



## **ADVIES VAN DE HOGE GEZONDHEIDSRAAD nr. 9218**

### **Ontwerp van koninklijk besluit betreffende de ziekenhuisvrijstelling voor geneesmiddelen voor geavanceerde therapie**

Versie gevalideerd op het College van  
Mei 2015<sup>1</sup>

#### **I INLEIDING**

De Hoge Gezondheidsraad (HGR) heeft van Mevrouw de Minister Onkelinx een adviesaanvraag ontvangen over een ontwerp van koninklijk besluit (KB) betreffende de ziekenhuisvrijstelling voor geneesmiddelen voor geavanceerde therapie [*advanced therapy medicinal products (ATMPs)*]. Dit verzoek om advies werd ook gestuurd naar het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE), het Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering (RIZIV) en de Nationale Raad voor Ziekenhuisvoorzieningen (NRZV). Er wordt aan deze vier instellingen gevraagd een advies te formuleren in functie van hun respectievelijke competenties.

Zoals vermeld in de adviesaanvraag zijn de redenen waarom Mevrouw de Minister een advies van deze verschillende instellingen wenst:

- Het ontwerp legt bijkomende en nieuwe voorwaarden op voor de productie van bepaalde geneesmiddelen in de ziekenhuizen;
- daarnaast worden ook retributies voorzien voor dossierbehandeling en inspectie, terwijl dit alsnog niet het geval is voor de inspecties van de banken voor menselijk lichaamsmateriaal in de ziekenhuizen;
- er worden een aantal bijkomende beperkingen voorzien, zoals een verbod van productie in geval er een klinische studie zou lopen met een gelijkaardig product en een verbod van gebruik van klinische gegevens voor een latere registratie als geneesmiddel;
- ten slotte wordt het regime van ziekenhuisvrijstelling onmogelijk gemaakt voor translationele toepassingen van bepaalde ATMPs, derhalve worden nieuwe ontwikkelingen in academische instellingen sterk belemmerd.

<sup>1</sup> De Raad behoudt zich het recht voor om in dit document op elk moment kleine typografische verbeteringen aan te brengen. Verbeteringen die de betekenis wijzigen, worden echter automatisch in een erratum opgenomen. In dergelijk geval wordt een nieuwe versie van het advies uitgebracht.

In de adviesaanvraag wordt er ook vermeld dat het wenselijk is dat er duidelijkheid wordt geschept over de wijze waarop deze producten in het algemeen dienen ten laste genomen te worden. Uiteindelijk wijst de Minister erop dat bedoelde ATMPs vaak niet beschikbaar zijn omdat het commercieel niet interessant is ze verder te ontwikkelen en dat ze in sommige gevallen levensreddend zijn of dat er geen alternatief is zodat ze als *ultimum refugiens* moeten beschouwd worden.

## II CONCLUSIE EN AANBEVELINGEN

De transplantatie van menselijk lichaamsmateriaal (MLM) redt vele levens en herstelt falende functies in ontvangende patiënten. Het opkomende en veelbelovende veld van de regeneratieve geneeskunde, dat zich bezig houdt met de regeneratie van cellen, weefsels en organen, wendt gemanipuleerd MLM aan in geavanceerde therapieën (bv. stamceltherapie). Zowel ziekenhuis cel- en weefselbanken als biotechnologie en farmaceutische bedrijven zetten MLM om in producten voor geavanceerde therapie. **Het belang van de patiënt moet hierbij centraal staan. Het is belangrijk dat elke patiënt die hier behoefte aan heeft, toegang heeft tot veilige, efficiënte en financieel haalbare producten voor geavanceerde therapie.**

De Europese Commissie (EC) ontwierp een communautair kader voor het in de handel brengen van geneesmiddelen voor geavanceerde therapie (*advanced therapy medicinal products* (ATMPs)). In 2007 stelde het Europese Parlement en de Raad de ATMP Verordening vast. Deze verordening verleent aan de lidstaten de bevoegdheid om een ziekenhuisuitzondering toe te staan voor producten voor geavanceerde therapie die worden ontwikkeld, geproduceerd en gebruikt door artsen in een ziekenhuis.

In België worden momenteel meer dan 20 producten voor geavanceerde therapie geproduceerd door cel- en weefselbanken in ziekenhuizen. Deze producten werden in het verleden geregeld door 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. Het is de bedoeling dat deze producten in de nabije toekomst zullen geregeld worden door het KB betreffende de ziekenhuisvrijstelling voor geneesmiddelen voor geavanceerde therapie.

We zullen de in een hospitaal geproduceerde producten voor geavanceerde therapie, waarvan hier sprake is, als “heATMP” (*hospital exemption advanced therapy medicinal products*) benoemen.

Op vraag van de Minister van Volksgezondheid heeft de HGR het ontwerp-KB ATMP ziekenhuisvrijstelling, geanalyseerd. Zoals reeds aangegeven in het schrijven van 5 november 2014 is de HGR van mening dat het voorliggend KB belangrijke implicaties heeft voor de Volksgezondheid. Meer bepaald is de Raad tot de volgende conclusies en aanbevelingen gekomen

Dit ontwerp-KB ATMP ziekenhuisvrijstelling, maar ook de ATMP Verordening op zich, zal belangrijke financiële implicaties hebben en de toegang van patiënten tot producten voor geavanceerde therapie mogelijks belemmeren. De HGR is van mening dat de reeds beschikbare geavanceerde behandelingen beschikbaar moeten blijven voor de patiënten die er nood aan hebben.

Daarnaast is het essentieel om, in het belang van de Volksgezondheid, de ontwikkeling van nieuwe producten en het translationeel onderzoek te promoten, of het nu gaat om een ontwikkeling in een universitaire, ziekenhuis- of industriële setting.

**De HGR wijst de Minister erop dat indien artikel 5 §2, alinea 4 van het ontwerp van KB aanvaard wordt, er een probleem dreigt met de toegang tot de innoverende therapieën voor alle patiënten die hier nood aan hebben.**

De HGR stelt zich vragen i.v.m. de haalbaarheid van dit ontwerp-KB, meer bepaald op financieel vlak. Bijgevolg adviseert de HGR de Minister om aan het KCE te vragen een studie te laten uitvoeren naar de financiële haalbaarheid van het ontwerp-KB ATMP ziekenhuisvrijstelling. Deze studie zou o.a. moeten bepalen wat de meerprijs zal zijn als de huidige heATMP's volgens de vereisten van dit ontwerp-KB zullen geproduceerd worden.

Het ontwerp-KB stelt hogere eisen inzake de productie en het ter beschikking stellen van ATMP's volgens de ziekenhuisvrijstelling, in vergelijking met de ons omringende landen. Gezien de bijkomende kostprijs die dit meebrengt, lijkt het nuttig om aan de hand van een risico-analyse na te gaan of de huidige productiemethode en de huidige vrijgaveprocedure van de heATMP's risico's voor de volksgezondheid inhouden

De HGR wijst erop dat de gegevens die zijn verzameld in het kader van een ziekenhuisvrijstelling, moeten kunnen worden gebruikt om de voordelen en de risico's van het product te documenteren.

Tenslotte maakt de HGR zich zorgen over de investeringen die door de betrokken spelers gemaakt werden en dreigen verloren te gaan als de ziekenhuisvrijstelling acuut gestopt wordt van zodra een analoog ATMP op de markt komt of in een klinische studie aangewend wordt.

De HGR vraagt aan de Minister om rekening te houden met de hoger vermelde risico's en aandachtspunten, verbonden aan dit ontwerp-KB, en om alternatieve oplossingen te overwegen, binnen het bestaande Europese juridische kader.

Artikel 3 van Richtlijn 2001/83/EG (Cuende et al., 2014), en ook artikels 2 en 5 (Bredin Prat Lawyers, 2012) (zie bijlage 2 voor meer details), bepalen immers dat deze Richtlijn niet van toepassing is op geneesmiddelen voor geavanceerde therapie die voldoen aan de ziekenhuisvrijstelling. De lidstaten moeten er wel voor zorgen dat de nationale traceerbaarheid en de vereisten van geneesmiddelenbewaking, alsook de specifieke kwaliteitsnormen die in deze paragraaf worden genoemd, gelijkwaardig zijn aan die welke op communautair niveau worden gehanteerd voor geneesmiddelen voor geavanceerde therapieën.

**De HGR stelt zich dan ook de vraag of vereisten van de wet MLM van 19 december 2008 en zijn uitvoeringsbesluiten (mbt o.a. de traceerbaarheid, biovigilantie, kwaliteit en veiligheid van het MLM), waaraan de heATMP's momenteel voldoen, als "gelijkwaardig" kunnen beschouwd worden en als legaal kader voor de heATMP's kunnen dienen.**

**De HGR vestigt de aandacht op de volgende punten: (1) sommige heATMP's worden enkel door ziekenhuizen bereid en zullen door deze ziekenhuizen nooit in de handel worden gebracht, (2) tot op heden is er geen bewijs geleverd om te kunnen stellen dat de huidige heATMP's nadelig voor de volksgezondheid zouden zijn.**

In het belang van de patiënten lijkt het essentieel om de ziekenhuizen de mogelijkheid te laten om deze producten te handhaven tot er een equivalent beschikbaar, betaalbaar en toegankelijk is voor ALLE patiënten die daar nood aan hebben, zonder dat het gebruik ervan afhangt van het feit of deze ziekenhuispraktijken al dan niet als routinematig worden opgevat.

#### Sleutelwoorden en MeSH descriptor terms<sup>2</sup>

Mesh terms*	Keywords	Sleutelwoorden	Mots clés	Schlüsselwörter
Public health	Public health	Volksgesondheid	Santé publique	Volksgesundheit
Drug	Medicinal product	Geneesmiddel	Médicament	Arzneimittel
Investigational therapy	Advanced therapy	Geavanceerde therapie	Thérapie innovante	Neuartige Therapie
Individualized medicine				
	Tissue engineering	Weefselmanipulatie	Ingénierie tissulaire	Gewebebearbeitung
Hospital exemption	Hospital exemption	Ziekenhuisvrijstelling	Exemption hospitalière	Krankenhausbefreiung
Regulation	Regulation	Reglementering	Règlement	Vorschriften
Legislation				
	ATMP Regulation	ATMP Verordening	Règlement ATMP	ATMP Verordnung
Clinical trial	Clinical trial	Klinische proef	Essai clinique	Klinische Studie

MeSH (Medical Subject Headings) is de thesaurus van de NLM (National Library of Medicine) met gecontroleerde trefwoorden die worden gebruikt voor het indexeren van artikelen voor PubMed <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>.

