



Inspectie voor de Gezondheidszorg
Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

Voor gerechtvaardigd vertrouwen in verantwoorde zorg

TRIP

ATMP's en zieken- huis uitzonderingen

Annie Rietveld

Coördinerend/Specialistisch
Senior inspecteur



INHOUD PRESENTATIE

- Wat is een ATMP volgens EU regelgeving?
- Toepassing in ziekenhuis uitzondering
- Hoe is het in andere Europese landen geregeld
- ATMPs in klinisch onderzoek
- GMP tekortkomingen bij de bereiding van ATMPs



ATMPs

- Wetenschappelijke vooruitgang in de cellulaire en moleculaire biotechnologie brengt nieuwe *middelen voor geavanceerde therapieën* voort
- Nieuw gedefinieerde categorie biologische geneesmiddelen:
Advanced Therapy Medicinal Products
Geneesmiddelen voor geavanceerde therapie
- Consequentie: *geneesmiddelenregelgeving* is nu van toepassing op bepaalde therapieën



Wat valt onder de term ATMP?

- Gene therapy medicinal product
geneesmiddel voor genterapie
- Somatic cell therapy medicinal product
geneesmiddel voor somatische celtherapie
- Tissue engineered product
weefselmanipulatieproduct
- Gecombineerde producten: combinatie van cellen en/of weefsel met een medisch hulpmiddel



Geneesmiddel voor somatische celtherapie richtlijn 2009/120

Bestaat geheel of gedeeltelijk uit

- cellen of weefsels die wezenlijk gemanipuleerd zijn om de biologische eigenschappen, fysiologische functies of structurele eigenschappen te verwezenlijken die nodig zijn voor het beoogde klinische gebruik

of

- cellen of weefsels zijn niet bestemd om bij de ontvanger dezelfde essentiële functie te vervullen als bij de donor

Voldoet door het farmacologische, immunologische of metabolische effect van de cellen/weefsels aan de criteria voor een geneesmiddel (aandiening of toediening bij de mens ter behandeling, voorkoming of diagnose van een ziekte)



Weefselmanipulatieproduct Verordening 1394/2007 artikel 2

Een product dat:

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

voor regeneratie, herstel of vervanging van menselijk weefsel

- Het product kan cellen/weefsels van menselijke of dierlijke oorsprong bevatten en zowel levensvatbare cellen/weefsels als niet-levensvatbare cellen/weefsels

- Het product kan aanvullende stoffen bevatten, zoals cellulaire producten, biomoleculen, biomaterialen, chemische stoffen, scaffolds of matrices.



Wat is gemanipuleerd? Richtlijn 1394/2007 artikel 2.1.c

“Gemanipuleerd” is wanneer tenminste aan één van de volgende voorwaarden wordt voldaan:

- Wezenlijk gemanipuleerd om de biologische eigenschappen, fysiologische functies of structurele eigenschappen te verwezenlijken die nodig zijn voor het beoogde doel (regeneratie, reparatie of vervanging)
- Cellen of weefsels zijn niet bestemd om bij de ontvanger dezelfde essentiële functie te vervullen als bij de donor



Niet wezenlijke manipulaties

Bijlage 1 van Verordening 1394/2007 :

snijden; malen; vormen; centrifugeren; onderdompelen in antibiotische of antimicrobiële oplossingen; steriliseren; bestralen; scheiden, concentreren of reinigen van cellen; filtreren; lyofiliseren; invriezen; cryopreserveren; vitrificeren



Wanneer is de uitzondering van toepassing?

artikel 40 in de geneesmiddelenwet,

De uitzondering is van toepassing op geneesmiddelen voor geavanceerde therapie die met toestemming van het Staatstoezicht op de volksgezondheid worden bereid volgens een recept voor een op bestelling gemaakt geneesmiddel dat voor een bepaalde patiënt op niet routinematige basis volgens specifieke kwaliteitsnormen en binnen dezelfde lidstaat in een ziekenhuis wordt gebruikt onder de exclusieve professionele verantwoordelijkheid van een arts



Interpretatie terminologie ziekenhuis uitzondering

- Classificatie
- Producten, bereidingen en toepassingen binnen HE
- Binnen dezelfde lidstaat
- Niet routinematige basis



Classificatie

- Als aanvrager zelf aangeeft dat product ATMP is: IGZ neemt in het algemeen over
- Twijfel bij aanvrager: IGZ geeft een classificatie
- Twijfel bij IGZ: aanvrager moet een CAT-advies aanvragen



Producten, bereidingen en toepassingen binnen HE

Voorlopig beoordeling per individuele aanvraag, rekening houdend met :

- op bestelling gemaakt, op recept
- voor een bepaalde patient

Vooroverleg met IGZ van belang



Binnen dezelfde lidstaat

- Bereidingsstappen die bepalend zijn voor de classificatie als ATMP moeten in Nederland zijn uitgevoerd
- Niet-wezenlijke manipulaties van afgenomen cellen/weefsel kunnen buiten Nederland plaats vinden



Niet routinematige basis

- case by case benadering door IGZ
- enige richtlijnen voor “niet routinematig”:
 - autologe cellen
 - geen autologe cellen, maar specifiek voor één patiënt
 - productie op zeer kleine schaal



