



Procedure voor het verkrijgen van een hospital exemption voor ATMPs (versie april 2011)

Geneesmiddelen voor geavanceerde therapie (ATMPs)

Er zijn 3 categorieën voor geneesmiddelen voor geavanceerde therapie (advanced therapy medicinal products; ATMPs):

- Geneesmiddelen voor **gentherapie** (gene therapy medicinal products; GTMPs): bevatten als werkzame stof een recombinant nucleïnezuur; de werking houdt rechtstreeks verband met de erin opgenomen recombinante nucleïnezuursequentie
Bijvoorbeeld: een virale vector, een plasmide, een genetisch gemodificeerde bacterie of cel waarin een transgen is gekloneerd
- Geneesmiddelen voor **somatische celtherapie** (somatic cell therapy medicinal products; sCTMPs): bestaan uit cellen of weefsels die wezenlijk gemanipuleerd zijn óf uit cellen of weefsels niet bestemd om de bij de ontvanger dezelfde essentiële functie te vervullen als bij de donor.
Bijvoorbeeld: bepaalde vormen van stamceltherapie, gekweekte kraakbeencellen
- Weefselmanipulatieproducten (**tissue engineered products**; TEPs): bestaan uit gemanipuleerde cellen of weefsel voor regeneratie, herstel of vervanging van menselijk weefsel
Bijvoorbeeld: gekweekte skelet spiercellen voor herstel blaasspier bij incontinentie

Gecombineerde producten, d.w.z. combinatie van cellen en/of weefsel met een medisch hulpmiddel, worden eveneens als geneesmiddel voor geavanceerde therapie beschouwd.

De officiële definities voor deze drie categorieën geneesmiddelen worden gegeven in Richtlijn 2009/120 (GTMPs en sCTMPs) en de Europese Verordening 1394/2007 over geneesmiddelen voor geavanceerde therapie (ATMPs).

De tekst van Richtlijn 2009/120 en Verordening 1394/2007 is beschikbaar op de website: EU legislation- Eudralex

Volume 1: EU Pharmaceutical legislation for medicinal products for human use

http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/index_en.htm.

Verordening (EG) 1394/2007 betreffende geneesmiddelen voor geavanceerde therapie

In december 2008 werd de Europese Verordening 1394/2007 over ATMPs van kracht. Hierdoor vallen ATMPs onder de geneesmiddelenregelgeving. Er zijn tevens specifieke regels vastgelegd voor ATMPs over de markttoelating, het toezicht en de farmacovigilantie.

Er vallen ook producten voor gentherapie, celtherapie en tissue engineering onder de term ATMP, die voorheen niet onder de geneesmiddelregelgeving vielen. Voorbeelden kunnen zijn bepaalde therapieën met stamcellen. Voor producten die ATMP zijn en hierdoor in tegenstelling tot voorheen nu wel onder de geneesmiddelenregelgeving kan dat belangrijke consequenties hebben met betrekking tot vergunningen voor bereiding en gebruik.

Toepassen van ATMPs

Er zijn drie mogelijkheden voor het toepassen van een ATMP voor de behandeling van patiënten:

- Toepassing als geregistreerd geneesmiddel met een handelsvergunning
- Toepassing in een klinische studie als geneesmiddel voor onderzoek
- Toepassing als ongeregistreerd geneesmiddel met toestemming voor bereiding wegens een ziekenhuisuitzondering (hospital exemption)

Handelsvergunning voor ATMPs

Voor ATMPs geldt dat de gecentraliseerde toelatingsprocedure via het Europees Geneesmiddelenbureau (European Medicines Agency; EMA) verplicht is: na een positieve beoordeling van het ATMP door het CHMP wordt door de Europese Commissie een Europese handelsvergunning verleend.

Het speciaal ingestelde Comité voor geavanceerde therapieën (Committee for advanced therapy medicinal products; CAT) van het EMA is verantwoordelijk voor:

- wetenschappelijk advies over de kwaliteit, veiligheid en de effectiviteit van het ATMP ten behoeve van de aanbeveling over de markttoelating van het product.
- wetenschappelijk advies over de classificatie van producten (wel/niet ATMP en zo ja welk type ATMP).
- certificering van kwaliteits- en veiligheidsgegevens van producten van midden- en kleinbedrijf (Small-and-Medium-Enterprises; SMEs)

De website van het EMA geeft gedetailleerde informatie over de toelatingsprocedure voor ATMPs.

<http://www.ema.europa.eu/>

ATMP in medisch-wetenschappelijk onderzoek

Een ATMP dat in medisch wetenschappelijk onderzoek met mensen wordt onderzocht is een geneesmiddel voor onderzoek. Voor het gebruik moet toestemming zijn verkregen volgens de Wet medisch wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO). Het onderzoek moet plaatsvinden volgens goede klinische praktijken. Dit betekent onder meer dat het geneesmiddel voor onderzoek moet zijn bereid volgens de principes van Good Manufacturing Practice (GMP) en dat een Fabrikantenvergunning vereist is. De Inspectie voor de Gezondheidszorg houdt toezicht op de uitvoering van medisch wetenschappelijk onderzoek en de bereiding van geneesmiddelen voor onderzoek.

