doch niet afzonderlijk gedefinieerd;
- bewerking : “elke handeling die wordt verricht bij de preparatie, manipulatie, preservatie en verpakking van MLM”;
- preservatie : “het gebruik van chemische of biologische stoffen, wijzigingen in de omgevingscondities of andere middelen tijdens de bewerking, bedoeld om de kwaliteit van het MLM te beschermen of de biologische of fysieke achteruitgang te voorkomen of vertragen”;
- bewaren : “het MLM onder gepaste en gecontroleerde omstandigheden handhaven tot de distributie ervan”;
- vrijgeven : “de beslissing van de beheerder van het MLM luidens welke dit MLM al of niet mag toegepast worden op de mens”;
- toewijzing: er staat geen expliciete definitie van deze term in de wet doch er staat wel vermeld bij de bank voor MLM dat deze structuur de enige is die bevoegd is om te beslissen over de toewijzing van MLM op voorwaarde dat het gebruik van MLM gepaard gaat met een diagnostisch, preventief of therapeutisch oogmerk dat nauwkeurig wetenschappelijk gefundeerd is of met een relevant doeleinde inzake wetenschappelijk onderzoek waarvan de finaliteit is gepreciseerd en waarvoor een gunstig advies is uitgebracht door een ethisch comité, bedoeld in de wet van 7 mei 2004 betreffende experimenten op de menselijke persoon. Men zou kunnen stellen dat men met “toewijzing”, het vastleggen van de bestemming van het MLM bedoelt. Verder zijn er onrechtstreekse vermeldingen in de regelgeving, bv. als men het heeft over secundair gebruik of over het feit dat de doelstellingen van elke instelling voor MLM het voorwerp moeten uitmaken van een gunstig advies van het ethisch comité of over het feit dat MLM dat bestemd is voor het bereiden van ATMP's na de wegneming aan een erkende intermediaire structuur voor MLM mag overgemaakt worden, voor zover deze hieromtrent een samenwerkingsovereenkomst heeft afgesloten met een bank voor MLM. Hier wordt onrechtstreeks aangegeven dat het ethisch comité, via het advies dat het geeft, een controle uitoefent op de toewijzing door de BMLM.
- distributie : “elk transport en aflevering van MLM met het oog op een specifiek gebruik”.

### **3.2.3. De verschillende types instellingen en de respectievelijke handelingen die ze momenteel mogen verrichten.**

De huidige Belgische regelgeving voorziet 3 verschillende types instellingen voor MLM voor toepassing op de mens: nl.

- de BMLM,
- de intermediaire structuren,
- de productie instellingen.

Daarnaast zijn er ook instellingen voor MLM voor wetenschappelijk onderzoek (biobanken). Gezien deze niet gespecificeerd zijn in de huidige regelgeving worden ze verder niet besproken.

De verschillende types instellingen, alsook de handelingen die door elk van deze instellingen mogen verricht worden, worden expliciet vermeld in de wet van 19 december 2008.

- Bank voor menselijk lichaamsmateriaal (BMLM): “de georganiseerde structuur, die de diverse handelingen (elke activiteit met betrekking tot het verkrijgen, testen, bewerken,

preserveren, bewaren of distribueren, met inbegrip van de invoer en de uitvoer, van MLM) uitvoert. Deze structuur is ook de enige die bevoegd is om te beslissen over de toewijzing van MLM op voorwaarde dat het gebruik van MLM gepaard gaat met een diagnostisch, preventief of therapeutisch oogmerk dat nauwkeurig wetenschappelijk gefundeerd is of met een relevant doeleinde inzake wetenschappelijk onderzoek waarvan de finaliteit is gepreciseerd en waarvoor een gunstig advies is uitgebracht door een ethisch comité, bedoeld in de wet van 7 mei 2004 betreffende experimenten op de menselijke persoon.”

- Intermediaire structuur voor menselijk lichaamsmateriaal : “de georganiseerde structuur die MLM kan bewerken, preserveren, bewaren en distribueren, in samenwerking met een BMLM zoals bedoeld in de wet van 19 december 2008”; dit type instelling voor MLM mag dus niet preleveren, niet importeren/exporteren en niet alloceren. De wet stelt expliciet dat de BMLM die een samenwerkingsakkoord heeft afgesloten met de intermediaire structuur verantwoordelijk is voor het doneren, de wegneming, de verkrijging en het testen van het MLM.
- Productie-instelling : “de georganiseerde structuur die de handelingen verricht voor zover deze handelingen uitsluitend geschieden met het oog op het industrieel vervaardigen van producten met betrekking tot somatische celtherapie, gentherapie, of weefselmanipulatie, en dit met het oog op een therapeutisch en op voorhand vastgesteld gebruik dat louter autoloog is.” In de initiële versie van de wet van 19 december 2008 werd het testen (o.a. virusserologie) uitgesloten uit de handelingen die door een productie-instelling mogen verricht worden. Ondertussen werd ook het testen toegevoegd aan deze handelingen.

De wet voorziet dat de BMLM en de personen die verantwoordelijk zijn voor de wegneming een vergoeding mogen ontvangen voor de kosten die zijn veroorzaakt door de wegneming en de handelingen die zijn verricht in de BMLM, maar dat deze handelingen moeten geschieden zonder winst oogmerk. Verder stelt de wet dat de BMLM uitgebaat worden door een rechtspersoon zonder winstgevend doel.

De intermediaire structuren en de productie-instellingen daarentegen mogen wel winst maken. Het gaat hier in de regel dan ook om commerciële bedrijven.

#### **3.2.4. ATMP's**

Naast de bovengenoemde regelgeving van 19 december 2008 rond de instellingen voor MLM, welke gebaseerd is op de Europese richtlijn rond cellen en weefsel van humane origine, bestaat er in Europa ook een aparte Europese verordening voor producten waarvoor een meer complex productieproces nodig is (bijvoorbeeld celexpansie) en waarvoor een industrieel proces gebruikt wordt. Dit is de zogenaamde *Advanced Therapy Medicinal Product (ATMP)* regelgeving ((EC) No 1394/2007) van 13 november 2007, welke op haar beurt een aanpassing is van de richtlijn 2001/83/EC rond medicinale producten. Onder deze ATMP regelgeving vallen de somatische celtherapie, de gentherapie en de weefselmanipulatie (*tissue engineering*).

Wanneer een ATMP menselijke cellen of weefsels bevat, is de Europese richtlijn en de Belgische regelgeving rond MLM uitsluitend van toepassing op het doneren, verkrijgen en testen. De overige aspecten worden geregeld door de verordening 1394/2007 betreffende ATMP. Dit impliceert dat een instelling die ATMP's produceert voor de aspecten die te zien hebben met de productie, een totaal andere soort erkenning (als instelling die medicinale producten produceert, i.p.v. als BMLM) heeft, een andere soort inspectie (volgens GMP-vereisten en niet volgens kwaliteitsvereisten van de wetgeving rond MLM) en een specifieke registratie van het product (*marketing authorisation*).

ATMP's worden weliswaar beschouwd als geneesmiddelen, maar vormen toch een particuliere subgroep, zeker als het gaat om ATMP's voor allogene toepassing, gezien het materiaal waarvan vertrokken wordt gedoneerd wordt (ethische implicaties), het materiaal slechts in beperkte hoeveelheid beschikbaar is (in tegenstelling tot het uitgangsmateriaal dat gebruikt wordt voor de productie van klassieke geneesmiddelen) het materiaal wisselend is qua kwaliteit (donorgebonden), en dat informatie over de donor essentieel is om de veiligheid en de kwaliteit van de uiteindelijke ATMP's te garanderen.

Instellingen die medicinale producten produceren doen dit in de regel op industriële schaal en op *profit* basis. Op basis hiervan kan men verwachten dat ook de instellingen die ATMP's produceren, farmaceutische bedrijven in de *profit* sector zullen zijn. In de praktijk blijkt dit voor de ATMP's niet het geval te zijn. Daarentegen blijken de meeste ATMP's eerder op kleinere schaal geproduceerd worden, meestal in de academische en *non-profit* instellingen. De ATMP regelgeving heeft hiertoe in de mogelijkheid voorzien dat lidstaten een erkenning kunnen geven voor ATMP's die geen marketing autorisatie hebben, op voorwaarde dat ze niet routinematig geproduceerd worden en dat het product gebruikt wordt voor een individuele patiënt in een ziekenhuis en onder de verantwoordelijkheid van een arts. Deze zogenaamde *hospital exemption* vereist de toepassing van nationale vereisten inzake kwaliteit, traceerbaarheid en farmacovigilantie, die equivalent zijn aan deze die vereist zijn voor geautoriseerde medicinale producten.

ATMP's worden vaak gezien als een belangrijke groeipool binnen de farmaceutische industrie. Alhoewel er wel degelijk een belangrijk potentieel bestaat en er in de toekomst wellicht nog heel wat nieuwe toepassingen zullen ontwikkeld worden, moet men stellen dat de hoge verwachtingen tot nog toe niet ingelost werden. Het recente rapport van de commissie van het Europese parlement en de Raad in verband met de ATMP's van 28 maart 2014 vermeldt dat er op datum van 30 juni 2013 slechts 4 ATMP's een marketing autorisatie gekregen hebben, waarvan slechts 2 binnen de groep *tissue-engineered products/ somatische celtherapie*.