<sup>2</sup> De Raad wenst te verduidelijken dat de MeSH-termen en sleutelwoorden worden gebruikt voor referentiedoeleinden en een snelle definitie van de scope van het advies. Voor nadere inlichtingen kunt u het hoofdstuk "methodologie" raadplegen.

### III METHODOLOGIE

Na analyse van de vraag hebben het College van de HGR en de voorzitter van de werkgroep de nodige expertises bepaald. Op basis hiervan werd een *ad hoc* werkgroep opgericht met deskundigen in de volgende disciplines: geavanceerde therapie, menselijk lichaamsmateriaal, medische ethiek en medisch recht. De experts van de werkgroep hebben een algemene belangenverklaring en een *ad hoc* verklaring ingevuld en de Commissie voor Deontologie heeft het potentieel risico op belangenconflicten beoordeeld.

Het advies berust op een overzicht van de wetenschappelijke literatuur, zowel uit wetenschappelijke tijdschriften (*peer reviewed*) als uit rapporten van nationale en internationale organisaties die in deze materie bevoegd zijn, alsook op het oordeel van de experts.

Na een uitgebreide schetsing van de context en de achtergrond, wordt dieper in gegaan op definities en interpretaties. Vervolgens wordt in detail ingegaan op de risico's die het voorliggend ontwerp van KB met zich mee kan brengen. Een aantal deelaspecten worden nog verder uitgewerkt in de 3 bijlagen van dit advies.

Na goedkeuring van het advies door de *ad hoc* werkgroep en door de permanente werkgroep "Cellen, weefsels en organen van menselijke en dierlijke oorsprong" werd het advies ten slotte gevalideerd door het College.

## IV UITWERKING EN ARGUMENTATIE

### Lijst van afkortingen

ATMP	<i>Advanced therapy medicinal products</i>
DG	<i>Directorate General</i>
EC	Europese Commissie
EG	Europese Gemeenschap
EU	Europese Unie
FAGG	Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
GMP	<i>Good manufacturing practices</i>
GTMP	<i>Gene therapy medicinal products</i>
heATMP	<i>Hospital exemption advanced therapy medicinal product</i>
HE	<i>Hospital exemption</i> (ziekenhuisvrijstelling)
HGR	Hoge Gezondheidsraad
IPTS	<i>Institute for Prospective Technological Studies</i>
JRC	<i>Jont Research Centre</i>
KB	Koninklijk Besluit
KCE	Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg
KMO	Kleine en middelgrote ondernemingen
MA	<i>Marketing authorisation</i>
MLM	Menselijk lichaamsmateriaal
NRZV	Nationale Raad voor Ziekenhuisvoorzieningen
RIZIV	Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering
sCTMP	<i>Somatic cell therapy medicinal product</i>
TEP	<i>Tissue engineered product</i>
VHB	Vergunning voor het in de handel brengen
VS	Verenigde Staten

De HGR heeft de drie andere door de Minister bevroegde instellingen gecontacteerd teneinde eeniederders taken duidelijk te definiëren en tegenstrijdigheden te voorkomen. Na onderling overleg werd besloten dat de vier instellingen elk onafhankelijk en in functie van hun competenties antwoorden aan Mevrouw de Minister.

De werkgroep heeft beslist een globaal advies te geven aan de Minister. Dit betekent een antwoord dat gericht is op de volksgezondheid, maar ook met aandacht voor socio-economische en ethische aspecten. Het socio-economische aspect is namelijk onlosmakelijk verbonden met het aspect volksgezondheid. Zonder financiering kan het ontwerp-KB niet worden uitgevoerd. Een adequate terugbetaling van geavanceerde therapieën is belangrijk om een horizontale toegang tot deze geneesmiddelen te verzekeren. **De beschikbaarheid van geneesmiddelen, voor alle patiënten die er baat bij kunnen hebben en dit aan een prijs die gedragen kan worden door de sociale zekerheid, zou steeds centraal moeten staan bij de ontwikkeling en de toelating van geneesmiddelen en bij het opstellen van relevante regelgeving.**

### 1 Context en achtergrond

## 1.1 Geneesmiddelen voor geavanceerde therapie (ATMP)

Geneesmiddelen voor geavanceerde therapie [*advanced therapy medicinal products (ATMPs)*], zijn geneesmiddelen die zijn gemaakt van menselijke cellen, weefsels en/of genen (cfr. Ook bijlage 1). Zij kunnen baanbrekende nieuwe behandelingen bieden voor vele ziekten en verwondingen. ATMPs zijn verschillend van conventionele geneesmiddelen, die meestal bestaan uit chemicaliën of natuurlijke producten.

De Europese Commissie (EC), en meer specifiek *DG Enterprise and Industry*, ontwierp een communautair kader voor het in de handel brengen van geneesmiddelen voor geavanceerde therapie dat een hoog niveau van bescherming van de menselijke gezondheid moet verzekeren en een vrij verkeer van ATMPs moet garanderen. In 2007 stelde het Europese Parlement en de Raad (die de bevolking, en dus ook de patiënten van de EU vertegenwoordigen) de ATMP Verordening vast. De Europese beleidsmakers gingen ervan uit dat academische instellingen en ziekenhuizen nauwelijks geïnteresseerd waren in de productie van producten voor geavanceerde therapie (Bock et al., 2005). De EC erkende dat de commercialisering van MLM een aantal ethische en socio-economische problemen met zich zou meebrengen, maar riep het subsidiariteitsbeginsel in om deze problemen over te hevelen naar de lidstaten (EU, 2002). De ATMP Verordening verleent lidstaten de bevoegdheid om een ziekenhuisuitzondering toe te staan voor ATMPs die worden ontwikkeld, geproduceerd en gebruikt door artsen in een ziekenhuis.

In de EU worden ATMPs geregeld door Richtlijn 2001/83/EG (tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor menselijk gebruik – “de Geneesmiddelen Richtlijn”) en Verordening (EG) nr. 726/2004 (tot vaststelling van communautaire procedures voor het verlenen van vergunningen en het toezicht op geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik en tot oprichting van een Europees Geneesmiddelenbureau), gewijzigd bij Verordening (EG) nr. 1394/2007 (betreffende geneesmiddelen voor geavanceerde therapie), die specifieke regels stelt met betrekking tot hun gecentraliseerde handelsvergunning [*marketing authorisation (MA)*], het toezicht en de geneesmiddelenbewaking.

De ATMP Verordening is sinds 30 december 2008 van toepassing en heeft tot doel een gemeenschappelijk kader voor het in de handel brengen van ATMPs te creëren. Ze is door *Directorate General (DG) Enterprise and Industry* ontworpen om een hoog niveau van bescherming van de menselijke gezondheid te verzekeren en een vrij verkeer van ATMPs in de EU te garanderen (EC 2014). In 2005, had een studie uitgevoerd door de *European Commission Joint Research Centre (DG JRC)* en de *Institute for Prospective Technological Studies (IPTS)* namelijk gesuggereerd dat het ontbreken van een op maat gemaakte en uniforme EU-wetgeving het vrije verkeer van ATMPs en de toegang van patiënten tot innovatieve therapieën, en bij uitbreiding de bescherming van de gezondheid in de hele EU, zou bedreigen (Bock et al., 2005). Deze studie kwam ook tot de conclusie dat ziekenhuizen betrokken waren in onderzoek naar geavanceerde therapieën en weefselmanipulatie als een toekomstige strategische optie beschouwden, maar nog geen weefselmanipulatieproducten produceerden. Men ging ervan uit dat het EU *tissue engineering* veld zou overheerst worden door kleine en middelgrote



biotechnologie bedrijven, maar ook grote farmaceutische bedrijven zouden bereid zijn te investeren in deze veelbelovende tak van de medische technologie.

ATMPs moeten bereid worden volgens *Good Manufacturing Practice* (GMP) productiestandaarden, zoals beschreven in annex 2 van de GMP richtlijnen. GMP is een vereiste voor de productie van geneesmiddelen. ATMPs moeten worden toegepast als geregistreerde geneesmiddelen met een handelsvergunning. Informatie over de toelatingsprocedure staat op <http://www.ema.europa.eu>.

De Europese ATMP classificatie is gebaseerd op de evaluatie van de bewerkingen uitgevoerd op cellen en weefsels (al dan niet wezenlijk gemanipuleerd) en hun doeleinden. Cellen of weefsels die wezenlijk werden gemanipuleerd (zoals hieronder vermeld) en worden gebruikt voor therapeutische doeleinden worden ATMPs genoemd (*Reflection paper on classification of advanced therapy medicinal products*, EMA/CAT/600280/2010).

Onder ATMP wordt verstaan elk van de volgende geneesmiddelen voor menselijk gebruik:

- geneesmiddelen voor gentherapie [*gene therapy medicinal products* (GTMPs)], zoals bepaald in bijlage I, deel IV, van Richtlijn 2001/83/EG;
- geneesmiddelen voor somatische celtherapie [*somatic cell therapy medicinal products* (sCTMPs)], zoals bepaald in bijlage I, deel IV, van Richtlijn 2001/83/EG;
- weefselmanipulatieproducten [*tissue engineered products* (TEPs)], zoals bepaald in artikel 2 1 (b) van Verordening (EG) nr. 1394/2007;
- gecombineerde geneesmiddelen voor geavanceerde therapie, zoals bepaald in artikel 2 1 (b) van Verordening (EG) nr. 1394/2007.

Onder “**weefselmanipulatieproduct**” wordt verstaan een product dat:

- geheel of gedeeltelijk uit gemanipuleerde cellen of weefsels bestaat, en
- 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.

Een weefselmanipulatieproduct kan cellen of weefsels van menselijke of dierlijke oorsprong, dan wel van menselijke en dierlijke oorsprong bevatten. De cellen of weefsels kunnen levensvatbaar of niet-levensvatbaar zijn. Producten die niet levensvatbare menselijke of dierlijke cellen bevatten en die niet voornamelijk een farmacologisch, immunologisch of metabolisch effect bewerkstelligen vallen niet onder de definitie van een ATMP. Een weefselmanipulatieproduct kan ook aanvullende stoffen bevatten, zoals cellulaire producten, biomoleculen, biomaterialen, chemische stoffen, *scaffolds* of matrices.