Wanneer noodzaak bestaat om bepaalde patiënten te behandelen met een ATMP buiten het onderzoeksprotocol van een klinische studie om, dan kan dit een situatie zijn waarvoor een hospital exemption kan worden aangevraagd.

Informatie over het verkrijgen van toestemming voor klinisch onderzoek is beschikbaar op de website van de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO)

<http://www.ccmo-online.nl/main.asp>

Informatie over het verkrijgen van een fabrikantenvergunning is beschikbaar op de website van Farmatec.

<http://www.farmatec.nl/>

Ziekenhuisuitzondering in Nederland: hospital exemption

In bepaalde situaties kan een uitzondering worden gemaakt op de eis dat een ATMP een handelsvergunning via de centrale Europese procedure moet hebben. Deze uitzondering wordt de zogenaamde "ziekenhuisuitzondering" (**hospital exemption**) genoemd.

Voor Nederland is in de Geneesmiddelenwet omschreven voor welke ATMPs een hospital exemption van toepassing kan zijn:

Geneesmiddelenwet artikel 40.3.d:

"geneesmiddelen voor geavanceerde therapie, die met toestemming van het Staatstoezicht op de volksgezondheid worden bereid door een fabrikant 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"

De Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) moet de bereiding en het gebruik van producten onder de hospital exemption goedkeuren.

De tekst van de Geneesmiddelenwet staat op pagina "Wet-en regelgeving" op <http://wetten.overheid.nl/zoeken/>

Hospital exemption: wie kan een hospital exemption aanvragen?

De aanvraag voor toestemming voor de bereiding van een ATMP op grond van een hospital exemption wordt ingediend door of namens de directie van een farmaceutisch bedrijf of door de raad van bestuur van een ziekenhuis. De indiener/-contactpersoon moet werkzaam zijn bij de organisatie waarvoor de hospital exemption moet gelden.

Hospital exemption: vooroverleg

Wanneer overwogen wordt een hospital exemption aan te vragen voor de bereiding van een ATMP wordt een vooroverleg met de Inspectie voor de Gezondheidszorg geadviseerd. De aanvrager kan hiervoor bij de Inspectie voor de Gezondheidszorg een verzoek indienen.

In het vooroverleg kan besproken worden of een hospital exemption voor een specifiek product mogelijk is en welke documentatie daarvoor ingediend moet worden.

Een verzoek voor een vooroverleg kan per e-mail worden ingediend. Vermeldt u hierbij een beknopte omschrijving van het ATMP en de omstandigheden waarin het zal worden toegepast, een beknopte beschrijving van de bereiding van het ATMP en uw contactgegevens, zoals naam, bedrijf/ziekenhuis, afdeling, adres, telefoon, e-mailadres.

Contact: atmp@igz.nl

Hospital exemption: geen medisch wetenschappelijk onderzoek

Een hospital exemption mag niet worden gebruikt voor het verrichten van medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (klinisch onderzoek). Medisch-wetenschappelijk onderzoek met ATMPs dient te worden getoetst volgens de WMO.

Omgekeerd geldt daarmee ook dat geen hospital exemption kan worden verleend voor de bereiding van een ATMP dat gebruikt wordt in medisch wetenschappelijk onderzoek met mensen.

Hospital exemption: is een product of therapie een ATMP?

De procedure voor het verkrijgen van toestemming voor bereiding op grond van een hospital exemption kan worden gestart wanneer duidelijk is dat het product een ATMP is. De classificatie van een product kan worden bepaald op grond van de definities van ATMPs in Verordening 1394/2007 en Richtlijn 2001/83 en de classificaties van het CAT van het EMA.

Wanneer de aanvrager niet zeker is of het product onder de definitie van ATMP valt, kan de vraag aan de Inspectie voor de Gezondheidszorg worden voorgelegd.

Fabrikanten kunnen ook bij het EMA uitsluitel krijgen over de vraag of hun product geclassificeerd moet worden als een ATMP. Het CAT geeft hierover binnen 60 dagen wetenschappelijk advies aan de Europese Commissie.

Informatie over de classificatieprocedure van het EMA is te vinden op de website van het EMA. Hier is tevens informatie beschikbaar over classificatiebesluiten van het CAT.

http://www.ema.europa.eu/htmls/human/advanced_therapies/atmp_classification.htm

Wanneer voldoet de aanvraag voor een hospital exemption aan de criteria van de Geneesmiddelenwet?

Voorlopig beoordeelt de IGZ voor iedere individuele aanvraag of de aanvraag voor toestemming voor bereiding van een ATMP op grond van een hospital exemption voldoet aan de wettelijke criteria. Daarbij wordt beoordeeld of het ATMP op bestelling, op recept gemaakt is voor een bepaalde patiënt. De bereidingsstappen die bepalend zijn voor de classificatie als ATMP moeten in Nederland zijn uitgevoerd. Wanneer het voor de aanvrager onduidelijk is of een hospital exemption van toepassing kan zijn, wordt geadviseerd om een vooroverleg met de IGZ aan te vragen.