### **3.2.5. Schematische weergave van de huidige toestand**

De onderstaande schematische voorstellingen geven grafisch weer welke instelling instaat voor elke handeling.

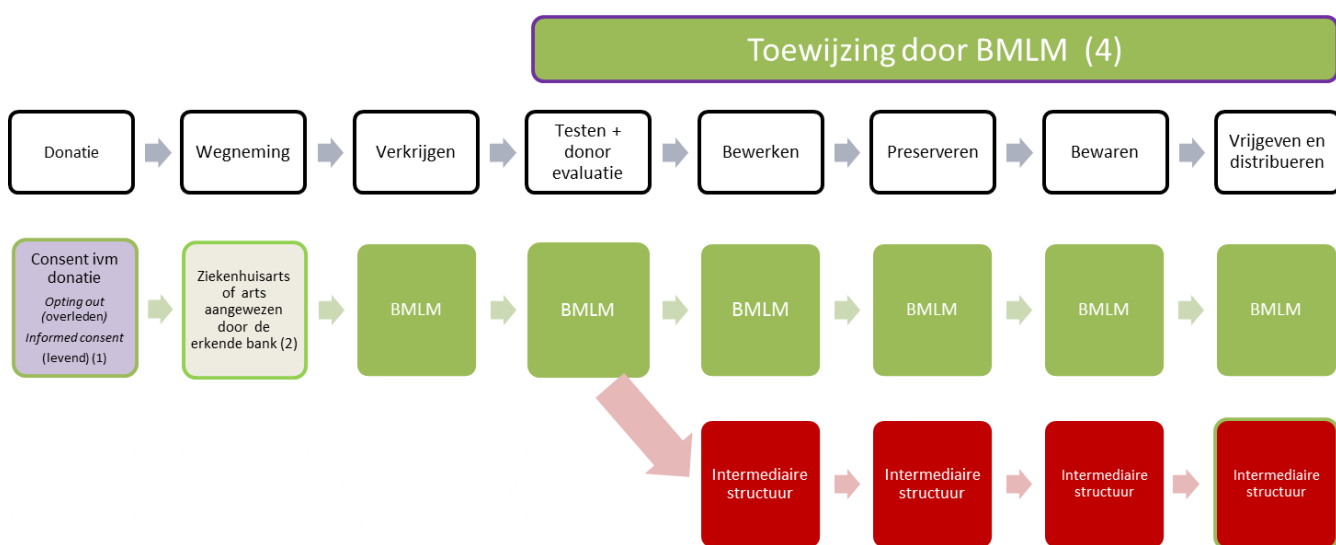
In de eerste figuur wordt weergegeven welke handelingen door een BMLM kunnen verricht worden met het oog op zowel autologe maar vooral allogene toepassing. Hierbij wordt het publiek (de patiënt) in het paars voorgesteld, het ziekenhuis in het grijs, het ethisch comité in het roze, de BMLM in het groen en de intermediaire structuur in het rood. Als een bepaalde handeling



'gecontroleerd' of gesuperviseerd wordt door de BMLM wordt dit voorgesteld door een groene rand (bv. de *informed consent* wordt gecontroleerd door de BMLM of de prelevatie arts is aangewezen door de BMLM).

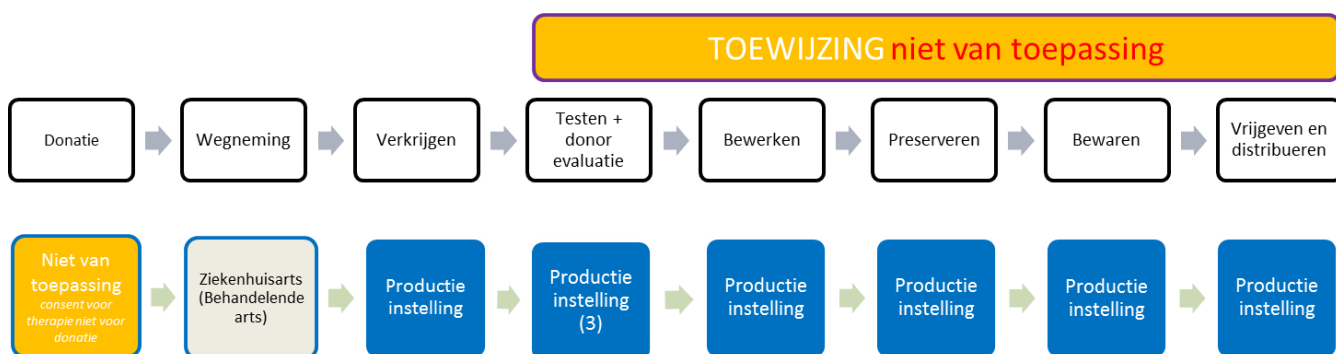
In de 2<sup>de</sup> figuur wordt de activiteit van de productie-instelling weergegeven. De productie-instelling wordt in het blauw aangegeven. Het gaat om het industrieel vervaardigen van ATMP met het oog op een therapeutisch en op voorhand vastgesteld gebruik dat louter autoloog is. Bijgevolg is er hier geen sprake van donatie noch van toewijzing of vastleggen van bestemming. De bestemming is immers per definitie vastgelegd.

**Figuur 1.** Schema van de huidige situatie van de handelingen en de instellingen die in deze handelingen met MLM (voor autologe en allogene toepassing) betrokken zijn.



1. Art. 8, 8° §2, 4<sup>de</sup> lid
2. Art 13, 1° en 2°
3. Testen inmiddels ook handeling door productie-instelling
4. Art 2, 24° (Wet van 19 December 2008).

**Figuur 2.** Schema van de huidige situatie van de handelingen van de productie instellingen (enkel voor MLM voor autologe toepassing).



### **3.3 Voorstel tot aanpassing van de regelgeving**

#### **3.3.1. Eigenlijk voorstel**

Het wetsvoorstel van du Bus de Warnaffe, waarover de Minister het advies van de HGR vraagt, strekt tot doel de productie-instellingen niet alleen ATMP's voor autologe toepassing (zoals nu reeds het geval is) maar ook ATMP's voor allogene toepassing te laten produceren. De productie-instellingen zouden dan rechtstreeks, zonder tussenkomst van een BMLM in een ziekenhuis, weefsels en cellen kunnen betrekken.

De kwaliteitsnormen voor het MLM en de kwaliteits- en veiligheidsnormen die gelden voor handelingen van het doneren, wegnemen, testen en verkrijgen van dit materiaal, zouden weliswaar ook nageleefd blijven. Bovendien zou er geen afbreuk zijn aan de fundamentele beginselen van de wet van 19 december 2008 inzake anonimiteit en bescherming van de donor en evenmin aan de farmaceutische wetgeving.

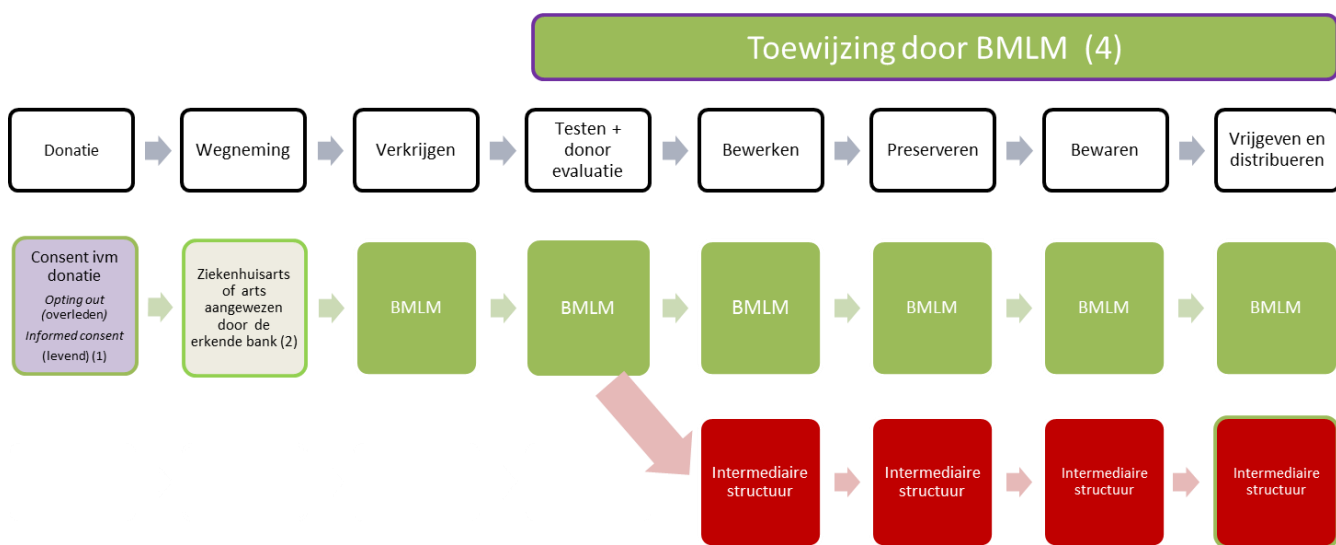
De wegneming van MLM voor de productie van ATMP zou plaatsvinden onder de verantwoordelijkheid van een arts en in een erkend ziekenhuis of in een ziekenhuis dat wordt uitgerust door het ministerie van Landsverdediging.