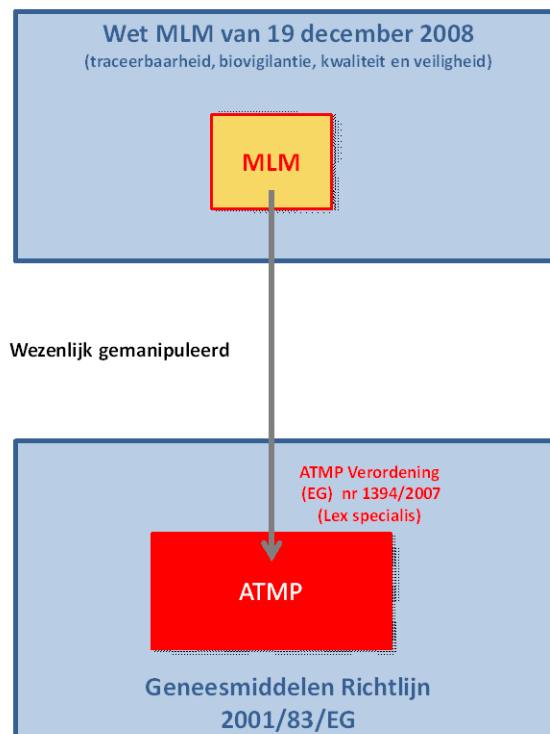
Cellen of weefsels worden beschouwd als zijnde “gemanipuleerd” wanneer zij aan ten minste een van de volgende voorwaarden voldoen:

- de cellen of weefsels zijn **wezenlijk gemanipuleerd**, waarbij hun voor de beoogde regeneratie, reparatie of vervanging relevante biologische eigenschappen, fysiologische

functies of structurele eigenschappen zijn verwezenlijkt [de manipulaties die niet beschouwd worden als wezenlijke manipulaties worden opgesomd in bijlage 1 van Verordening (EG) nr. 1394/2007: snijden; malen; vormen; centrifugeren; onderdompelen in antibiotische of antimicrobiële oplossingen; steriliseren, bestralen, scheiden, concentreren of reinigen van cellen; filtreren; lyofiliseren; invriezen en cryopreserveren];

- de cellen of weefsels zijn niet bestemd om bij de ontvanger voor dezelfde essentiële functie(s) te worden gebruikt als die waarvoor zij bij de donor dienden

**Gedoneerd MLM dat aan de basis ligt van ATMPs**, wordt “grondstof” of startmateriaal voor ATMPs genoemd. Dit MLM dient te voldoen aan Richtlijn 2004/23/EG tot vaststelling van kwaliteits- en veiligheidsnormen voor het doneren, verkrijgen, testen, bewerken, bewaren en distribueren van menselijke weefsels en cellen. Ter uitvoering van richtlijn 2004/23/EG werden 2 dochterrichtlijnen uitgevaardigd, waaronder richtlijn 2006/86/EG betreffende de traceerbaarheidsvereisten, de melding van ernstige ongewenste voorvallen en bepaalde technische voorschriften voor het coderen, bewerken, conserveren, bewaren en distribueren van menselijke weefsels en cellen. Deze Richtlijnen werden in België omgezet in 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. **De ATMP Verordening heeft tot gevolg dat een aantal producten die vroeger onder de MLM regelgeving vielen, vandaag als ATMP en dus als geneesmiddelen worden beschouwd.**



Schema 1: Als menselijk lichaamsmateriaal (MLM) wezenlijk gemanipuleerd wordt, wordt het beschouwd als een geneesmiddel voor geavanceerde therapie [*advanced therapy medicinal products* (ATMP)].

## 1.2 De ziekenhuisvrijstelling

De EU heeft het begrip “ziekenhuisvrijstelling” ingevoerd teneinde voor ATMPs in bepaalde situaties (bv. ATMPs die worden ontwikkeld en gebruikt door artsen in een ziekenhuisomgeving) een uitzondering te kunnen maken op de eis te voldoen aan alle verplichtingen die gelden voor geneesmiddelen (zoals bv. een handelsvergunning via de centrale Europese procedure).

Artikel 28 van Verordening (EG) nr. 1394/2007 stelt dat “geneesmiddelen voor geavanceerde therapie, zoals gedefinieerd in Verordening (EG) nr. 1394/2007, **die volgens een individueel medisch recept voor een op bestelling gemaakt product die voor een bepaalde patiënt op niet routinematige basis volgens specifieke kwaliteitsnormen worden bereid en binnen dezelfde lidstaat in een ziekenhuis worden gebruikt onder de exclusieve professionele verantwoordelijkheid van een beoefenaar van een medisch beroep**”, de “toestemming tot de vervaardiging van deze producten” wordt verleend door de bevoegde autoriteit van de lidstaat. De lidstaten zorgen ervoor dat de nationale traceerbaarheid en de vereisten van geneesmiddelenwaakzaamheid, alsook de **specifieke kwaliteitsnormen die in deze paragraaf worden genoemd, gelijkwaardig zijn aan die welke op communautair niveau worden gehanteerd voor geneesmiddelen voor geavanceerde therapieën, waarvoor een vergunning is vereist op grond van Verordening (EG) nr. 726/2004” (Artikel 3 van Richtlijn 2001/83/EG)**. Deze bepaling wordt de ziekenhuisvrijstelling [*hospital exemption* (HE)] genoemd. In deze tekst zullen wij de producten voor geavanceerde therapie die voldoen aan de vereisten voor ziekenhuisvrijstelling heATMP (*hospital exemption advanced therapy medicinal products*) noemen.

De lidstaten moeten er dus voor zorgen dat de productie van ATMPs met HE wordt toegestaan door de bevoegde nationale competente autoriteit en dat de traceerbaarheid, de geneesmiddelenbewaking en de specifieke kwaliteitsnormen gelijkwaardig zijn aan die die van toepassing zijn op ATMPs waaraan een gecentraliseerde handelsvergunning wordt verleend. De HE moet worden omgezet in nationale wetgeving. Sommige EU lidstaten hebben dit al gedaan, met Finland, het Verenigd Koninkrijk en Duitsland als eerste.

Bepaalde van de in het ziekenhuis ontwikkelde producten worden al sinds geruime tijd gebruikt en hebben het mogelijk gemaakt om vele patiënten te behandelen zonder dat daarbij veiligheids- of kwaliteitsproblemen werden gemeld. **In het belang van de patiënten lijkt het essentieel om de ziekenhuizen de mogelijkheid te laten om deze producten te handhaven tot er een equivalent beschikbaar, betaalbaar en toegankelijk is voor ALLE patiënten die daar nood aan hebben, zonder dat het gebruik ervan afhangt van het feit of deze ziekenhuispraktijken al dan niet als routinematig worden opgevat.** Het zou daarom nodig zijn om de vereisten van dit KB te versoepelen en om de bevoegde overheden toe te laten om in het algemene belang een uitzondering te verlenen.

### 1.3 De huidige situatie in de EU

In 2014, analyseerde de EC de impact van 6 jaar toepassing van de ATMP Verordening (EC 2014). Slechts vier ATMPs (waaronder één weefselmanipulatieproduct) kregen een vergunning voor het in de handel brengen en de meeste onderzoeken naar ATMPs worden uitgevoerd door kleine ondernemingen en instellingen zonder winstoogmerk. Grote farmaceutische bedrijven zijn verantwoordelijk voor amper 2% van de klinische proeven (EC, 2014). Uit de door de lidstaten verstrekte gegevens blijkt echter dat er tot april 2012 ongeveer 60 ziekenhuisuitzonderingen zijn toegestaan (in de lidstaten waar het HE kader toen al in voegen was) (EC, 2014). M.a.w., het lijkt erop dat de *DG Enterprise and Industry* het aandeel van de ziekenhuizen in het ATMP veld enigszins onderschat heeft.

Ontwikkelaars die een vergunning voor het in de handel brengen willen aanvragen geven aan dat ze een concurrentienadeel zouden kunnen hebben ten opzichte van diegenen die de producten op basis van de ziekenhuisuitzondering in de handel brengen. De industrie vreest dat de ziekenhuisuitzondering de normale route zou kunnen worden via welke geavanceerde therapieën *in de handel worden gebracht* en dat dit nadelige gevolgen voor de volksgezondheid kunnen hebben (EC, 2014). **De HGR maakt hierbij de kanttekening dat ziekenhuizen niet noodzakelijk ATMPs in de handel willen brengen (zie punt 2. Definitie en interpretatie), dat er tot op heden geen bewijs geleverd werd dat de huidige heATMPs nadelig zouden zijn voor de volksgezondheid en dat vandaag een aantal 'geavanceerde' therapieën niet meer ter beschikking zouden zijn indien ze niet door ziekenhuizen bereid werden.**

Een voorbeeld. Voor de behandeling van zwaar verbrande patiënten deed een Frans brandwondencentrum in het verleden beroep op een Amerikaans farmaceutisch bedrijf voor de productie van autologe keratinocyten culturen. Wanneer het diensthoofd van het Franse brandwondencentrum in december 2014 een bestelling plaatst bij het Amerikaanse bedrijf, kreeg hij te horen dat het bedrijf de productie van keratinocyten culturen had afgesplitst naar een ander bedrijf, dat helaas niet toelevert aan de EU markt. De klanten werden hiervan niet op de hoogte gebracht. Het Franse brandwondencentrum heeft geen autologe keratinocyten enten kunnen vinden op de EU markt. Een Belgische keratinocytenbank heeft vervolgens, binnen de Belgische overgangssituatie en met toestemming (*à titre compassionnel exclusivement pour ce malade*) van de Franse competente autoriteiten, autologe keratinocyten geproduceerd voor deze Franse patiënt. Het ging hier wellicht om een éénmalige oplossing, want zelfs indien de Belgische keratinocytenbank een ziekenhuisvrijstelling bekommt, dan geldt deze enkel voor ATMPs die worden bereid en toegepast in een hospitaal binnen **dezelfde lidstaat**.