Hospital exemption: bereiding volgens recept op bestelling gemaakt voor een bepaalde patiënt, gebruik onder de exclusieve professionele verantwoordelijkheid van een arts

De Geneesmiddelenwet geeft een aantal criteria voor het verlenen van een hospital exemption voor de bereiding van een ATMP.

Zo moet het ATMP bereid zijn volgens recept en op bestelling gemaakt zijn voor een bepaalde patiënt. Een bereiding die wordt uitgevoerd voor maximaal 5 patiënten, geldt als 'op bestelling gemaakt voor een bepaalde patiënt'.

Het gebruik moet gebeuren onder de exclusieve professionele verantwoordelijkheid van een arts. Om aantoonbaar te maken dat aan deze eisen wordt voldaan mag de voor vrijgifte van het ATMP verantwoordelijke persoon, de zogenaamde Qualified Person of de verantwoordelijke apotheker, alleen afleveren wanneer hij beschikt over een recept en een ingevulde 'Artsenverklaring voor een ATMP hospital exemption'.

Hospital exemption: alleen ATMPs bereid en gebruikt in Nederland

Er kan alleen toestemming voor bereiding van een ATMP op grond van een hospital exemption worden verkregen voor ATMPs die zowel bereid als gebruikt worden in Nederland. Dit betekent dat de productiestappen die bepalen dat het eindproduct een ATMP is (wezenlijke manipulaties), in Nederland moeten plaatsvinden. Voor een

ATMP dat geproduceerd is in een andere EU lidstaat en geen handelsvergunning volgens de centrale Europese procedure heeft, kan geen hospital exemption gelden.

Hospital exemption: alleen ATMPs bereid op niet routinematige basis

Voor een aanvraag voor toestemming voor bereiding van een ATMP op grond van de hospital exemption beoordeelt de Inspectie voor de Gezondheidszorg of het ATMP op niet routinematige basis voor een behandeling wordt ingezet. Als voorlopige richtlijn kunnen aanvragers aanhouden dat als niet routinematig wordt beschouwd:

- ATMP bereid uit autologe cellen
- ATMP bereid uit niet-autologe cellen maar specifiek voor één patiënt
- ATMP bereid op kleine schaal

Hospital exemption: kwaliteit van het ATMP

De bereiding van een ATMP moet plaatsvinden volgens de principes van Good Manufacturing Practices (GMP) in de apotheek van een ziekenhuis of bij een farmaceutisch bedrijf. De apotheker of de Qualified Person van de fabrikant is verantwoordelijk voor de kwaliteit van het product, voor het systeem van geneesmiddelenbewaking (farmacovigilantie), de traceerbaarheid en voor aflevering op artsenverklaring.

Bij een aanvraag voor toestemming voor bereiding van een ATMP op grond van de hospital exemption moet de specifieke deskundigheid van de voor bereiding verantwoordelijke persoon worden aangetoond.

Hospital exemption: systeem voor geneesmiddelenbewaking (farmacovigilantie) en traceerbaarheid

Volgens Verordening 1394/2007 moet de fabrikant/bereider van ATMPs een systeem van geneesmiddelenbewaking (farmacovigilantie) en traceerbaarheid operabel hebben. Dit geldt ook voor ATMPs bereid op grond van een hospital exemption. De aanvrager moet een product- en patiënttraceringssysteem hebben waarmee het mogelijk is de patiënt, het ATMP en de gebruikte grondstoffen en uitgangsmaterialen volledig te traceren voor ieder individueel ATMP. Dit systeem moet verenigbaar zijn met de traceerbaarheidseisen voor menselijke weefsels en cellen en de kwaliteits- en veiligheidsnormen voor het inzamelen, testen, bewerken, opslaan en distribueren van humaan bloed en humane bloedbestanddelen. De aanvrager moet ervoor zorgen dat gegevens gedurende 30 jaar worden bewaard.

De bijwerkingen en ongewenste voorvallen moeten systematisch gevolgd worden. Onverwachte ernstige bijwerkingen en ernstige ongewenste voorvallen moeten direct bij de IGZ gemeld worden. Tevens moet de aanvrager jaarlijks en na beëindiging van de behandeling een rapportage van bijwerkingen en ongewenste voorvallen bij de IGZ indienen.

De melding van een onverwachte ernstige bijwerking of ernstige ongewenste voorval dient binnen 48 uur te worden ingediend bij het Inspectieloket.

Beoordeling van een aanvraag voor een hospital exemption

De aanvragen voor een hospital exemption worden beoordeeld door de Inspectie voor de Gezondheidszorg. Over de uitkomst van de beoordeling wordt bericht. Als bij een aanvraag naar het oordeel van de IGZ gegevens ontbreken om de beoordeling te kunnen uitvoeren, kunnen extra gegevens worden opgevraagd. Een hospital exemption wordt verleend voor maximaal 10 behandelingen met het ATMP gedurende ten hoogste 1 jaar.