Ook inzake de koninklijke besluiten (KB) van 28 september 2009 tot vaststelling van de algemene voorwaarden waaraan de BMLM, de intermediaire structuren en de productie-instellingen moeten voldoen om te worden erkend (KB Erkenning, 2009) en tot vaststelling van de kwaliteits- en veiligheidsnormen voor het doneren, wegnemen, verkrijgen, testen, bewerken, bewaren en distribueren van MLM, waaraan de BMLM, de intermediaire structuren voor MLM en de productie-instellingen moeten voldoen (KB Kwaliteit, 2009), worden aanpassingen doorgevoerd, o.a. met het oog op de anonimiteit van de donor en de ontvanger. Met name worden een aantal artikels die tot dan toe enkel van toepassing waren op de BMLM in dit voorstel uitgebreid naar de productie-instellingen voor allogene toepassing.

#### **3.3.2. Schematische voorstelling van de toestand indien het wetsvoorstel zou aangenomen worden.**

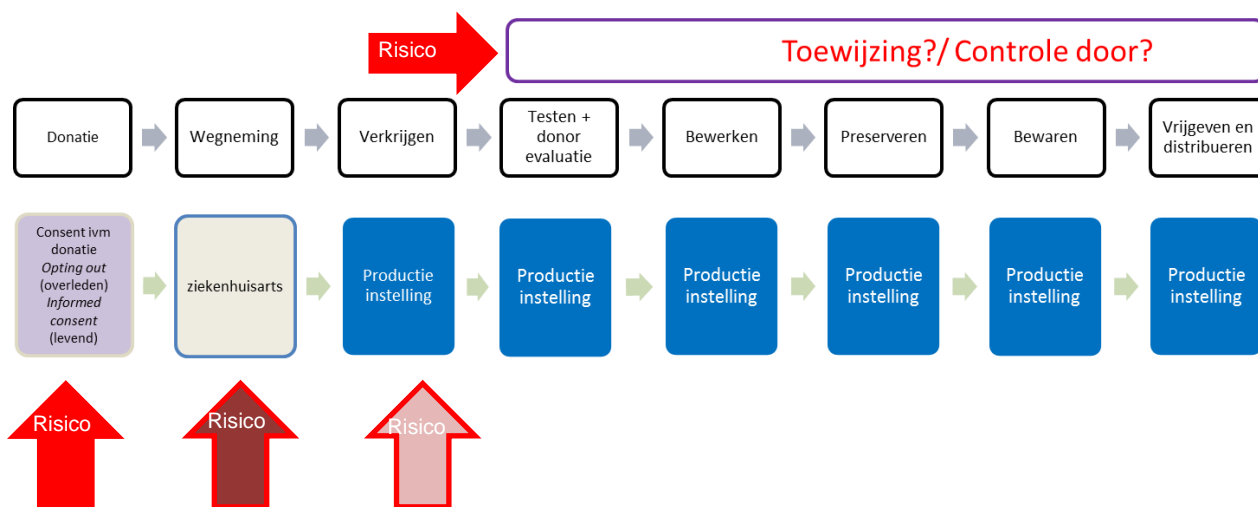
In het geval dat het wetsvoorstel zou aangenomen worden zou de huidige werking van BMLM en intermediaire structuren blijven bestaan. Daarnaast zouden ook de productie instellingen in de mogelijkheid zijn om materiaal voor allogene toepassing te laten wegnemen, te verkrijgen en te testen. Gezien er sprake is van allogene toepassing, worden de aspecten van donatie en toewijzing (vastleggen van bestemming) nu wel relevant voor de productie-instellingen in het 2<sup>de</sup> schema.

**Figuur 3.** Schema van de handelingen en de instellingen die in deze handelingen met MLM (voor autologe en allogene toepassing) betrokken zijn.



- Art. 8, 8° §2, 4<sup>de</sup> lid
- Art 13, 1° en 2°
- Testen inmiddels ook handeling door productie-instelling
- Art 2, 24° (Wet van 19 December 2008).

**Figuur 4.** Schema van de behandelingen van de productie instellingen (MLM voor autologe en allogene toepassing).



### 3.4 Risico's verbonden aan de uitbreiding van de bevoegdheden van de productie-instellingen tot allogene toepassingen

Naar aanleiding van het ingediende wetsvoorstel, vraagt de Minister aan de HGR welke de potentiële risico's zijn als men de activiteiten van de productie-instellingen zou uitbreiden tot allogene toepassingen.

De HGR oordeelt dat dit op verschillende terreinen risico's kan meebrengen. De HGR onderscheidt directe risico's op het vlak van de volksgezondheid doordat er minder garantie kan geboden worden inzake veiligheid van het MLM, maar ook indirecte risico's door een toename van de kosten en een reductie van de beschikbaarheid. Elk van deze risico's wordt hieronder uitvoeriger beschreven.

De risico's worden ook schematisch voorgesteld in het bovenstaande schema.

#### 3.4.1. Risico ivm veiligheid van het MLM

Een grondige evaluatie van de donor is essentieel om een gefundeerd oordeel te kunnen vormen over de donor en te kunnen beslissen over al dan niet vrijgave voor klinisch gebruik. Deze evaluatie omvat verschillende deelaspecten (anamnese (adhv. medische vragenlijst in het geval van donatie bij leven, info van behandelende arts, medisch dossier), klinisch onderzoek van de donor, interpretatie van de bloedresultaten,...). In een recent rapport van het *Advisory Committee on the safety of blood, tissues and organs* (SaBTO) wordt bevestigd dat informatie van en over de donor essentieel is om de kwaliteit van het uitgangsmateriaal voor ATMP's te garanderen.

Het is in dit kader essentieel om toegang te hebben tot het volledige medische dossier van de potentiële donor. De BMLM, die in de huidige wetgeving per definitie instaat voor het verkrijgen en het testen van MLM voor allogene gebruik (ook als samengewerkt wordt met een intermediaire structuur), maakt deel uit van een ziekenhuis. Dit maakt dat niet alleen de wegnemende arts, maar ook de beheerder van de bank in de regel makkelijk toegang heeft tot de donordossiers, althans deze van het eigen ziekenhuis. Voor een beheerder in een productie-instelling, die geen deel uitmaakt van een ziekenhuis, ligt deze toegang moeilijker, zowel op het vlak van fysieke toegankelijkheid als op het vlak van confidentialiteit.

In de wet rond orgaandonatie wordt gesteld dat het niet aangewezen is dat de donor beoordeeld wordt door iemand die belang heeft bij de goedkeuring van de donor. Zo zal een transplantchirurg geen deel mogen uitmaken van het team dat beslist over de hersendood van een potentiële donor (KB Art. 9, 2012<sup>1</sup>).

Zo ook lijkt het moeilijker om donordossiers objectief te evalueren en donoren al dan niet vrij te geven in een *profit* context. Het al dan niet goedkeuren heeft in dat geval immers (meer directe) financiële implicaties voor de persoon die moet evalueren, dan in een *non-profit* context.

---

<sup>1</sup> 10 november 2012: KB tot wijziging van het KB van 23 juni 2003 houdende vaststelling van de normen waaraan een transplantatiecentrum moet voldoende om te worden erkend als medische dienst zoals bedoeld in artikel 44 van de wet op de ziekenhuizen, gecoördineerd op 7 augustus 1987. Art 9. Artikel 7 van hetzelfde besluit wordt vervangen als volgt: de geneesheer-diensthoud ziet erop toe dat de wegneming en de transplantatie van organen strikt worden gescheiden.

De regelgeving rond ATMP's stelt dat de handelingen vanaf de start van de productie van de ATMP's moeten voldoen aan de regelgeving rond medicamenten, terwijl de stappen die eraan voorafgaan moeten voldoen aan de regelgeving inzake MLM. Op basis hiervan gebeurt ook de inspectie van de verschillende deelaspecten door verschillende inspecterende instanties. Om voldoende garantie te kunnen geven ivm de eerste stappen van het proces zou de onderneming die allogene ATMP's produceert niet alleen moeten geïnspecteerd worden door de geneesmiddelen inspectie, maar voor wat betreft het doneren, verkrijgen en testen, ook door de inspecteurs voor MLM, (KB, 1987<sup>2</sup>, KB art 3,4,5 en bijlage IV, 2009b<sup>3</sup>, Wet, 2008<sup>4</sup>) net zoals een BMLM die ATMP's produceert zowel geïnspecteerd wordt door inspecteurs voor MLM als door inspecteurs van de geneesmiddeleninspectie.

Het nieuwe wetsvoorstel voorziet dat de arts die instaat voor de wegneming, in opdracht van een instelling voor allogene ATMP's, ook een vergoeding zou kunnen voorzien voor de donor. Alhoewel dit in theorie ook kan vanuit een BMLM, kunnen we ervan uitgaan dat het bedrag dat vanuit een *profit* instelling hiervoor voorzien wordt mogelijks hoger zou zijn. Er zijn vanuit de literatuur gegevens, vooral uit de wereld van de bloeddonatie dat er meer risico is op minder betrouwbare donorinformatie indien donoren betaald worden. Ook in het artikel van Sun et al. (2010) ivm navelstrengbloeddonatie wordt dit bevestigd.

### 3.4.2. Risico ivm de traceerbaarheid van het MLM

De traceerbaarheid van MLM is één van de meest essentiële deelaspecten van de regelgeving rond MLM. De hoofdarts is verantwoordelijk voor alles wat in zijn/haar ziekenhuis gebeurt inzake MLM.