### 1.4 De Belgische overgangsperiode

Het FAGG publiceert op haar site een lijst van de erkende instellingen voor MLM (in toepassing van de wet van 19 december 2008) en voor geavanceerde therapie (Verordening (EG) nr. 1394/2007 van 13 november 2007) ([http://www.fagg-afmps.be/nl/binaries/Lijst%20MLM%20141016\\_tcm290-28032.pdf](http://www.fagg-afmps.be/nl/binaries/Lijst%20MLM%20141016_tcm290-28032.pdf)). Meer dan 20 heATMPs

worden geproduceerd door 9 (door ziekenhuizen uitgebate) banken voor MLM. Deze instellingen werden in het verleden erkend door de Minister bevoegd voor Volksgezondheid, na inspectie door het FAGG. Daarnaast worden enkele ATMP's geproduceerd en op de markt gebracht door een beperkte aantal Belgische bedrijven. ChondroCelect – autologe chondrocyten culturen voor symptomatische kraakbeenletsels in de knie – is de enige TEP-ATMP die een gecentraliseerde Europese handelsvergunning heeft gekregen sinds de invoering van de ATMP Verordening in 2008. Sommige heATMPs, zoals keratinocyten culturen voor zwaar verbrande patiënten, worden sinds de jaren 1980 in Belgische ziekenhuizen met succes en zonder kwaliteits- of veiligheidsproblemen bij duizenden patiënten aangewend.

Vandaag bevinden de Belgische heATMPs zich in een precaire “overgangssituatie,” waarbij het FAGG – in afwachting van specifieke bepalingen (het toekomstige KB ATMP HE) en om juridische onzekerheid te voorkomen – aan banken voor MLM de toestemming verleent om de bereiding van de producten vermeld in hun aanvraag om erkend te worden als bank voor MLM en in het jaarlijkse activiteitenverslag van hun instelling te blijven verrichten; dit betreft in het bijzonder geneesmiddelen voor geavanceerde therapie die op niet-routinematige basis bereid worden en gebruikt worden in een ziekenhuis in België, onder de exclusieve professionele verantwoordelijkheid van een beoefenaar van een medisch beroep om te voldoen aan een bepaald medisch recept voor een speciaal bereid geneesmiddel voor een bepaalde patiënt.

Bij nader inzien is deze overgangsmaatregel – met uitzondering van een aflevering onder de verantwoordelijkheid van de ziekenhuisapotheker en een geïnformeerde toestemming van de patiënten – identiek aan de wijze waarop deze producten geregeld werden toen ze nog “gewoon” MLM waren dat diende behandeld te worden volgens de richtlijnen 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, en meer specifiek het KB tot vaststelling van de kwaliteits- en veiligheidsnormen voor het doneren, wegnemen, verkrijgen, testen, bewerken, bewaren en distribueren van MLM.

## 2 Definitie en interpretaties

Cruciaal voor de bepaling van de status van heATMPs (MLM of geneesmiddel, en indien geneesmiddel, ATMP met of zonder ziekenhuisvrijstelling?) zijn de definitie en interpretatie van onderstaande uitdrukkingen uit de ATMP Verordening en het ontwerp-KB ATMP ziekenhuisvrijstelling

- wezenlijk gemanipuleerd;
- gelijkwaardig (specifieke kwaliteitsnormen);
- in de handel brengen;
- industrieel of door middel van een industrieel procedé vervaardigen;
- individueel medisch recept;
- op bestelling gemaakt voor een bepaalde patiënt;
- op niet routinematige basis; en

- in een ziekenhuis gebruikt onder de exclusieve professionele verantwoordelijkheid van een geneesheer.

De relevante EU regelgeving blijft vaag met wat er precies bedoeld wordt met bovenstaande termen. Met uitzondering van de uitdrukking “**wezenlijk gemanipuleerd**,” worden ze niet duidelijk omschreven in Richtlijn 2001/83/EG of Verordening (EG) nr. 1394/2007.

De lidstaten moeten ervoor zorgen dat de **specifieke kwaliteitsnormen** voor ATMPs met HE **gelijkwaardig** zijn aan die welke op communautair niveau worden gehanteerd voor ATMPs, waarvoor een vergunning is vereist op grond van Verordening (EG) nr. 726/2004 (met andere woorden GMP). De term gelijkwaardig kan al dan niet flexibel geïnterpreteerd worden. De meeste lidstaten vereisen dat de GMP kwaliteitsnormen ook van toepassing zijn binnen de HE. Maar, er zijn verschillen. In het Verenigd Koninkrijk bijvoorbeeld, is een *qualified person* niet vereist en in Duitsland is de *person identity* van de fabrikant niet noodzakelijk. En ook in Nederland, Frankrijk en Spanje, is er een zekere mate van flexibiliteit wat ook een progressieve inschakeling toelaat (Cuende et al., 2014).

Artikel 3 van Richtlijn 2001/83/EG (Cuende et al., 2014), en volgens geconsulteerde juristen (Bredin Prat Lawyers, 2012) ook artikels 2 en 5 bepalen dat deze Richtlijn niet van toepassing is op geneesmiddelen voor geavanceerde therapie die voldoen aan de ziekenhuisvrijstelling (heATMPs).

De termen “**in de handel brengen**” en “**industriële of door middel van een industrieel proces vervaardigen**,” zijn niet zo courant in de wereld van de volksgezondheid. In het kader van Richtlijn 93/42/EEG43 (betreffende medische hulpmiddelen) publiceerde de EG in 2010 een interpretatief document met betrekking tot het “op de markt brengen van medische hulpmiddelen” (Klumb, 2011). Volgens dit document, wordt een product in de handel gebracht wanneer het product wordt overgedragen vanuit het stadium van de productie, met als bedoeling een distributie of gebruik op de communautaire markt. Deze overdracht kan bestaan in een fysieke overdracht en/of kan gebaseerd zijn op een rechtshandeling. Het kan betrekking hebben op een eigendom, een bezit of enig ander recht overgedragen van de fabrikant aan een distributeur of aan een eindgebruiker. Een overdracht van een product wordt geacht te hebben plaatsgevonden wanneer het wordt verkocht, verhuurd, gegeven als een geschenk, verhuurd of gehuurd. De vraag stelt zich dan ook in hoeverre bovenstaande van toepassing is op de heATMPs.

Sommige lidstaten hebben een aantal uitdrukkingen (of synoniemen ervan) uit bovenstaande lijst gedefinieerd in hun nationale wetgeving. In het Verenigd Koninkrijk, heeft de *Human Tissue Authority* de term “*custom-made*” gedefinieerd als het gebruik van een eenmalige formulering of een formulering die is afgestemd op een individuele patiënt en voorbereid werd binnen hetzelfde ziekenhuis en een “industriële proces” zou over het algemeen plaatsvinden in een externe faciliteit en niet binnen hetzelfde ziekenhuis (Cuende et al., 2014). Dit is een ietwat vreemde interpretatie; het proces op zich (industriële of niet) is het meest belangrijk aspect, niet de locatie. Hetzelfde proces kan namelijk plaatsvinden in faciliteiten binnen of buiten ziekenhuizen en de

toepasbaarheid van artikel 28 van Verordening (EG) nr. 1394/2007 is onafhankelijk van het type fabrikant.

**In het Belgische ontwerp-KB ATMP HE wordt niet duidelijk gepreciseerd of de productie van de ATMPs met ziekenhuisvrijstelling in ziekenhuizen moet plaatsvinden.** De toepassing moet in een ziekenhuis plaatsvinden, maar de productie zou bijvoorbeeld ook door *spin-offs* kunnen uitgevoerd worden.

De lidstaten hebben de term “**op niet-routinematige basis**” verschillend geïnterpreteerd (Cuende et al., 2014). Zo is het Verenigd Koninkrijk van mening dat het niet haalbaar is om de grens tussen routinematige en niet-routinematige producties af te bakenen met een eenvoudige numerieke formule (bijvoorbeeld een maximum aantal patiënten). Nederland heeft wél gekozen voor een concrete definitie, waarbij een bereiding die wordt uitgevoerd voor maximaal 5 patiënten, geldt als “individueel medisch recept”, “op bestelling gemaakt voor een bepaalde patiënt” en een HE wordt verleend voor maximaal 10 behandelingen met het ATMP gedurende ten hoogste 1 jaar (Cuende et al., 2014). In Duitsland definieert de *German Medicinal Products Act* op niet-routinematige basis geproduceerde ATMPs als geneesmiddelen die worden geproduceerd in kleine hoeveelheden en waarbij – gebaseerd op een routine productieproces – variaties in de procedure worden aangebracht die medisch verantwoord zijn voor een individuele patiënt, of als geneesmiddelen die nog niet in de hoeveelheden zijn vervaardigd die nodig zijn om de gegevens te genereren die noodzakelijk zijn voor een uitgebreide evaluatie. In het geval van Finland, Frankrijk, Spanje en Portugal, worden er ook geen aantallen gekoppeld aan de term “niet-routinematig” (Cuende et al., 2014). De Belgische definitie (zie artikel 7 § 1 van het ontwerp-KB ATMP HE), “op kleine schaal wordt bereid en de frequentie ervan laag is; of het geneesmiddel wordt toegediend aan een klein aantal patiënten,” is vaag en laat ruimte voor interpretatie.

**Volgens de HGR zal de toekomst van de huidige heATMP's sterk afhangen van de interpretatie die de Belgische bevoegde autoriteiten geven aan de uitdrukkingen in bovenstaande lijst.**

Zo zal er bijvoorbeeld een zeer creatieve interpretatie van de in artikel 5 § 1 gebruikte uitdrukkingen “individueel medisch recept” op bestelling gemaakt voor een bepaalde patiënt,” en “op niet routinematige basis” nodig zijn om een ziekenhuisvrijstelling toe te kunnen kennen aan de *productie van batches allogene keratinocyten*, die belangrijk zijn voor een tijdige start van de behandeling van patiënten met keratinocyten (sommige zwaar verbrande patiënten kunnen geen 3-4 weken wachten op een autologe productie) en waarvan de *productie aan het voorschrijven voorafgaat*.