Bereiding

- Geen fabrikantenvergunning noodzakelijk
- Uitgangspunt: bereiding moet onder GMP-condities
 - Pharmacovigilance
 - Traceerbaarheid
 - Eindverantwoordelijke vrijgifte product (QP)



Juridische aspecten

- Aanvrager HE
 - directie farmaceutisch bedrijf
 - raad van bestuur ziekenhuis/organisatie
- Verantwoordelijk persoon analoog aan QP benoemen
 - verantwoordelijk voor kwaliteit
 - verantwoordelijk voor systeem van farmacovigilantie en traceerbaarheid
 - verantwoordelijk voor aflevering op artsenverklaring



Juridische aspecten

ATMP is geneesmiddel

Bereiding toegestaan bij fabrikant of in apotheek



Procedure (1)

- Aanvraag digitaal indienen op __dienstpostbus IGZ ATMP
atmp@igz.nl

Benodigde documentatie voor aanvraag:

- Productbeschrijving. Waarom is het een ATMP? Eventueel vooroverleg met IGZ.
- beschrijving en onderbouwing klinische toepassing
- Beschrijven en onderbouwen waarom het onder de HE valt



Procedure (2)

Benodigde documentatie voor aanvraag:

- productdossier
 - kwaliteits en veiligheidsdata
 - analoog aan IMPD
 - IMPD kan gebruikt worden
- plan voor pharmacovigilantie
 - hoe worden bijwerkingen bij patiënten gevolgd
- beschrijving traceerbaarheidssysteem
 - volledige traceerbaarheid van donor tot patiënt



Procedure (3)

- Toestemming verlening
 - Toestemming wordt verleend voor 10 behandelingen of behandelingen gedurende ten hoogste 1 jaar
- Terugkoppeling van aanvrager aan IGZ

Rapportage over aantal patiënten, bijwerkingen en onverwachte effecten, productiebijzonderheden

- Na verlopen van de toestemmingsperiode:
- Bij verzoek tot verlenging van de aanvraag
- Bij voortijdig stoppen met de behandelingen



Procedure (4)

- Bijwerkingen
 - alle bijwerkingen en onverwachte effecten moeten direct bij IGZ gemeld worden



Aanvragen van de HE in Nederland

- 5 aanvragen ingediend

- 3 gehonoreerd, deze aanvragers waren in het bezit van een fabrikantenvergunning.

1 HE had betrekking op individueel voorschrijven na afronding klinische studies en 1 voor behandeling van een patiënt, die uitgesloten was van een klinische studie en 1 voor behandeling van patiënten in afwachting van de goedkeuring van een volgend protocol.



Aanvragen van de HE in Nederland

➤ 2 aanvragen afgewezen

❖ 1 beoordeeld als WMO plichtig

❖ Bij de andere was het startmateriaal afkomstig uit Nederland, maar de bewerking tot ATMP vond plaats in de US



Implementatie in Europa?

Informatie van 25 lidstaten(september 2012)

- 15 lidstaten hebben de uitzondering in de wet geïmplementeerd
- Alle lidstaten hebben de verantwoordelijkheid belegd
- 6 lidstaten hebben een procedure opgesteld
- 6 lidstaten hebben goedkeuring(en) gegeven voor aanvragen



Voorwaarden in Europa

- Productie moet bij alle landen voldoen aan GMP, verder grote verschillen:
 - Fabrikantenvergunning
 - Beoordeling klinische studies
 - Verantwoordelijkheid volledig bij de behandelend arts



Sponsors van klinische studies met ATMPs

In totaal 173 sponsors

- 104 = 60 % (Academische) ziekenhuizen
- 69 = 40 % Industrie (ook SMEs)
 - 4 % big pharma
 - 24 % SMEs
 - 72 % anderen (niet geregistreeerde SMEs)



Aantal ATMPs in klinische studies per land, *Molecular therapy* vol. 20 no 3 March 2012

Land	aantal	Land	aantal
Spanje	50	België	10
Duitsland	35	Oostenrijk	7
Engeland	35	Tsjechië	7
VS	20	Canada	3
Frankrijk	20	Israël	3
Nederland	20	Finland	1
Italië	16	Griekenland	1
Zweden	16	Noorwegen	1
Denemarken	13	Polen	1
		Zwitserland	1



Belangrijkste afwijkingen van GMP

- De verantwoordelijkheden van de sleutelposities zijn onvoldoende gedefinieerd en geborgd.
- Er is onvoldoende controle en borging van de processen/testen die uitbesteed worden.
- Er is onvoldoende controle op de selectie en keuring van grondstoffen.
- Procedures zijn niet volledig, laten ruimte voor interpretatie of bevatten incorrectheden.



Belangrijkste afwijkingen van GMP

- Bereidingsruimtes worden onvoldoende gecontroleerd op microbiologische en deeltjes contaminatie
- In alle stappen van het bereidingsproces wordt antibioticum aan het medium toegevoegd
- De QP heeft onvoldoende kennis van de vrij te geven producten
- De verschillende stappen in het vrijgifte proces zijn niet vastgelegd



Dank u wel voor uw aandacht

Zijn er nog vragen?