In de praktijk zal de hoofdarts dit vaker doen in samenspraak met of delegeren aan de beheerder(s) van de bank(en) voor MLM.

Indien de productie van ATMP's voor allogene toepassing ook zou toevertrouwd worden aan productie-instellingen, dan gebeurt de wegneming door een arts in een ziekenhuis, maar die niet noodzakelijk een link heeft met een BMLM, wat problemen kan opleveren om tot een voldoende graad van traceerbaarheid te komen.

De vraag stelt zich ook wie in dit geval zou instaan voor de controle van overheidswege op het deelaspect van de wegneming en de verkrijging.

---

<sup>2</sup> KB 15 december 1987 Koninkrijk besluit van 15 december 1987 houdende uitvoering van de artikels 13 tot en met 17 van de wet op de ziekenhuizen, zoals gecoördineerd door het koninklijk besluit van 7 augustus 1987. Rol hoofdgeneesheer in weefselwetgeving.

<sup>3</sup> KB 28/09/2008: KB tot vaststelling van de bepalingen inzake melding van ernstige ongewenste bijwerkingen en ernstige ongewenste voorvallen met betrekking tot het MLM: **Art 3, 4, 5 en bijlage IV**.

<sup>4</sup> Wet van 19 december 2008. **Art 11**.

### **3.4.3. Risico voor meerkost en problemen inzake betaalbaarheid en toegankelijkheid van de behandeling**

De Belgische gezondheidszorg heeft toegankelijkheid altijd hoog in het vaandel gedragen. Dit geldt voor de klassieke medische zorg maar ook voor geavanceerde therapeutische mogelijkheden.

De praktijk heeft geleerd dat de commercialisering van bepaalde toepassingen de kostprijs van bepaalde producten sterk doet toenemen. Zo is de kostprijs en ook het terugbetalingstarief van ChondroCelect omzeggens het 10-voud van het terugbetalingstarief voor chondrocytenculturen als die afgeleverd worden door een BMLM.

Deze hogere kosten hebben te zien met winstmarges, maar ook met het feit dat de ontwikkelingskosten van het product in de kostprijs verrekend worden. Evenzeer zal het meer commerciële karakter van de productie-instellingen implicaties hebben voor de “inkoop” van MLM.

De regelgeving laat toe dat er een vergoeding kan voorzien worden voor de prelevatie-gebonden kosten. De grootte van deze vergoeding wordt niet gespecificeerd. Deze onduidelijkheid kan aanleiding geven tot opbod inzake deze vergoeding. Dit zorgt niet alleen voor competitie tov andere potentiële bestemmingen van het MLM (bv. organen of weefsels voor directe klinische toepassing) maar ook voor verhoging van de kosten en dus ook van de totale kostprijs van deze behandelingen.

Het meer commerciële karakter van de productie-instellingen zorgt er ook voor dat zij streven naar een zo groot mogelijke markt. Dit kan inhouden dat de ATMP's eerder ter beschikking gesteld worden van buitenlandse (beter betalende) afnemers ipv ze in eigen land te behouden.

### **3.4.4. Risico inzake publieke opinie rond donatie en impact op verzet in het kader van opting out**

In België regelt de wet van 13 juni 1986 mbt. het wegnemen en transplanteren van organen eveneens de toestemming mbt. wegneming van MLM na overlijden. Hierbij wordt uitgegaan van de principieel veronderstelde solidariteit: “wie zwijgt, stemt toe.” Bij elke Belg of buitenlandse burger die sinds zes maanden zijn woonplaats in België heeft, mogen na overlijden organen en weefsels worden weggenomen voor transplantatie tenzij deze bij leven verzet heeft aangetekend. Deze zwijgende toestemming omvat het zogenaamde *opting out* of ‘geen-bezwaar-systeem’. De Belgische wetgever gaat uit van een principieel akkoord. Daarbij biedt de wet de mogelijkheid om zowel persoonlijk verzet aan te tekenen alsook een uitdrukkelijke toestemming te geven.

Een goede toepassing van deze *opting out* regelgeving vergt een correct en doorgedreven geïnformeerd zijn van de burger. Er is bijgevolg nood aan goede en volledige informatie rond alle aspecten van donatie. Zo moet er niet alleen gesproken worden over orgaandonatie, maar ook over weefsel- en celdonatie en ook expliciet over de mogelijke overdracht naar industrie. In zijn advies van 2012 rond de implicaties van de huidige regelgeving rond MLM, beklemtoont het Raadgevend Comité voor Bio-ethiek (2012) dat het een recht van de patiënt is, dat hij of zij weet wat er met zijn/haar MLM gebeurt

Onvoldoende informatie over de verschillende deelaspecten van donatie kan voor gevolg hebben dat *opting out* bij donatie van MLM na overlijden, in het gedrang zou komen. Recent waren er in bepaalde kringen stemmen in de richting van *opting in* voor donatie van MLM na overlijden.

Er zijn nochtans voldoende gegevens in de literatuur dat een *opting out* regelgeving resulteert in een groter aantal donoren dan wanneer er een *opting in* regelgeving is. Als we het aantal organen en weefseldonoren maximaal willen houden is het belangrijk om de *opting out* regelgeving m.b.t. donatie van MLM na overlijden te behouden. Als we de cijfers van het aantal donoren/ aantal inwoners in verschillende landen vergelijken, blijkt immers dat België één van de koplopers is, samen met de andere landen met een *opting out*.

De nood aan voldoende informatie over de finale bestemming van het MLM geldt trouwens niet alleen in een *opting out* context. Zoals gesteld in het recente rapport van de Nederlandse Gezondheidsraad: “Naar een duurzame weefselketen” (GR, 2014), moet de donor ook in het geval van *opting in*, op de hoogte zijn van alle potentiële opties, en dus ook van de eventuele toepassing in een *profit* context. In datzelfde rapport wordt bovendien gesuggereerd om de opbrengsten uit (internationale) commerciële transacties terug te laten vloeien naar de weefselketen ter verbetering van de algehele kwaliteit en veiligheid, en ten bate van onderzoek en innovatie. Alleen dan, zo stelt men, wordt voorkomen dat de donorbereidheid en het publieke belang worden geschaad.

De instellingen voor MLM moeten in staat zijn om het vertrouwen van het publiek te waarborgen. In het kader van de huidige regelgeving staan de BMLM garant voor enerzijds het verkrijgen van MLM, met name de condities van de donatie, en anderzijds de toewijzing van hetzelfde MLM (zijnde het vastleggen van de finale bestemming van dat materiaal). De banken zijn de enige instellingen die erkend zijn voor deze handelingen. Als de regelgeving hieromtrent gewijzigd zou worden en de productie-instellingen ook zouden beslissen over donatie en toewijzing, bestaat het risico dat het vertrouwen van het publiek met betrekking tot het MLM vermindert. Dit zou kunnen resulteren in meer burgers die verzet aantekenen en een vermindering van het aantal donoren. Dit zou op zijn beurt een impact hebben op de beschikbaarheid van organen en MLM, zowel in de transplantatiecentra en de BMLM, als in de industrie. Dit zou uiteindelijk ook een invloed hebben op de gezondheid van de patiënt.

#### **3.4.5. Risico inzake toewijzing en beschikbaarheid van organen en MLM voor bepaalde toepassingen**

De beschikbaarheid van organen en MLM voor welbepaalde toepassingen wordt echter niet alleen bepaald door het aantal donoren. Het is ook belangrijk dat het orgaan of het MLM toegewezen wordt voor een bepaalde toepassing of eindbestemming.

De wet van 2008 voorziet dat de BMLM de enige is die bevoegd is om te beslissen over de toewijzing van het MLM, op voorwaarde dat de toepassing gepaard gaat met een diagnostisch, preventief, of therapeutisch oogmerk dat nauwkeurig wetenschappelijk gefundeerd is of met een relevant doeleinde inzake wetenschappelijk onderzoek, waarvan de finaliteit is gepreciseerd, en waarvoor een gunstig advies is uitgebracht door een ethisch comité.

Zoals hoger gesteld zou er (mede door verschillen in financiële compensatie) competitie kunnen ontstaan tussen de verschillende mogelijke eindbestemmingen van MLM.

Als alle materiaal initieel door een BMLM ontvangen en geëvalueerd wordt, kan de bank, zoals voorzien in de wet, een centrale rol opnemen bij het vastleggen van de finale bestemming van het MLM (voor klinische toepassing, voor onderzoek, voor ontwikkeling en/of productie van ATMP's). Deze keuze gebeurt in alle transparantie, op basis van afspraken die gemaakt worden met de verschillende potentiële gebruikers en in samenspraak met het ethisch comité.

Als een productie-instelling rechtstreeks toegang zou krijgen tot MLM en zonder de nodige afspraken met een transplantatiecentrum en/of een BMLM, zou kunnen beslissen over de uiteindelijke toepassing van het MLM, zou het kunnen zijn dat een welbepaald MLM systematisch voor een welbepaalde toepassing in de productie-instelling gebruikt wordt en dat er op termijn te weinig van dat orgaan of dat MLM ter beschikking is voor andere toepassingen.