De lidstaten moeten er wel voor zorgen dat de nationale traceerbaarheid en de vereisten van geneesmiddelenbewaking, alsook de specifieke kwaliteitsnormen die in deze paragraaf worden genoemd, gelijkwaardig zijn aan die welke op communautair niveau worden gehanteerd voor geneesmiddelen voor geavanceerde therapieën. De HGR stelt zich dan ook de vraag of vereisten van de wet MLM van 19 december 2008 en zijn uitvoeringsbesluiten (mbt o. a. de traceerbaarheid, biovigilantie, kwaliteit en veiligheid van het MLM), waaraan de heATMP's momenteel voldoen, als

“gelijkwaardig” kunnen beschouwd worden. Deze idee wordt verder beargumenteerd onder punt 3.4 en in bijlage 2 en grafisch voorgesteld op schema 2 onder punt 3.4.

### 3 Risico's en aandachtspunten

De HGR heeft het voorliggend ontwerp KB bestudeerd en weerhoudt op basis van de relevante artikels uit dat ontwerp KB (cfr. Bijlage 3) een aantal mogelijke risico's voor de volksgezondheid.

#### 3.1. Financiële implicaties en beschikbaarheid

De geschiedenis van de afgelopen 10 jaren toont aan dat bepaalde ATMPs die gecommmercialiseerd werden uit de markt werden genomen en dat andere ATMPs die vandaag op de markt zijn, niet beschikbaar zijn voor iedereen onder andere omwille van financiële redenen (Pirnay et al., 2015).

Academia en ziekenhuizen zullen, indien het ontwerp-KB ziekenhuisvrijstelling van toepassing wordt, een aantal (gevestigde) behandelingen met heATMPs niet meer uit kunnen voeren. **Het is belangrijk dat de Belgische autoriteiten verzekeren dat Belgische patiënten toegang (blijven) hebben tot de innoverende therapieën.**

#### 3.2. Invloed op innovatie (artikel 5, §2 lid 4 van het ontwerp van KB)

In een aantal ziekenhuizen, voornamelijk universitaire, bestaat een aanzienlijke activiteit inzake geavanceerde therapieën. Voorbeelden hiervan zijn immunotherapie met dendritische cellen en reconstructie van bot of kraakbeen met stamcellen. Deze activiteit is zeer belangrijk, zowel voor het wetenschappelijk onderzoek als voor de toegankelijkheid van bepaalde therapieën. In de EU wordt de meerderheid van de ATMP ontwikkeling uitgevoerd door universiteiten, ziekenhuizen, en door kleine en middelgrote ondernemingen (KMO's) (Pearce et al., 2014, Klug et al., 2012).

In dit verband is het verbod om geneesmiddelen voor geavanceerde therapie onder de ziekenhuisvrijstelling toe te dienen "indien hetzelfde geneesmiddel voor geavanceerde therapie nog niet eerder aan mensen werd toegediend"(artikel 5, § 2, lid 4 van het ontwerp van KB) bijzonder beperkend zonder dat de Minister of het besluit hier een rechtvaardiging voor geven.

Zoals vermeld door de Europese Commissie in haar verslag van maart 2014 (EC, 2014), kunnen dankzij de ziekenhuisvrijstelling patiënten in gevallen waarin geen toegelaten geneesmiddel beschikbaar is, in een gecontroleerde omgeving een geneesmiddel voor geavanceerde therapie toegediend krijgen. Daarnaast "maakt deze uitzondering onderzoek en ontwikkeling op het gebied van geavanceerde therapieën makkelijker voor non-profit organisaties (zoals academische instellingen en ziekenhuizen) en kan zij een waardevol instrument zijn om informatie te verzamelen voordat er een vergunning voor het in de handel brengen wordt aangevraagd."



Dit verbod om een product onder de ziekenhuisvrijstelling te gebruiken indien het nog niet eerder werd toegediend zou dus door België worden opgelegd zonder dat dit door de Europese bepalingen wordt vereist. In het tegendeel: deze laatste erkennen dat deze producten belangrijk zijn voor het onderzoek en het ontwikkelen van ATMPs.

Dankzij de ziekenhuisvrijstelling is academisch onderzoek en het verkennen van nieuwe therapeutische benaderingen mogelijk wanneer er voor de patiënt geen andere optie bestaat. Deze vrijstelling kan uitmonden in nieuwe inzichten en de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen voor geavanceerde therapie bevorderen. Voorts kan ze de oprichting van spin-offs aansporen die bij verdere uitbreiding van de toepassing ook kunnen instaan voor de farmaceutische ontwikkeling en robuuste validatie waaraan geneesmiddelen zijn onderworpen. Deze validatie, die in voorkomend geval leidt tot een vergunning voor de Europese markt, maakt het mogelijk om op grote schaal een nieuw geneesmiddel voor de patiënten beschikbaar te maken.

Dankzij het gebruik van ATMP in het kader van de ziekenhuisvrijstelling kan men voor een product een "*proof of concept*" opstellen, waardoor men de verdere ontwikkeling van het product in het kader van klinische studies in overweging kan nemen. Zonder deze mogelijkheid (dit zou het geval zijn na de publicatie van dit huidige ontwerp van KB) zou het opstarten van dergelijke studies waarschijnlijk aanzienlijke vertraging oplopen en zouden de ontwikkelingsmogelijkheden in het gedrang komen.

België staat internationaal bekend voor het uitstekende niveau van zijn klinisch onderzoek. Ons land zou dan ook schade ondervinden, mocht de Belgische wetgever de therapeutische innovatie aan dergelijke belemmeringen onderwerpen.

Men kan zich voorstellen dat de Minister met dit verbod de patiënt wil beschermen door elk risico te vermijden indien het product nog niet bij de mens werd getest. Deze overweging is weliswaar gerechtvaardigd, maar kan worden aangepakt door te eisen dat het ethisch comité van het ziekenhuis hier voorafgaand een positief advies over heeft verleend. Het ethisch comité heeft immers o.a. tot taak te beoordelen of het voordeel voor de patiënt wel opweegt tegen de mogelijke risico's.

**De HGR wijst de Minister erop dat indien artikel 5 §2, alinea 4 van het voorstel KB weerhouden wordt, er een probleem dreigt te zijn voor de toegang tot innoverende therapieën.**

### **3.3 Financiële haalbaarheid**

Een aantal jaren geleden hebben ziekenhuizen aanzienlijk geïnvesteerd om te voldoen aan de kwaliteitsvoorwaarden bedoeld in de wet inzake MLM van 28 september 2009. Het ontwerp-KB ATMP HE zal aan ziekenhuizen additionele farmaceutische standaarden opleggen.

In tegenstelling tot ondernemingen die ATMP's ontwikkelen en de industriële GMP-normen toepassen, heeft een openbare non-profit instelling zoals een ziekenhuis niet tot taak om deze producten op een industriële manier te ontwikkelen en op de markt te brengen.

Dat betekent dat het opleggen van deze normen voor de ziekenhuizen zware financiële implicaties zal teweegbrengen. Dat kan op zijn beurt tot gevolg hebben dat aan dergelijke activiteiten een einde wordt gemaakt en dat innovatie (zie hieronder), de "proof of concept" en de voordelen voor de patiënten op het spel worden gezet. De HGR adviseert de Minister om een beoordeling uit te voeren van de financiële gevolgen van dit ontwerp van KB voor de ziekenhuizen.

### **3.4. Aan de ziekenhuizen opgelegde kwaliteitsnormen: *Good Manufacturing Practices***

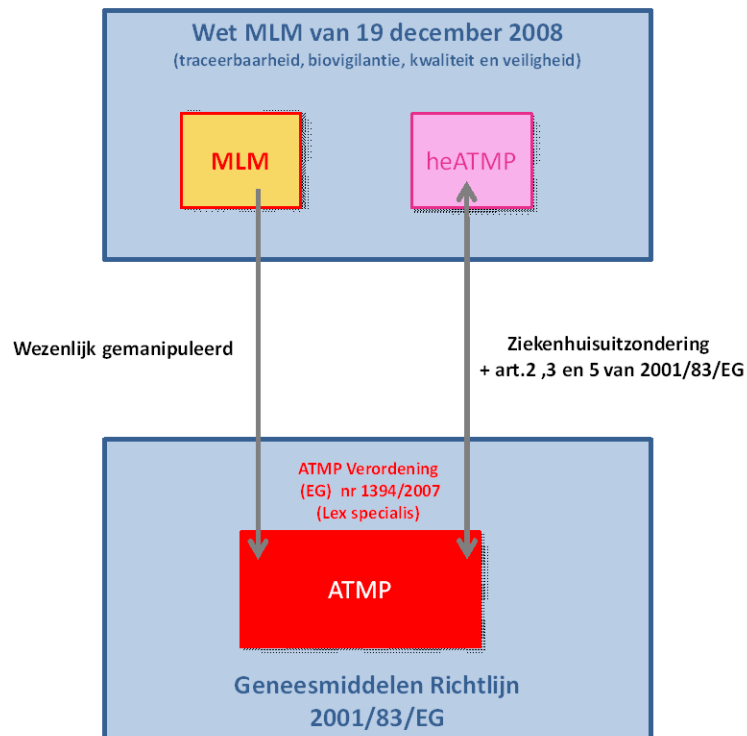
De EU eist niet noodzakelijkerwijs dat de productie van ATMPs met ziekenhuisvrijstelling gebeurt volgens de GMP richtlijnen. Bij wijze van dit ontwerp-KB ATMP HE (en meer bepaald artikel 5 § 1, 4°) zou de Belgische overheid dit wél eisen. De vraag stelt zich of er enige reden bestaat om strikter te gaan dan wat Europa vereist. In dat kader zou een risico-analyse nuttig kunnen zijn. Er zijn op een eerste zicht geen majeure problemen geweest met de heATMPs die geproduceerd werden volgens de richtlijnen 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 en meer specifiek het KB tot vaststelling van de kwaliteits- en veiligheidsnormen voor het doneren, wegnemen, verkrijgen, testen, bewerken, bewaren en distribueren van MLM en niet volgens de GMP richtlijnen. De betrokken banken voor MLM worden sinds vele jaren erkend door de Minister bevoegd voor Volksgezondheid, na inspectie door het FAGG.

De GMP's zijn voornamelijk industriële normen. Daarom stelt zich de vraag of het relevant en toepasbaar is om dergelijke normen aan ziekenhuizen, die op een niet-routinematige basis ATMP's (heATMP's) vervaardigen, op te leggen. De financiële gevolgen voor de ziekenhuizen, die deze normen moeten naleven, zijn aanzienlijk.

Farmaceutische bedrijven kunnen het opbrengen om grote batches conventionele geneesmiddelen, die bestaan uit chemicaliën of natuurlijke producten en die wereldwijd bij duizenden patiënten zullen gebruikt worden, te produceren volgens de GMP richtlijnen (de kosten worden immers verdeeld over een zeer groot aantal geneesmiddelen); maar de vraag stelt zich of dit ook geldt voor ATMPs met een zeer kleine (niche) afzetmarkt.

Feit is dat in 2015, 7 jaar na de implementatie van de ATMP Verordening, slechts vier ATMPs een gecentraliseerde handelsvergunning behaalden ([http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Committee\\_meeting\\_report/2015/01/WC500181069.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Committee_meeting_report/2015/01/WC500181069.pdf)).

De HGR adviseert om de productie van heATMPs met ziekenhuisuitzondering niet te onderwerpen aan de vereisten voor de productie van geneesmiddelen zoals bepaald in de geneesmiddelenrichtlijn. De HGR stelt zich dan ook de vraag of vereisten van de wet MLM van 19 december 2008 en zijn uitvoeringsbesluiten (mbt o.a. de traceerbaarheid, biovigilantie, kwaliteit en veiligheid van het MLM), waaraan de heATMP's momenteel voldoen, als "gelijkwaardig" kunnen beschouwd worden en als legaal kader voor de heATMP's kunnen dienen (cfr. Schema 2 en bijlage 2).



**Schema 2.** Als menselijk lichaamsmateriaal (MLM) wezenlijk gemanipuleerd wordt, wordt het beschouwd als een geneesmiddel voor geavanceerde therapie [*advanced therapy medicinal products* (ATMP)] (cfr. ook schema 1 hoger). Indien het product voor geavanceerde therapie volgens een individueel medisch recept, voor een bepaalde patiënt op niet routinematige basis volgens specifieke kwaliteitsnormen wordt bereid en binnen dezelfde lidstaat in een ziekenhuis worden gebruikt onder de exclusieve professionele verantwoordelijkheid van een beoefenaar van een medisch beroep, dan kan het product als heATMP beschouwd worden (Artikel 28 van Verordening (EG) nr. 1394/2007).

**Artikel 3 van Richtlijn 2001/83/EG** (Cuende *et al.*, 2014), en volgens geconsulteerde juristen (Bredin Prat Lawyers, 2012) ook artikels 2 en 5 (zie bijlage 2 voor meer details), bepalen dat deze Richtlijn **niet** van toepassing is op geneesmiddelen voor geavanceerde therapie die voldoen aan de ziekenhuisvrijstelling (heATMPs).

De lidstaten moeten er wel voor zorgen dat de nationale traceerbaarheid en de vereisten van geneesmiddelenbewaking, alsook de specifieke kwaliteitsnormen die in deze paragraaf worden genoemd, **gelijkwaardig** zijn aan die welke op communautair niveau worden gehanteerd voor geneesmiddelen voor geavanceerde therapieën. De HGR vraagt zich af of de vereisten van de wet ivm MLM van 19 december 2008 en de uitvoeringsbesluiten ervan (meer bepaald voor wat betreft de traceerbaarheid, de biovigilantie, de

**kwaliteit en de veiligheid van het MLM), waaraan de heATMPs momenteel aan voldoen, kunnen beschouwd worden als « equivalent » en bijgevolg kunnen dienen als wettelijk kader voor de heATMPs.** Bijgevolg worden de heATMPs die niet moeten voldoen aan de richtlijn 2001/83/EG in het schema voorgesteld binnen het wettelijk kader van de wet voor MLM en haar uitvoeringsbesluiten.

**Indien de heATMP in een 2<sup>de</sup> tijd op grotere schaal door een commercieel bedrijf geproduceerd wordt, verliest het product zijn HE statuut en moet het voldoen dan de vereisten van de geneesmiddelen richtlijn (omgekeerde pijl)**

### **3.5.Klinische gegevens met geavanceerde therapieën in hospital exemption**

Volgens artikel 6 van het ontwerp-KB ATMP HE, mogen klinische gegevens die resulteren uit een ziekenhuisvrijstelling niet worden gebruikt als testresultaten zoals bedoeld in artikel 5, § 2, eerste lid, 10), van het koninklijk besluit van 14 december 2006 betreffende geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik. Dit komt ook neer op een verbod op het gebruiken van doorheen de jaren ingezamelde gegevens over de toepassing van de huidige heATMPs, zoals resultaten van klinische proeven.

Er is een onderliggende juridische reden voor deze bepaling. De opdrachtgever van een experiment op de mens (een persoon, bedrijf, instelling of organisatie die de verantwoordelijkheid op zich neemt voor het starten, het beheer en/of de financiering van een experiment) is, zelfs foutloos, aansprakelijk voor de schade die de deelnemer (of in het geval van overlijden zijn rechthebbenden) opliepen en moet hiervoor een *no-fault* verzekering (foutloze aansprakelijkheidsverzekering) afsluiten. De wetgeving voorziet dat de opdrachtgever voor elke studie een gepaste verzekering moet afsluiten.

Voor sommige types studies is dat enkel een verzekering burgerlijke aansprakelijkheid, voor andere studies is dat een verzekering burgerlijke aansprakelijkheid én foutloze aansprakelijkheid. Bij academische studies treedt het ziekenhuis of de universiteit op als opdrachtgever en is zij verantwoordelijk voor het afsluiten van de gepaste verzekering. De patiënt wordt “gebruikt”. Een *no fault* verzekering is in verhouding duurder omdat de kans op uitbetaling ook relatief groot is. Voor het toepassen van ATMPs in het kader van een prospectieve klinische studie, dient de opdrachtgever een *no fault* verzekering af te sluiten.

Voor het toepassen van ATMPs in het kader van de HE volstaat een verzekering burgerlijke aansprakelijkheid. Deze verzekering is in verhouding goedkoper omdat de kans op uitbetaling kleiner is. Een 20-tal heATMPs werden gedurende vele jaren (sommige zelfs meer dan 20 jaar) toegepast bij de behandeling van patiënten. In vele gevallen werden klinische gegevens prospectief verzameld zonder dat er sprake was van een formele klinische studie. Er werd bijgevolg geen *no fault* verzekering afgesloten. Hierdoor ontstaat er een juridisch probleem wanneer men deze “oude” gegevens vandaag wilt gebruiken in het kader van de registratie van deze heATMP als geneesmiddel met handelsvergunning. Voor het behalen van een dergelijke vergunning worden namelijk enkel gegevens aanvaard die vergaard zijn in het kader van een formele klinische studie, inclusief *no fault* verzekering.

Men zou het voorlopig gebruik van ATMPs in het kader van een (toekomstige) HE – en dus niet binnen een formele klinische studie – kunnen beschouwen als *proof of concept* studies. Men zou eventueel ook de voormalige toepassingen van heATMPs als *proof of concept* studies kunnen beschouwen. Er stelt zich echter een probleem: *proof of concept* studies bestaan in België juridisch gezien niet.

Desondanks is een verbod op het gebruiken van (doorheen de jaren) ingezamelde gegevens, zoals resultaten van klinische proeven, contraproductief.

Gegevens verworven gedurende observationele studies moeten kunnen worden aangewend als wetenschappelijk argument. Ziekenhuizen of faculteiten kunnen immers geen prospectieve interventionele studies opstellen met heATMPs gezien de zeer hoge kostprijs en grote verantwoordelijkheid die (terecht) geëist wordt door de Belgische wetgever (wet van 7 mei 2004) en de Europese wetgever (komende Verordening van 2016) inzake klinische studies.

Het zou echter onlogisch zijn om niet voor de follow-up te zorgen van de patiënten die in het kader van de ziekenhuisvrijstelling zijn behandeld, en deze optimaal te documenteren. De informatie inzake dit gebruik moet volledig worden geregistreerd en indien mogelijk zelfs worden gepubliceerd om de stand van de wetenschap te kunnen bevorderen en om de voordelen en risico's voor de patiënten optimaal kunnen te identificeren. In het geval van een "*proof of concept*" is dit documenteren van essentieel belang.

**De HGR adviseert om na te gaan op welke manier klinische gegevens die resulteren uit een ziekenhuisvrijstelling (of voortgesprongen zijn uit het voormalige gebruik van heATMPs) wél gebruikt kunnen worden als testresultaten.**

### 3.6. Investeringszekerheid

Volgens Artikel 25 § 2 van het ontwerp-KB ATMP HE, wordt de ziekenhuisvrijstelling opgeheven wanneer patiënten die onder de ziekenhuisvrijstelling zouden worden behandeld, kunnen worden opgenomen in een met hetzelfde geneesmiddel gevoerde klinische proef of indien hetzelfde geneesmiddel voor geavanceerde therapie is gecommercialiseerd in België.

De HGR vindt dat het voor de ziekenhuizen onaanvaardbaar is om te investeren in een betere productiestandaard voor ATMP's binnen het ziekenhuis, zonder vooruitzicht of garantie i.v.m. hoe lang ze deze ATMP's zullen kunnen produceren.