Bovendien kunnen de hoger vermelde risico's inzake meerkost en financiële aspecten ook de beschikbaarheid beïnvloeden. De meerkost van de ATMP's zal er ook voor zorgen dat we evolueren naar een 2-snelheden geneeskunde, waarbij enkel gegoede patiënten zich deze vormen van behandeling kunnen permitteren. Het is bovendien niet uitgesloten dat bepaalde (beperkt beschikbare) ATMP's zelfs niet voor de kapitaalkrachtige Belgische burger beschikbaar zijn, omdat de ATMP's ter beschikking gesteld worden voor een hogere "bieder" in het buitenland. Als er geen "controle" is op de allocatie, kan dit inhouden dat bepaalde ATMP's niet meer beschikbaar zouden zijn in ons land.

### **3.5 Hoe kunnen deze risico's beperkt worden?**

Uit wat voorafgaat in 3.3 kunnen we besluiten dat de huidige werking van de productie-instellingen (i.e. productie van ATMP's doch louter voor autologe toepassing) weinig risico inhoudt omdat er geen sprake is van donatie, noch van toewijzing.

Het gaat immers om een patiënt die zich bereid verklaart om een behandeling te ondergaan waarbij zijn of haar eigen lichaamsmateriaal gebruikt wordt om een geavanceerd medicinaal product te vervaardigen voor toepassing op zichzelf.

Daarentegen zou de uitbreiding van de activiteiten van de productie-instellingen naar allogene toepassing toch een aanzienlijk aantal risico's kunnen inhouden.

Om de evaluatie van de donoren zo objectief mogelijk te houden, om de traceerbaarheid van het donatie gebeuren optimaal te garanderen, om het *non-profit* karakter van de donatie en de wegneming te behouden en om te zorgen dat andere toepassingen met organen en MLM niet in het gedrang komen zouden de cruciale stappen van donatie, wegneming, donorevaluatie en toewijzing, best niet door een productie-instelling gebeuren. Daarom geeft de HGR een negatief advies omtrent de uitbreiding van de bevoegdheden van de productie instellingen naar allogene toepassing.

Om echter maximale toegankelijkheid te garanderen voor alle betrokken partijen, adviseert de HGR bovendien om een transparante en onbevooroordeelde beroepsprocedure te voorzien in het geval van divergentie betreffende de toewijzing van het MLM.

In Frankrijk voorziet de *Agence de la Biomédecine* in een dergelijke procedure.



### **3.6 Is het bestaande systeem met BMLM en intermediaire structuur voldoende? m.a.w. is er een probleem als men de wetsaanpassing niet aanneemt**

In de inleidende tekst bij het eigenlijke wetsvoorstel, halen de indieners van het wetsvoorstel een aantal redenen aan waarom de huidige regelgeving zou moeten aangepast worden. De indieners beweren dat België zijn vooraanstaande positie in de biofarmaceutische industrie dreigt te verliezen als de wet niet zou aangepast worden. M.a.w. kan men stellen dat de indieners van het wetsvoorstel daar aanhalen wat het risico zou kunnen zijn als de wetsaanpassing niet doorgevoerd wordt.

De HGR onderschrijft het belang van ATMP's en is voorstander van verder onderzoek inzake ATMP's, alsook van de productie ervan. Het is essentieel dat ons land zijn voortrekkersrol in de farmaceutische sector ook op dit vlak blijft waarmaken, en dit niet alleen omwille van de socio-economische implicaties, maar vooral omwille van de implicaties voor de volksgezondheid. De vraag stelt zich echter of het voorstel tot aanpassing van de wet nodig is om dit doel te bereiken dan wel of dit ook in de huidige context kan gerealiseerd worden.

Hieronder volgt een opsomming van de belangrijkste redenen die aangehaald worden door de indieners van het wetsvoorstel. De *ad hoc* werkgroep van de HGR heeft elk van deze argumenten onderzocht en afgetoetst met beschikbaar cijfermateriaal en literatuurgegevens

#### **3.6.1. De Belgische regelgeving maakt onterecht onderscheid tussen BMLM, intermediaire structuren en productie-instellingen**

De indieners van het wetsvoorstel verwijzen naar de Belgische wet van 19 december 2008, die een onderscheid maakt tussen bevoegdheden m.b.t. de productie van geneesmiddelen voor autologe geavanceerde therapie (via productie-instellingen en BMLM) enerzijds en voor allogene therapie (via BMLM) anderzijds. Dit is volgens hen in tegenstelling tot de Europese richtlijn waar men enkel één begrip, met name 'weefselinstelling', hanteert en waarvan bovenstaande wet de omzetting naar Belgisch recht is.

De HGR gaat niet akkoord met deze opmerking enerzijds omdat de Europese richtlijn twee types instellingen voorziet, met name die waar prelevatie toegelaten is en die waar prelevatie niet toegelaten is, en anderzijds omdat individuele lidstaten strengere of meer gedetailleerde regels (dan in de Europese richtlijnen) kunnen verwerken in hun eigen wetgeving.

- Zo laat de opsplitsing in verschillende types instellingen voor MLM toe om bepaalde handelingen in bepaalde specifieke situaties in een ziekenhuis context te laten gebeuren, terwijl andere handelingen in een niet-ziekenhuis context plaatsvinden. Zo heeft de wetgever destijds geoordeeld dat een BMLM door een ziekenhuis uitgebaat wordt (en dat dus ook alle met een bank gerelateerde handelingen gebeuren) terwijl productie-instellingen en intermediaire structuren daarbuiten vallen. Op die manier wordt het donatie gebeuren alsook de toewijzing van het MLM dat niet voor autologe toepassing bedoeld is, strikt binnen de ziekenhuis-context gehouden. Er wordt hier herinnerd aan de bestaande controle door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) en door het ethisch comité op deze

aspecten van donatie en toewijzing, en ook aan de wettelijk beschreven verantwoordelijkheden van de hoofdarts en van de beheerder van het MLM terzake.<sup>5</sup> Voor de activiteiten die strikt in een ziekenhuiscontext plaatsvinden, bestaat er daarnaast ook nog de controle via de regelgeving rond de ziekenhuizen.

- In 2008 heeft de wetgever ervoor geopteerd om enkel in het geval van autologe toepassing alle handelingen vanaf de wegneming en de verkrijging, toe te vertrouwen aan een productie instelling, terwijl in het geval van allogene toepassing, minstens de eerste stappen (met name het respect en de condities van donatie) en laatste stappen (de toewijzing of het vastleggen van de finale bestemming) door een BMLM in een ziekenhuis moeten gebeuren. Voor meer complexe verwerking kan een BMLM samenwerken met een intermediaire structuur en het MLM toewijzen aan een intermediaire structuur. De reden van deze verschillende oplossing voor autologe en allogene toepassing is dat er in het geval van autologe toepassing niet echt sprake is van donatie en toewijzing en dat risico's inzake traceerbaarheid en donorselectie veel kleiner zijn in het geval van een autologe toepassing dan in het geval van een allogene toepassing. De gegrondheid van het finale gebruik van het MLM moet door een bevoegd ethisch comité worden gevalideerd zowel vóór de prelevatie als in het kader van het productieproces.

### 3.6.2. Er zijn in België (te) weinig banken voor MLM.

De indieners van het wetsvoorstel stellen dat er in België maar weinig BMLM zijn. Men schrijft dit toe aan het feit dat de banken uitgebaat moeten worden door een ziekenhuis.

Volgens de HGR is het aantal banken in België zeker niet lager dan in andere Europese landen.

- In België zijn er 100 banken volgens cijfers van het FAGG op 11/07/14<sup>6</sup>.
- Het aantal banken is weliswaar lichtjes gedaald over de voorbije jaren. Dit is echter vooral door een daling van het aantal femurkoppensbanken. In heel wat gevallen is de activiteit van deze kleinere femurkoppensbanken opgeslorpt door grotere banken, en is de beschikbaarheid van weefsels bijgevolg niet verkleind, zelfs integendeel.

Het aantal weefselinstellingen in Europa kan op de website van EURO CET teruggevonden worden. De gegevens tussen de verschillende landen zijn moeilijk te vergelijken want alle landen passen niet dezelfde definitie van de bank voor MLM noch dezelfde regelgeving toe. Sommige landen maken geen onderscheid met de intermediaire structuren in tegenstelling tot België. Sommige landen rekenen alle ziekenhuizen die aan prelevatie doen mee als banken. In landen

---

<sup>5</sup> **Art. 4. § 1.** Iedere wegneming van menselijk lichaamsmateriaal met het oog op een toepassing op de mens of met het oog op het wetenschappelijk onderzoek, evenals elke toepassing op de mens, geschiedt onder de verantwoordelijkheid van een arts in een erkend ziekenhuis, zoals bedoeld in de wet op de ziekenhuizen, gecoördineerd op 7 augustus 1987, of in een ziekenhuis uitgebaat door het Ministerie van Landsverdediging. De Koning kan bepalen in welke gevallen een wegneming of een toepassing op de mens moeten worden verricht door of onder de verantwoordelijkheid van een welbepaalde geneesheer specialist.

<sup>6</sup> [http://www.fagg-afmps.be/nl/MENSELIJK\\_gebruik/gezondheidsproducten/menselijk\\_lichaamsmateriaal/Instellingen\\_voor\\_menselijk\\_lichaamsmateriaal/lijst\\_erkende\\_instellingen/](http://www.fagg-afmps.be/nl/MENSELIJK_gebruik/gezondheidsproducten/menselijk_lichaamsmateriaal/Instellingen_voor_menselijk_lichaamsmateriaal/lijst_erkende_instellingen/)  
zie [Lijst van de erkende instellingen voor menselijk lichaamsmateriaal op 11/07/2014.](#) (PDF, 39.45 Kb)

waar er een gelijkaardige definitie gehanteerd wordt als deze die we momenteel in België gebruiken, is het aantal banken per 1.000.000 inwoners meestal lager dan in België. Bovendien is niet alleen het aantal banken belangrijk maar ook wel de omvang ervan en de in de bank aanwezige hoeveelheid MLM.