## V REFERENTIES

- Bock AK, Rodriguez-Cerezo E, Hüsing B, Bührlen B, Nusser M (2005) Human tissue engineered products: potential socioeconomic impacts of a new European regulatory framework for authorisation, supervision and vigilance (report EUR 21 838 EN). European Commission Joint Research Centre (DG JRC) Institute for Prospective Technological Studies (IPTS).
- Bredin-Prat Lawyers. Treatment with Keratinocytes in View of the European Community Medicinal Product Legislation. Legal Advice to the Queen Astrid Military Hospital, Brussels, Belgium 2012; 1-8.
- Cuende N, Boniface C, Bravery C, Forte M, Giordano R, Hildebrandt M, *et al.* The puzzling situation of hospital exemption for advanced therapy medicinal products in Europe and stakeholders' concerns. *Cytotherapy* 2014;16(12):1597-600.
- EC – Europese Commissie. Verslag van de Commissie aan het Europees Parlement en de Raad overeenkomstig artikel 25 van de Verordening (EG) nr. 1394/2007 van het Europees Parlement en de Raad betreffende geneesmiddelen voor geavanceerde therapie en tot wijziging van Richtlijn 2001/83/EG en Verordening (EG) nr. 726/2004. COM(2014) 188 final.
- EU – European Union. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. *Off J Eur Commun* of 28 November 2001; L 311:67e128.
- EU – European Union Communication from the Commission to the European Parliament pursuant to the second subparagraph of Article 251 (2) of the EC Treaty concerning the common position of the Council on the adoption of a Directive of the European Parliament and of the Council on setting standards of quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, storage, and distribution of human tissues and cells (COD(2002)0128).  
<http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:52003SC0906:EN:HTML>.
- EU – European Union. Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorization and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency. *Off J Eur Union* of 30 april 2004; L 136:1e33.
- 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. *Off J Eur Union* of 10 December 2007; L 324:121e37.
- EU –European Union. European Union Interpretative document of the Commission's services: Placing on the market of medical devices. [http://ec.europa.eu/health/medical-devices/files/guide-stdsdirectives/placing\\_on\\_the\\_market\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/medical-devices/files/guide-stdsdirectives/placing_on_the_market_en.pdf).
- FAGG. – Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten. 14 oktober 2009. Ministerieel besluit tot vaststelling van de prijs van menselijk lichaamsmateriaal.
- Klug B, Celis P, Carr M, Reinhardt J. Regulatory structures for gene therapy medicinal products in the European Union. *Methods Enzymol* 2012;507:337-54.
- Klumb C. Making cellular therapies available to patients: Possible regulatory pathways in Europe and Germany. Wissenschaftliche Prüfungsarbeit zur Erlangung des Titels 'Master of Drug Regulatory Affairs'. Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät; 2011. Internet: [http://www.dgra.de/studiengang/pdf/master\\_klumb\\_c.pdf](http://www.dgra.de/studiengang/pdf/master_klumb_c.pdf).

- 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, Baudoux E, Cornu O, Delforge A, Delloye C, Guns J, *et al.* Access to human tissues for research and product development: From EU regulation to alarming legal developments in Belgium. *EMBO Reports*. Published online: April 7, 2015.

## VI BIJLAGEN

### 1. Menselijk lichaamsmateriaal (MLM)

Het gebruik van MLM kan het herstellen van een falende functie bij de ontvangende patiënt toelaten. Zo kan het zicht worden hersteld dankzij een transplantatie van het hoornvlies, terwijl een falend hart beter kan werken met nieuwe hartkleppen. MLM wordt verkregen van levende donors, en in andere gevallen enkel van overleden donors. In de vroege dagen domineerden *not-for-profit* banken voor MLM, voornamelijk gelegen in ziekenhuizen, het veld. De weefsels die ze opsloegen – zoals hartkleppen en huid – hebben vele levens gered. Sinds de jaren 1980, is de vraag naar MLM enorm toegenomen. Het eerste weefsel waarvoor grote vraag was, was menselijk bot voor gebruik in allotransplantaties in de orthopedische chirurgie en in de tandheelkunde (Delloye et al., 2007). In de jaren 1990, begon het opkomende veld van de regeneratieve geneeskunde, waarin met MLM vervaardigde producten (cel- en weefselmanipulatieproducten) ontwikkeld werden, toegang te vragen tot MLM. Tot slot begonnen ook farmaceutische bedrijven MLM te gebruiken (in plaats van dieren) in de vroege stadia van het testen van geneesmiddelen (Barnes, 2006).

In de voorbije jaren zien we dan ook het ontstaan van commerciële weefselbanken naast de *not-for-profit* banken, en dit vooral in de Verenigde Staten (VS). Deze “weefselbank bedrijven” krijgen hun MLM meestal via donatieprogramma's en ze vragen aan de verwerkers en verdelers van dit MLM een “redelijke vergoeding” voor het doneren, wegnemen, verkrijgen en testen van het MLM, maar niet voor het MLM op zich, want het is in de meeste landen illegaal om gedoneerd MLM te kopen of te verkopen. Vervolgens vragen verwerkers en verdelers van MLM producten een “redelijke vergoeding” voor hun bijdrage in de verwerking, verpakking, distributie en marketing van deze MLM producten. Helaas werd de term “redelijke vergoeding” nooit gedefinieerd, met verstrekking gevolgen voor de kostprijs van het MLM.

In tegenstelling tot de VS, nam Europa in eerste instantie een meer restrictieve houding aan. Het grootste deel van Europa 's MLM activiteit vond plaats in ziekenhuis weefselbanken, terwijl sommige gespecialiseerde activiteiten, zoals verregaande cel- en weefselmanipulaties, uitbesteed werden aan biotechnologie bedrijven.

De toenemende commercialisering van MLM brengt echter een aantal ethische en socio-economische problemen met zich mee (Pirnay et al., 2010; Pirnay et al., 2013; Pirnay et al., 2015) en hoewel de Europese Commissie (EC) de legitimiteit van deze zorgen erkent, heeft ze het subsidiariteitsbeginsel – waarbij de EU enkel acties onderneemt in de gebieden die onder haar exclusieve bevoegdheid vallen – ingeroepen om deze problemen over te hevelen naar de lidstaten.

België heeft een van de beste gezondheidszorgsystemen in Europa. Het wordt gefinancierd door de staat, en hoofdzakelijk geleverd door een netwerk van overheidsinstellingen en *not-for-profit* ziekenhuizen. De kosten voor de patiënten worden gedeeltelijk of volledig gedekt door een ziekteverzekering en de overheid legt de terugbetalingsprijzen vast. De prijzen voor MLM producten en voor sommige processen worden vastgesteld bij ministerieel besluit (FAGG, 2009) en zijn gekoppeld aan het gezondheidsindexcijfer. Deze prijzen dekken in principe de kosten van verwerking en laten geen ruimte voor onredelijke winsten, waardoor het *not-for-profit* karakter van deze activiteiten behouden wordt.



Voor sommige belanghebbenden zou MLM afkomstig van een altruïstische donatie niet mogen worden omgezet in commerciële producten en zouden alleen banken MLM zonder winstoogmerk het MLM mogen behandelen. Het is echter niet realistisch en ook niet gewenst om commerciële bedrijven te verhinderen om in bepaalde gevallen het gedoneerde MLM om te zetten in meer waardevolle geneesmiddelen. De ontwikkeling van deze geneesmiddelen vereist vaak uitgebreid onderzoek en investeringen, die de commercialisering van de resulterende producten rechtvaardigt. Dit is een dilemma, omdat deze geneesmiddelen bestaan uit een niet-commercialiseerbaar deel (MLM) en een commercialiseerbaar deel (een technologisch proces). De oplossing bestaat erin om de commercialisering van humane cel- en weefselmanipulatieproducten door bedrijven die redelijke vergoedingen aanrekenen voor de verwerking van MLM tot heilzame therapeutische producten, mits geïnformeerde toestemming van de donor (of zijn wettelijke vertegenwoordiger) en goedkeuring van een ethische commissie, toe te laten.

### Referenties

- Barnes K. Human tissue worth more than diamonds. DrugResearcher.com 2006. Internet: <http://bioseekinc.com/asterand/publishednews/2006/Asterand06072006.pdf>.
- Delloye C, Cornu O, Druetz V, Barbier O. Bone allografts: What they can offer and what they cannot. *J Bone Joint Surg Br.* 2007 May;89(5):574-9.
- FAGG. – Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten. 14 oktober 2009. Ministerieel besluit tot vaststelling van de prijs van menselijk lichaamsmateriaal.
- Pirnay JP, Vanderkelen A, Zizi M, De Vos D, Rose T, Laire G, Ectors N, Verbeken G. Human cells and tissues: the need for a global ethical framework. *Bull World Health Organ.* 2010 Nov 1;88(11):870-2.
- 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, Baudoux E, Cornu O, Delforge A, Delloye C, Guns J, *et al.* Access to human tissues for research and product development: From EU regulation to alarming legal developments in Belgium. *EMBO Reports.* Published online: April 7, 2015.

2. Is de Geneesmiddelen Richtlijn van toepassing op heATMPs (ATMPs met een ziekenhuisvrijstelling)?

a) **Artikel 3 van Richtlijn 2001/83/EG** (gepubliceerd n.a.v. de publicatie van de ATMP Verordening) bepaalt dat deze “**Geneesmiddelen Richtlijn**” **niet van toepassing is op ATMPs met een ziekenhuisvrijstelling** (Cuende et al., 2014):

Artikel 3. Deze richtlijn is niet van toepassing op:

...

7. geneesmiddelen voor geavanceerde therapie, zoals gedefinieerd in Verordening (EG) nr. 1394/2007, die volgens een individueel medisch recept voor een op bestelling gemaakt product die voor een bepaalde patiënt op niet routinematige basis volgens specifieke kwaliteitsnormen worden bereid en binnen dezelfde lidstaat in een ziekenhuis worden gebruikt onder de exclusieve professionele verantwoordelijkheid van een beoefenaar van een medisch beroep. Toestemming tot de vervaardiging van deze producten wordt verleend door de bevoegde autoriteit van de lidstaat. De lidstaten zorgen ervoor dat de nationale traceerbaarheid en de vereisten van geneesmiddelenwaakzaamheid, alsook de specifieke kwaliteitsnormen die in deze paragraaf worden genoemd, gelijkwaardig zijn aan die welke op communautair niveau worden gehanteerd voor geneesmiddelen voor geavanceerde therapieën, waarvoor een vergunning is vereist op grond van Verordening (EG) nr. 726/2004 van het Europees Parlement en de Raad van 31 maart 2004 tot vaststelling van communautaire procedures voor het verlenen van vergunningen en het toezicht op geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik en tot oprichting van een Europees Geneesmiddelenbureau.