### **3.6.3. Er is te weinig mogelijkheid om MLM te bekomen vanuit de BMLM.**

De indieners van het wetsvoorstel stellen dat de intermediaire structuren die momenteel ATMP's voor allogene toepassing produceren, te veel afhankelijk zijn van de banken en onvoldoende toegang hebben tot lichaamsmateriaal.

De producenten van geneesmiddelen voor autologe therapie kunnen erkend worden als productie-instellingen en hebben bijgevolg rechtstreeks toegang tot MLM na wegneming door een bevoegde arts. Producenten van geneesmiddelen voor geavanceerde allogene therapie hebben die mogelijkheid niet en zijn in dit opzicht volledig afhankelijk van de BMLM. Volgens de indieners van het wetsvoorstel worden de banken niet aangemoedigd om samenwerkingsovereenkomsten te sluiten met ondernemingen die ATMP produceren.

In een ideale wereld zou de toewijzing van MLM door een volledig onafhankelijke instelling gebeuren, volgens strikte vastgelegde toewijzingsregels.

Op dit ogenblik beschikken we in België niet over een volledig onafhankelijke instelling. Daarentegen voorziet de huidige regelgeving dat de BMLM instaan voor de toewijzing, mits goedkeuring van een ethisch comité en onder controle van het FAGG (MLM). Dit vormt volgens de HGR een bruikbaar alternatief, mede gezien de regelgeving voorziet dat de BMLM kunnen samenwerken met intermediaire structuren voor de productie van ATMP's.

Op basis van beschikbare gegevens merkt de HGR op dat de BMLM weinig tot geen vraag naar MLM, en daarmee samenhangende samenwerkingen, kregen van uit de industrie. In de enkele situaties waar dit toch gebeurde kon er in de regel een samenwerkingsakkoord opgesteld worden.

Het lage aantal ATMP's met een marketing autorisatie heeft wellicht niet zozeer te zien met de manier van ter beschikking stellen van MLM door de BMLM. Ook in landen met een andere regelgeving ivm allogene ATMP's zijn er geen of nauwelijks ATMP's die op de markt raken met marketing autorisatie (cfr. slechts 4 producten o.a. ChondroCelect)<sup>7</sup>. En ook als men rekening houdt met de producten in de *pipeline*, en de meer dan 20 producten die momenteel op kleine schaal door Belgische ziekenhuizen verdeeld worden, blijft het een beperkte lijst, zoals blijkt uit een recent rapport).

---

<sup>7</sup> Slechts 1 tissue engineered product (ChondroCelect); verder 1 somatic cell therapy medicinal product (Provenge) en 1 gene therapy medicinal product (Glybera) en 1 combined ATMP (MACI) COM(2014).

### 3.6.4. De BMLM zijn niet in staat om zelf de productie van allogene ATMP's op te nemen

De indieners van het wetsvoorstel suggereren dat de BMLM niet geplaatst zijn om de productie van allogene ATMP's op te nemen gezien de productie van ATMP moet gebeuren in overeenstemming met de GMP-normen. Het doel van BMLM strookt volgens hen niet met dit soort activiteiten.

De werkgroep van de HGR is akkoord dat er momenteel veel onduidelijkheid bestaat inzake de productie van ATMP's.

Op dit moment wordt echter het overgrote deel van de ATMP's in België ter beschikking gesteld door academische onderzoeksinstituten en ziekenhuizen. Dit geldt trouwens ook voor Europa zoals blijkt uit een publicatie van Pearce *et al.*, en ook uit een recent rapport van de Eu commissie ivm de applicatie van de ATMP regulatie in Europa.

## 3.7 Conclusie en aanbevelingen.

Samenvattend geeft de HGR een negatief advies omtrent de uitbreiding van de bevoegdheden van de productie-instellingen naar allogene toepassing.

De HGR stelt immers dat

- de uitbreiding van de bevoegdheden van de productie-instellingen naar ATMP's voor allogene toepassingen, potentiële risico's inhoudt
- de momenteel bestaande regeling, waarbij de BMLM als *non profit* instelling, en zelf nog gecontroleerd door het ethisch comité en het FAGG (MLM), instaan voor de stappen van donatie en toewijzing, en samenwerken met intermediaire structuren, een goed evenwicht weet te behouden tussen een afdoende toegang tot MLM, voldoende traceerbaarheid, veiligheid en betaalbaarheid.

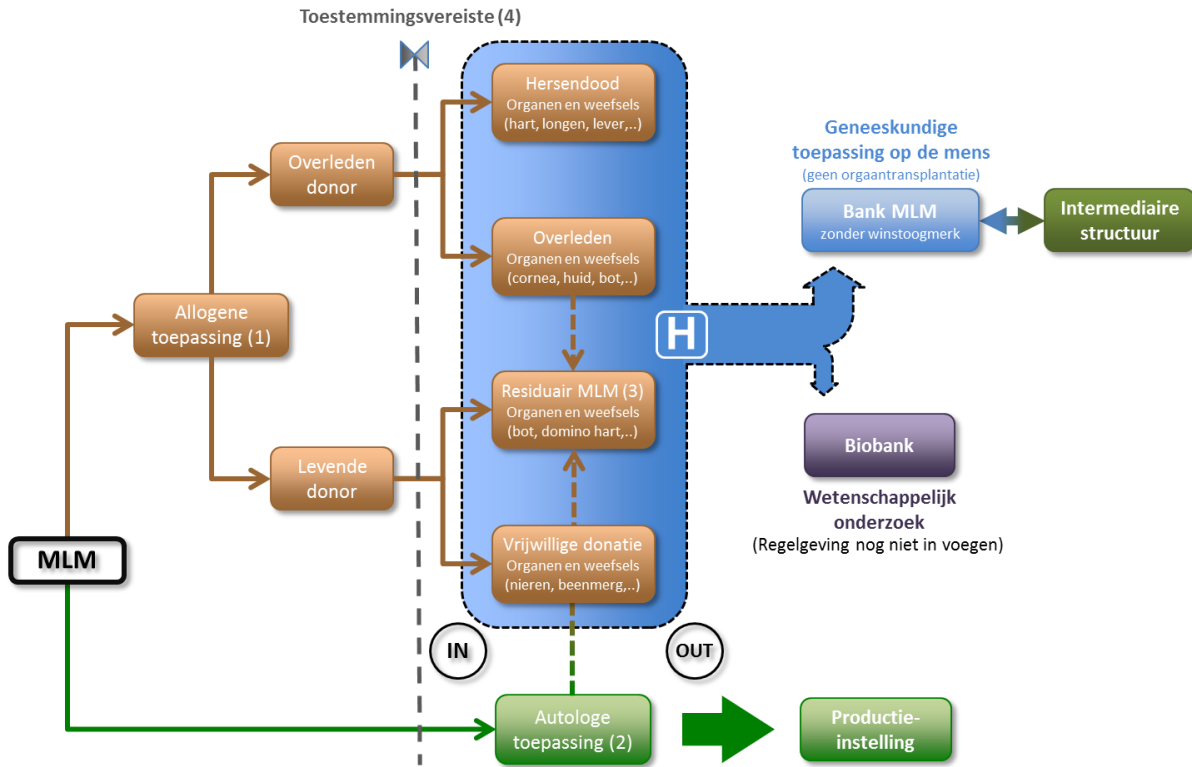
De HGR adviseert wel om de bestaande regeling te optimaliseren door

- meer dialoog tussen de BMLM en de *profit* instellingen, zodat samenwerking gefaciliteerd kan worden
- te voorzien in een transparante en onbevooroordeelde beroepsprocedure in het geval van divergentie betreffende de toewijzing van het MLM
- het luik ivm kosten en betaalbaarheid aan een grondige evaluatie te onderwerpen. In dat kader zou een projectaanvraag bij het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE) kunnen ingediend worden.

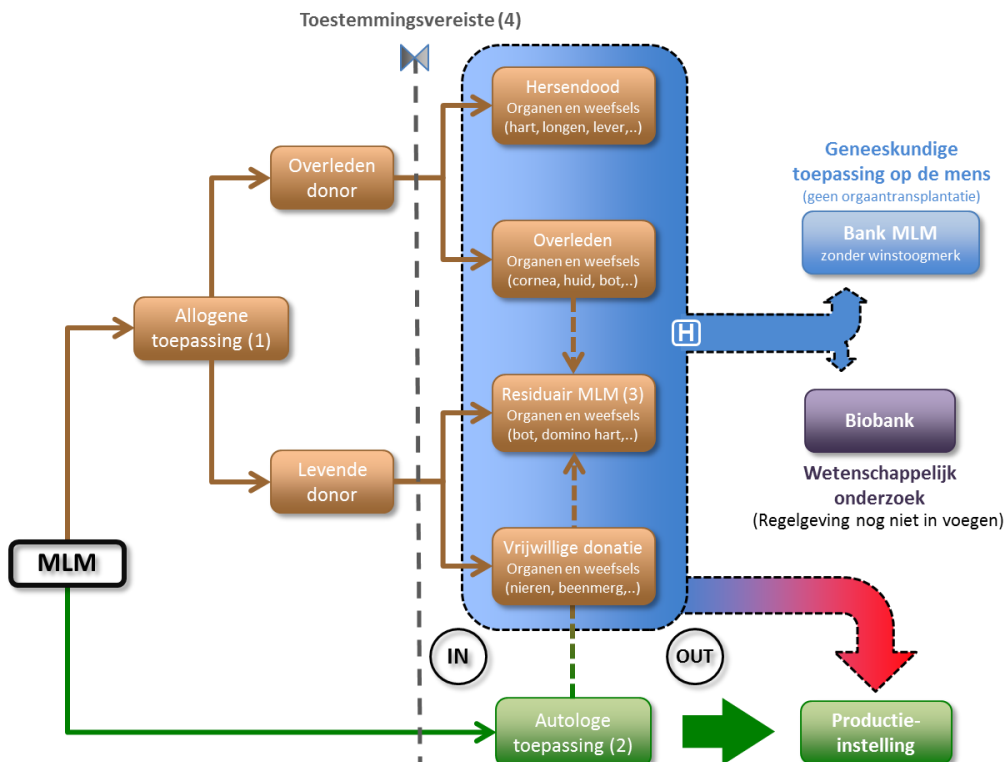
## 4. BIJLAGE

**Bijlage 1.** Verduidelijking bij autologe vs. Allogene toepassing en de toestemming inzake donatie Voor wat betreft de instellingen voor MLM wordt rekening gehouden met de huidig bestaande regelgeving.

### A) ACTUELE TOESTAND



### B) WETSVOORSTEL



- (1) Donatie concept. De toepassing gebeurt op of in een andere persoon als bij wie het MLM weggenomen werd.
- (2) Geen donatie concept. Wegname en gebruik gebeuren in twee stappen van eenzelfde therapeutisch proces. De toepassing gebeurt op of in dezelfde persoon als bij wie het MLM werd weggenomen. De patiënt geeft geïnformeerde toestemming voor het hele therapeutische proces. De tussenkomst van een BMLM werd hier niet noodzakelijk geacht omdat het MLM niet aan even stringente voorwaarden moet voldoen aangezien het om autoloog gebruik gaat. Traceerbaarheids-, veiligheids-, toestemmings- en toewijzings problematieken spelen een minder grote rol.
- (3) Het gedeelte van het MLM dat is weggenomen met het oog op een diagnose of behandeling van de donor dat, nadat een voldoende en relevant gedeelte wordt bewaard voor het stellen, verfijnen of voltooien van de diagnose of de behandeling van de donor op basis van nieuwe wetenschappelijke gegevens, ten aanzien van deze doelstellingen overbodig is en derhalve zou mogen worden vernietigd.
- (4) Toestemmingsvereisten.
  - a) Primair gebruik (MLM wordt gebruikt voor het doel waarvoor het verzameld werd).
    - Levende donor: schriftelijke, geïnformeerde, bewuste en vrije toestemming voor wegname en gebruik.
    - Overleden donor. “Geen bezwaar/vermoeden van toestemming”-systeem.
  - b) Secundair gebruik (MLM wordt aangewend voor een ander doel).
    - Voorafgaand positief advies van een Ethisch Comité.
    - De beheerder van het MLM moet de donor of zijn vertegenwoordiger op de hoogte brengen voorafgaande aan het gebruik en moet een schriftelijke geïnformeerde toestemming verkrijgen voor het secundair gebruik.
    - Uitzonderingen op het verkrijgen van deze toestemming. Indien het i) onmogelijk of ii) ongeëigend zou zijn de toestemming te vragen. iii) Voor het secundair gebruik van residuair materiaal voor wetenschappelijk onderzoek wordt de toestemming van de donor verondersteld (vermoeden van toestemming). De donor, of zijn vertegenwoordiger, moet wel op voorhand schriftelijk op de hoogte gebracht worden dat zijn residuair lichaamsmateriaal mogelijk secundair gebruikt wordt en dat hij hiertegen verzet kan uiten.

## 5. REFERENTIES

- Afssaps – Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Banque de tissus d'origine humaine autorisées aux activités de préparation, conservation, distribution et cession autorisées aux activités d'importation/exportation; 2005.
- Barnes K. Human tissue worth more than diamonds DrugResearcher.com 2006. Internet: <http://www.asterand.com/asterand/investors/publishednews/2006/Asterand06072006.pdf>
- Belgisch Koninkrijk. Wet van 13 juni 1986 betreffende het wegnemen en transplanteren van organen. BS van 14 februari 1987, nr 1987009088, blz 2129.
- Belgische Koninkrijk. Koninkrijk besluit van 15 december 1987 houdende uitvoering van de artikels 13 tot en met 17 van de wet op de ziekenhuizen, zoals gecoördineerd door het koninklijk besluit van 7 augustus 1987. MB van 23 november 2012, blz. 19511.
- Belgisch Koninkrijk. Wet van 8 december 1992 tot bescherming van de persoonlijke levenssfeer ten opzichte van de verwerking van persoonsgegevens. Gecoördineerde versie, zoals laatst gewijzigd door de wet van 11 december 1998, B.S., 3 februari 1999.
- Belgisch Koninkrijk. Wet betreffende de rechten van de patiënt van 22 Augustus 2002 BS van 26 november 2002; blz 43719-43724.
- Belgisch Koninkrijk. Wet van 19 december 2008 inzake het verkrijgen en het gebruik van menselijk lichaamsmateriaal met het oog op de geneeskundige toepassing op de mens of het wetenschappelijk onderzoek. BS van 30 december 2008, nr 2008 - 4682, blz 68774.
- Belgisch Koninkrijk. Koninklijk besluit van 28 september 2009 tot vaststelling van de kwaliteits- en veiligheidsnormen voor het doneren, wegnemen, verkrijgen, testen, bewerken, bewaren en distribueren van menselijk lichaamsmateriaal, waaraan de banken voor menselijk lichaamsmateriaal, de intermediaire structuren voor menselijk lichaamsmateriaal en de productie-instellingen moeten voldoen. BS van 23 oktober 2009, nr 2009-3602/18414, blz. 69409.
- Belgisch Koninkrijk. Koninkrijk besluit van 28 september 2009 tot vaststelling van de bepalingen inzake melding van ernstige ongewenste bijwerkingen en ernstige ongewenste voorvallen met betrekking tot het menselijk lichaamsmateriaal. BS du 23 oktober 2009, nr 2009018415 blz. 69433.
- Belgische Koninkrijk. Koninkrijk besluit van 10 november 2012 tot wijziging van het KB van 23 juni 2003 houdende vaststelling van de normen waaraan een transplantatiecentrum moet voldoende om te worden erkend als medische dienst zoals bedoeld in artikel 44 van de wet op de ziekenhuizen gecoördineerd op 7 augustus 1987. BS van 23 november 2012.
- Bio-ethiek comité. Advies betreffende de toestemming tot wegneming post mortem van menselijk lichaamsmateriaal met het oog op de geneeskundige toepassing op de mens of het wetenschappelijk onderzoek. Advies nr. 54 van 10 december 2012.
- Brownsword R. Human dignity, biolaw, and the basis of moral community. J Int Bioethique 2010;21(4):21-40, 157.
- Chabannon C. La marchandisation des greffes de cellules et tissus. Le Monde, 25 septembre 2013.
- Collins S. Tissue banks: is the Federal Government's oversight adequate? Hearing before the Committee on Governmental Affairs, US Senate. Washington, DC:Diane Publishing Company; 2001.
- Coopman M. Orgaandonatie en het tekort aan donoren in vergelijkend perspectief. De situatie in België en Nederland. Jura falconis.2007-2008;44(3):383-419.
- Council of Europe. Recommendation Rec(2006)4 on Research on Biological Materials of Human Origin 2006. Internet: [http://www.coe.int/t/dg3/healthbioethic/texts\\_and\\_documents/Rec\\_2006\\_4.pdf](http://www.coe.int/t/dg3/healthbioethic/texts_and_documents/Rec_2006_4.pdf).
- Council of Europe. Convention for the protection of human rights and dignity of the human being with regard to the application of biology and medicine: convention on human rights and biomedicine 2007. Internet: <http://conventions.coe.int/Treaty/en/Treaties/html/164.htm>