b) Volgens **artikel 2 (de scope) van Richtlijn 2001/83/EG** (de “Geneesmiddelen Richtlijn”) is deze richtlijn “van toepassing op geneesmiddelen voor menselijk gebruik, bestemd om in de lidstaten in de handel te worden gebracht, die industrieel of door middel van een industrieel procédé worden vervaardigd.” Indien men oordeelt dat heATMPs niet in de handel gebracht worden of niet door middel van een industrieel procédé worden vervaardigd, dan is Richtlijn 2001/83/EG niet van toepassing en bijgevolg is ook de ATMP Verordening (EG) nr. 1394/2007 niet van toepassing (Bredin Prat Lawyers, 2012). Omdat de ATMP Verordening een *lex specialis* is binnen de Geneesmiddelen Richtlijn, is zij bijgevolg slechts van toepassing op ATMPs die onder het algemene toepassingsgebied van de communautaire wetgeving inzake geneesmiddelen vallen, dit wil zeggen “geneesmiddelen voor menselijk gebruik, bestemd om in de lidstaten in de handel worden gebracht, en die industrieel of door middel van een industrieel proces geproduceerd worden.” Uit een analyse van de wetgeving en de jurisprudentie is gebleken dat aan de voorwaarden “industrieel geproduceerd” en “in de handel gebracht” wellicht niet wordt voldaan in het geval van bepaalde heATMPs (Bredin Prat Lawyers, 2012). Zo zou bijvoorbeeld de toepassing van keratinocyten culturen uitsluitend op patiënten in het hospitaal waar de enten geproduceerd werden, onder de verantwoordelijkheid van een arts van dat hospitaal en zonder

kosten voor de patiënt, volgens geconsulteerde advocaten (gespecialiseerd in communautair recht) niet kwalificeren als “in de handel brengen.” Men zou bijvoorbeeld ook kunnen oordelen dat niet-geanonimiseerde cellen en weefsels voor autoloog gebruik de eigendom blijven van de donor en dus niet overgedragen worden en bijgevolg niet “in de handel gebracht” worden.

c) Tenslotte, zou men zelfs indien men oordeelt dat deze menselijke cellen en weefsels wel op industriële wijze worden bewerkt en dat ze wel degelijk op de markt worden gebracht, kunnen terugvallen **artikel 5 van Richtlijn 2001/83/EG** om bepaalde heATMPs niet als geneesmiddel te klasseren. Artikel 5 stelt namelijk: “een lidstaat mag, overeenkomstig de van kracht zijnde wetgeving en om te voorzien in speciale behoeften, de bepalingen van de onderhavige richtlijn buiten toepassing verklaren op geneesmiddelen die worden geleverd naar aanleiding van een bonafide bestelling op eigen initiatief van een officieel erkend beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg, en die worden bereid volgens zijn specificaties en bestemd zijn voor gebruik door patiënten die onder zijn rechtstreekse, persoonlijke verantwoordelijkheid vallen.”

**De Geneesmiddelen Richtlijn is niet van toepassing op heATMPs (ATMPs met een ziekenhuisvrijstelling) en bijgevolg zijn bepaalde geneesmiddelen-vereisten en -normen (zoals GMP) niet per se vereist.**

**De HGR vraagt zich af of de vereisten van de wet ivm MLM van 19 december 2008 en de uitvoeringsbesluiten ervan (meer bepaald voor wat betreft de traceerbaarheid, de biovigilantie, de kwaliteit en de veiligheid van het MLM), waaraan de heATMPs momenteel aan voldoen, en die nooit geassocieerd werd met enig kwaliteits- of veiligheidsprobleem, kunnen beschouwd worden als « equivalent » en bijgevolg kunnen dienen als wettelijk kader voor de heATMPs (cfr. ook schema 2)**

#### Referenties

- Bredin-Prat Lawyers. Treatment with Keratinocytes in View of the European Community Medicinal Product Legislation. Legal Advice to the Queen Astrid Military Hospital, Brussels, Belgium 2012; 1-8.
- Cuende N, Boniface C, Bravery C, Forte M, Giordano R, Hildebrandt M, et al. The puzzling situation of hospital exemption for advanced therapy medicinal products in Europe and stakeholders' concerns. *Cytotherapy* 2014;16(12):1597-600.

3. Reglementaire context: Enkele relevante artikels uit het ontwerp-KB ziekenhuisvrijstelling voor geneesmiddelen voor geavanceerde therapie

Het Belgische ontwerp-KB betreffende de ziekenhuisvrijstelling voor geneesmiddelen voor geavanceerde therapie (ontwerp-KB ATMP HE), het onderwerp van dit advies, definieert de HE als “de toestemming die wordt verleend aan een natuurlijke persoon of een rechtspersoon voor de bereiding, de levering en het gebruik van een geneesmiddel voor geavanceerde therapie waarvoor, krachtens artikel 6quater, § 3, eerste lid, 6/1°, van de wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen, geen VHB (vergunning voor het in de handel brengen) is vereist.”

Volgens **artikel 5 § 1** van het ontwerp-KB, kan een ziekenhuisvrijstelling worden verleend indien het geneesmiddel voor geavanceerde therapie:

- 1° in België wordt bereid volgens een **individueel medisch recept**; en
- 2° **op bestelling wordt gemaakt voor een bepaalde patiënt**; en
- 3° **op niet routinematige basis wordt bereid**; en
- 4° wordt bereid volgens de gedetailleerde richtsnoeren bekendgemaakt door de Europese Commissie in volume 4 van de “Voorschriften inzake geneesmiddelen in de Europese Unie” [richtlijnen inzake goede praktijken bij het vervaardigen van geneesmiddelen, of in het Engels: **Good Manufacturing Practice (GMP) in respect of medicinal products**, zoals ze voorkomen in de laatst beschikbare versie; en
- 5° in België in een ziekenhuis wordt gebruikt onder de exclusieve professionele verantwoordelijkheid van een geneesheer.

Volgens **artikel 7 § 1** wordt voor de toepassing van artikel 5, § 1, 3° een geneesmiddel voor geavanceerde therapie op niet routinematige basis bereid indien:

- 1° het op kleine schaal wordt bereid en de frequentie ervan laag is; of
- 2° het geneesmiddel wordt toegediend aan een klein aantal patiënten.

**Artikel 5 § 2** stelt dat de ziekenhuisvrijstelling wordt geweigerd:

- 1° indien de patiënten die onder de ziekenhuisvrijstelling zouden worden behandeld, kunnen worden opgenomen in een met hetzelfde geneesmiddel gevoerde klinische proef;
- 2° indien de patiënten die onder de ziekenhuisvrijstelling zouden worden behandeld, kunnen worden opgenomen in een voor hetzelfde geneesmiddel opgezet programma inzake het ter beschikking stellen van geneesmiddelen voor gebruik in schrijvende gevallen zoals bedoeld in artikel 6quater, § 1, 2°, van de wet;
- 3° indien hetzelfde geneesmiddel voor geavanceerde therapie is gecommercialiseerd in België;
- 4° indien hetzelfde geneesmiddel voor geavanceerde therapie nog niet eerder aan mensen werd toegediend.

**Artikel 6** stelt dat de klinische gegevens die resulteren uit een ziekenhuisvrijstelling niet mogen worden gebruikt als testresultaten zoals bedoeld in artikel 5, § 2, eerste lid, 10), van het koninklijk besluit van 14 december 2006 betreffende geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik.

**Artikel 25 § 2** stelt dat de Minister of zijn afgevaardigde de ziekenhuisvrijstelling opheft:

- 1° indien met hetzelfde geneesmiddel een klinische proef wordt uitgevoerd waarin de patiënten die onder de ziekenhuisvrijstelling zouden kunnen worden behandeld, kunnen worden opgenomen;
- 2° indien de patiënten die onder de ziekenhuisvrijstelling zouden kunnen worden behandeld, kunnen worden opgenomen in een voor hetzelfde geneesmiddel opgezet programma inzake het ter beschikking stellen van geneesmiddelen voor gebruik in schrijvende gevallen zoals bedoeld in artikel 6quater, § 1, 2°, van de wet;
- 3° indien hetzelfde geneesmiddel voor geavanceerde therapie is gecommercialiseerd in België.

## VII SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP

De samenstelling van het Bureau en het College alsook de lijst met de bij KB benoemde experts is beschikbaar op de website: [samenstelling en werking](#).

Al de experts hebben **op persoonlijke titel** aan de werkgroep deelgenomen. Hun algemene belangenverklaringen alsook die van de leden van het Bureau en het College kunnen worden geraadpleegd op de website van de HGR ([belangenconflicten](#)). Bepaalde experts hebben rechtstreekse en/of onrechtstreekse belangen gemeld. Deze werden voorgelegd aan de Commissie voor Deontologie en het College van de HGR; de voorzitter heeft hieraan de nodige aandacht besteed.

De volgende experts hebben hun medewerking verleend bij het opstellen van het advies. Het voorzitterschap werd waargenomen door **Ernst HEINEN** en het wetenschappelijk secretariaat door **Muriel BALTES**.

<b>BAUDOUX Etienne</b>	Geneeskunde, celtherapie	ULg
<b>BEELE Hilde</b>	Geneeskunde, dermatologie	UZGent
<b>BOUTSEN-ECTORS Nadine</b>	Geneeskunde, pathologische anatomie	KULeuven
<b>COLLE Isabelle</b>	Hepatologie, gastro-enterologie	UGent
<b>DELFORGE Alain</b>	Geneeskunde, celtherapie	ULB Bordet
<b>DUFRANE Denis</b>	Celtherapie	UCL
<b>GUNS Johan</b>	Medisch-sociale wetenschappen	UZ Brussel
<b>HEINEN Ernst</b>	Humane histologie	ULg
<b>PIRNAY Jean-Paul</b>	Medische wetenschappen	MHKA
<b>RUBENS Robert</b>	Ethici	UGent
<b>SMITS Evelien</b>	Celtherapie	UZA
<b>SOKAL Etienne</b>	Kinderarts, celtherapie	UCL
<b>VAN GYSEGHEM Jean-Marc</b>	Jurist	Univ Namur
<b>VANDEKERKHOVE Bart</b>	Celtherapie	UGent
<b>VERBEKEN Gilbert</b>	Biologie, QA/QC/RA	MHKA

De permanente werkgroep “Cellen, weefsels en organen van menselijke en dierlijke oorsprong” heeft het advies goedgekeurd. Het voorzitterschap van de permanente werkgroep werd waargenomen door **Hilde BEELE** en het wetenschappelijk secretariaat door **Muriel BALTES**.

<b>KLIJKENS Johan</b>	Biobanking, QA/RA	UZLeuven
<b>THONON Fabienne</b>	Voortplantingsgeneeskunde, embryologie	CHU Liège