- Council of Europe. Trafficking in organs, tissues and cells and trafficking in human beings for the purpose of the removal of organs. Joint Council of Europe/United Nation study 2009. Internet : [http://www.coe.int/t/dghl/monitoring/trafficking/docs/news/OrganTrafficking\\_study.pdf](http://www.coe.int/t/dghl/monitoring/trafficking/docs/news/OrganTrafficking_study.pdf).
- du Bus de Warnaffe A. Rapport van de werkgroep over de evaluatie van de opportuniteiten en uitdagingen geassocieerd met innovatieve therapieën, van de Commissie Sociale zaken van de Belgische Senaat. Senaat Documenten No 5-1917/1 en 2 (addendum) 2013. Internet: <http://www.senate.be/www/webdriver?MltabObj=pdf&MlcolObj=pdf&MlnamObj=pdfid&MltypeObj=application/pdf&MlvalObj=83890320>
- du Bus de Warnaffe A. Wetsvoorstel tot wijziging van de wet van 19 December 2008 inzake het verkrijgen en het gebruik van MLM met het oog op de geneeskundige toepassing op de mens of het wetenschappelijk onderzoek, aangaande de productie van ATMP. Senaat Document No 5-2449/1;2008. Internet: <http://www.senat.be/www/webdriver?MltabObj=pdf&MlcolObj=pdf&MlnamObj=pdfid&MltypeObj=application/pdf&MlvalObj=83890887>.
- EC - European Commission. Report COM 2014 188 final from the European Commission to the European Parliament and the Council of 28 March 2014.
- EU - European Union. Commission Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 on setting standards of quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells. Official Journal of the European Union 2004; L 102:48-58.
- EU - European Union. Commission Directive 2006/17/EC of 8 February 2006 implementing Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council as regards certain technical requirements for the donation, procurement and testing of human tissues and cells. Official Journal of the European Union 2006; L 38:40-52.
- EU - European Union. Commission Directive 2006/86/EC of 24 October 2006 implementing Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council as regards traceability requirements, notification of serious adverse reactions and events and certain technical requirements for the coding, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells. Official Journal of the European Union 2006; L 294:32-50.
- EU – European Union. Regulation (EC) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004. Official Journal of the European Union 2007; L 324:121-37.
- EU – European Union. Report from the Commission to the European Parliament and the Council in accordance with article 25 of Regulation (EC) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council on advanced therapy medicinal productus and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC)No 726/2004; 2014.
- FAGG - Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten: lijst van erkende instellingen voor MLM; 2014. Internet: [http://www.fagg-afmps.be/nl/binaries/Lijst%20MLM%20140711\\_tcm290-28032.pdf](http://www.fagg-afmps.be/nl/binaries/Lijst%20MLM%20140711_tcm290-28032.pdf)
- GR – Gezondheidsraad. Naar een duurzame weefselketen; 2014.
- ICIJ - International Consortium of Investigative Journalists (2012) Skin and Bone: The Shadowy Trade in Human Body Parts. Internet: <http://www.icij.org/sites/icij/files/skinbone>
- Kirchhoffer DG, Dierickx K. Human dignity and human tissue: a meaningful ethical relationship? J Med Ethics 2011;37(9):552-6.
- Pearce KF, Hildebrandt M, Greinix H, Scheduling S, Koehl U, Worel N, et al. Regulation of advanced therapy medicinal products in Europe and the role of academia. Cytotherapy 2014;16(3):289-97.
- Pirnay JP, Vanderkelen A, Ectors N, Delloye C, Dufrane D, Baudoux E, et al. Beware of the commercialization of human cells and tissues: situation in the European Union. Cell Tissue Bank 2012;13(3):487-98.



- Pirnay JP, Vanderkelen A, De Vos D, Draye JP, Rose T, Ceulemans C, et al. Business oriented EU human cell and tissue product legislation will adversely impact Member States' health care systems. *Cell Tissue Bank* 2013;14(4):525-60.
- Pirnay JP, Vanderkelen A, Zizi M, De Vos D, Rose T, Laire G, et al. Human cells and tissues: the need for a global ethical framework. *Bull World Health Organ* 2010;88(11):870-2.
- RCOG - Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Scientific Advisory Committee Umbilical cord blood banking: Scientific Advisory Committee Opinion Paper 2. RCOG, London, UK; 2006.
- SaBTO - Advisory Committee on the Safety of Blood, Tissues and Organs. Report on Donation of starting material for cell-based advanced therapies; 2014.
- Sterckx S, Cockbain J. Genetics as Social Practice – Transdisciplinary Views on Science and *Culture* pp 129-144. Ashgat: Farnham, UK; 2014.
- Sun J, Allison J, McLaughlin C, Sledge L, Waters-Pick B, Wease S, et al. Differences in quality between privately and publicly banked umbilical cord blood units: a pilot study of autologous cord blood infusion in children with acquired neurologic disorders. *Transfusion* 2010;50(9):1980-7.
- Titmuss R. *The Gift Relationship: From Human Blood to Social Policy*. London: Allen & Unwin; 1970.
- Tonti-Filippini N. Commercialization of Human Tissue Products. *J Transplant Technol Res* 2013;3(2).
- TRIP - Transfusion and Transplantation Reactions in Patients. Rapport 2015. Biovigilance Nederland.

## 6. SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP

Al de deskundigen hebben **op persoonlijke titel** aan de werkgroep deelgenomen. De namen van de deskundigen van de HGR benoemd per KB alsook de leden van het Bureau en het College zijn beschikbaar op onze website (link: [samenstelling en werking](#)). De algemene belangenverklaringen van de experts en de samenstelling van het College zijn beschikbaar op onze website [www.css-hgr.be](http://www.css-hgr.be).

De volgende deskundigen hebben hun medewerking verleend bij het opstellen van het advies:

BAUDOUX Etienne	Geneeskunde, celtherapie	ULg
BEELE Hilde	Geneeskunde, dermatologie	UZ Gent
BOUTSEN-ECTORS Nadine	Geneeskunde, pathologische anatomie	KUL
DELFORGE Alain	Geneeskunde, celtherapie	ULB
DELLOYE Christian	Geneeskunde, orthopedisch chirurgie	UCL
DE SUTTER Petra	Voortplantingsgeneeskunde	UZ Gent
GUNS Johan	Medisch-sociale wetenschappen	UZ Brussel
HEINEN Ernst	Humane histologie	ULg
PIRNAY Jean-Paul	Medische wetenschappen	MHKA
VAN DEN ABBEEL Etienne	Voortplantingsgeneeskunde, embryologie	UZ Gent
VAN GEYT Caroline	Medisch-sociale wetenschappen	UZ Gent
VAN RIET Ivan	Geneeskunde, celtherapie	UZ Brussel
VANDERKELEN Alain	Geneeskunde, algemene chirurgie	HMRA
VERBEKEN Gilbert	Biologie, QA/QC/RA	MHKA

De volgende deskundigen werden geraadpleegd:

CHABANNON Christian	Geneeskunde, transplantatie, Celtherapie	Institut Paoli-Calmettes, Marseille FRANCE
JENNES Serge	Geneeskunde, brandwonden	MHKA
PIRENNE Jacques	Abdominale transplantatiechirurgie	UZ Leuven
SCHOTSMANS Paul	Medische ethiek	KUL
STERCKX Sigrid	Medische ethiek	UZ Gent
YSEBAERT Dirk	Abdominale transplantatiechirurgie	UZA

Het voorzitterschap werd verzekerd door Hilde BEELE en het wetenschappelijk secretariaat door Muriel BALTES.

## Over de Hoge Gezondheidsraad (HGR)

De Hoge Gezondheidsraad is een federale dienst die deel uitmaakt van de FOD Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu. Hij werd opgericht in 1849 en geeft wetenschappelijke adviezen i.v.m. de volksgezondheid aan de ministers van volksgezondheid en van leefmilieu, aan hun administraties en aan enkele agentschappen. Hij doet dit op vraag of op eigen initiatief. De HGR neemt geen beleidsbeslissingen, noch voert hij ze uit, maar hij probeert het beleid inzake volksgezondheid de weg te wijzen op basis van de recentste wetenschappelijk kennis.

Naast een intern secretariaat van een 25-tal medewerkers, doet de Raad beroep op een uitgebreid netwerk van meer dan 500 experten (universiteitsprofessoren, medewerkers van wetenschappelijke instellingen), waarvan er 200 tot expert van de Raad zijn benoemd; de experts komen in multidisciplinaire werkgroepen samen om de adviezen uit te werken.

Als officieel orgaan vindt de Hoge Gezondheidsraad het van fundamenteel belang de neutraliteit en onpartijdigheid te garanderen van de wetenschappelijke adviezen die hij aflevert. Daartoe heeft hij zich voorzien van een structuur, regels en procedures die toelaten doeltreffend tegemoet te komen aan deze behoeften bij iedere stap van het tot stand komen van de adviezen. De sleutelmomenten hierin zijn de voorafgaande analyse van de aanvraag, de aanduiding van de deskundigen voor de werkgroepen, het instellen van een systeem van beheer van mogelijke belangenconflicten (gebaseerd op belangenverklaringen, onderzoek van mogelijke belangenconflicten, en een referentiec comité) en de uiteindelijke validatie van de adviezen door het College (eindbeslissingorgaan). Dit coherent geheel moet toelaten adviezen af te leveren die gesteund zijn op de hoogst mogelijke beschikbare wetenschappelijke expertise binnen de grootste mogelijke onpartijdigheid.

De adviezen van de werkgroepen worden voorgelegd aan het College. Na validatie worden ze overgemaakt aan de aanvrager en aan de minister van volksgezondheid en worden de openbare adviezen gepubliceerd op de website ([www.hgr-css.be](http://www.hgr-css.be)), behalve wat betreft vertrouwelijke adviezen. Daarnaast wordt een aantal onder hen gecommuniceerd naar de pers en naar doelgroepen onder de beroepsbeoefenaars in de gezondheidssector.

De HGR is ook een actieve partner binnen het in opbouw zijnde EuSANH netwerk (*European Science Advisory Network for Health*), dat de bedoeling heeft adviezen uit te werken op Europees niveau.

Indien U op de hoogte wil blijven van de activiteiten en publicaties van de HGR kan U een mailtje sturen naar [info.hgr-css@health.belgium.be](mailto:info.hgr-css@health.belgium.be).