



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

Toekomstverwachtingen over ATMP's

RIVM Briefrapport 2017-0169
I. Hegger | R.A.A. Vonk | M. Weda



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

Toekomstverwachtingen over ATMP's

RIVM Briefrapport 2017-0169
I. Hegger | R.A.A. Vonk | M. Weda

Colofon

© RIVM 2018

Delen uit deze publicatie mogen worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), de titel van de publicatie en het jaar van uitgave.

DOI 10.21945/RIVM-2017-0169

I. Hegger (auteur), RIVM
R.A.A. Vonk (auteur), RIVM
M. Weda (opdrachtcoördinator), RIVM

Contact:
Ingrid Hegger
Centrum voor Gezondheidsbescherming
ingrid.hegger@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van VWS, in het kader van Programma 4

Dit is een uitgave van:
**Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu**
Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven
Nederland
www.rivm.nl

Publiekssamenvatting

De toekomstverwachtingen over ATMP's

Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP's) zijn geneesmiddelen voor geavanceerde therapie, zoals celtherapie en gentherapie. De meeste ATMP's zijn bedoeld om ernstige, vaak zeldzame aandoeningen te behandelen. Ze kunnen levensverlengend, soms zelfs genezend zijn, of de kwaliteit van leven sterk verbeteren. Ondanks de ontwikkelingen van de afgelopen 20 jaren zijn de hoge verwachtingen nog niet uitgekomen. Wel blijft de techniek hoopgevend en worden er tussen 5 en 10 jaar nieuwe producten verwacht. Dit blijkt uit een verkenning van de ontwikkelingen van ATMP's die het RIVM in opdracht van het ministerie van VWS heeft uitgevoerd.

In algemene zin wordt bij ATMP's een (bijvoorbeeld ontbrekende) eigenschap aan cellen toegevoegd die bepaalde processen in het lichaam in gang zet. Zo kunnen bijvoorbeeld kankercellen worden uitgeschakeld of een stollingsfactor worden gemaakt. In Nederland wordt veel onderzoek met ATMP's bij patiënten gedaan en stijgt het aantal studies met ATMP's die in een vergevorderde ontwikkelingsfase zijn.

Komende jaren zullen voor verschillende vormen van kanker behandelingen met zogenoemde CAR-T-cellen beschikbaar komen. Met deze ATMP's worden afweercellen van de patiënt bewerkt om de tumor te herkennen en uit te schakelen. Een andere hoopvolle ontwikkeling is gentherapie voor zeldzame aandoeningen als hemofilie B. Deze ziekte is met gentherapie te genezen. Deze ervaringen kunnen als prototype dienen om andere ziekten te behandelen.

Vershillende factoren belemmeren dat ATMP's beschikbaar komen. Zo zijn ATMP's moeilijk in te passen in de huidige wetgeving voor markttoelating van geneesmiddelen. De zogeheten *hospital exemption* procedure is een belangrijke optie om een ATMP toe kunnen passen bij de patiënt, zonder markttoelatingsprocedure. Het ATMP wordt dan door een ziekenhuis gemaakt van de eigen cellen van de patiënt. Elk land geeft de *hospital exemption* procedure een eigen invulling, maar naar verwachting zal de Europese Unie deze regeling voor alle lidstaten gelijk willen trekken. Deskundigen vrezen hierdoor dat de regeling dan minder gunstig wordt in Nederland.

Andere belemmerende factoren zijn financiering (de ontwikkeling van ATMP's is kostbaar) en de snel veranderende technologie om ATMP's te maken (waardoor het ATMP onbedoeld kan veranderen). Ook is er een maatschappelijk druk om ATMP's al beschikbaar te maken voor patiënten zonder dat het werkingsmechanisme goed bekend is.

Verbetermogelijkheden zijn onder andere een flexibele en pragmatische toepassing van de geneesmiddelenregelgeving en meer geld voor onderzoek naar het ingewikkelde werkingsmechanisme van ATMP's.

Kernwoorden: ATMP, gentherapie, celtherapie, weefselmanipulatie, ontwikkeling, beschikbaarheid, vergoeding, onderzoek, behandeling, patiënt

Synopsis

Future prospects for ATMP's

Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs) are medicinal products for advanced therapy, such as cell therapy and gene therapy. Most ATMPs are intended to treat severe, often rare, conditions. They may extend life, sometimes they may even be curative or improve quality of life a great deal. Despite the developments of the last 20 years, the high expectations of them have not yet been satisfied. However, these techniques continue to give hope, and new products are expected within the next 5 to 10 years. This has been shown by an exploration of the developments of ATMPs from National Institute for Public Health and the Environment (RIVM), which was commissioned by the Dutch Ministry of Health, Welfare and Sport (VWS).

In general terms, an example of an ATMP is when a missing characteristic is added to those cells which initiate certain processes in the body. In this way cancer cells can be knocked out or a clotting factor can be created. In the Netherlands, a lot of clinical (patient) research is being done into ATMPs, and the number of studies on ATMPs that are at an advanced stage of development is rising.

In the coming years, treatment for various forms of cancer with the so-called CAR-T-cells will become available. These ATMPs modify the patient's immune cells to enable the tumour to be recognised and knocked out. Another hopeful development is gene therapy for rare conditions such as haemophilia B. This disease can be cured by gene therapy. These experiences could serve as a prototype for treating other diseases.

A number of factors are inhibiting the availability of ATMPs. For example, ATMPs are difficult to integrate into the current legislation on marketing authorisation of medicinal products. The so-called hospital exemption procedure is an important option in being able to utilise an ATMP in patients without the marketing authorisation procedure. This involves an ATMP being made by a hospital from the patient's own cells. Each country has its own requirements for the hospital exemption procedure, but the European Union is expected to standardise this procedure in all member states. Experts fear that this might mean that the regulation will be less favourable in the Netherlands.

Other constraining factors are finance (the development of ATMPs is expensive), and the rapidly changing technology required to develop ATMPs, meaning that the ATMP may unintentionally be changed. There is also societal pressure to make ATMPs available to patients before their mechanism of action is properly understood.

Opportunities for improvement include a more flexible and pragmatic application of the legislation on medicinal products and more money for research into the complicated mechanisms of action of ATMPs.

Keywords: ATMP, gene therapy, cell therapy, tissue engineering, development, availability, reimbursement, research, treatment, patient

Inhoudsopgave

Samenvatting — 9

Lijst van gebruikte afkortingen — 11

1 Inleiding — 13

1.1 ATMP's: geneesmiddelen voor geavanceerde therapie — 13

1.2 Kennisvraag — 14

2 Methode — 15

2.1 Literatuur — 15

2.2 ATMP's binnen 5-10 jaar — 15

2.3 Interviews — 15

2.4 Synthese van de informatie — 16

3 Bevindingen — 17

3.1 Algemene ontwikkelingen rond ATMP's — 17

3.1.1 Ontwikkeling ATMP's start bij de academie — 17

3.1.2 Snelle wetenschappelijke ontwikkelingen versus productontwikkeling van ATMP's — 17

3.1.3 Hoge verwachtingen — 18

3.2 Beschikbare ATMP's in Nederland — 19

3.2.1 ATMP's met een EU markttoelating — 19

3.2.2 ATMP's met een Hospital Exemption — 20

3.3 ATMP's die de komende 5-10 jaar op de markt worden verwacht — 20

3.3.1 PRIME programma — 20

3.3.2 Klinisch onderzoek met ATMP's in Nederland — 22

3.3.3 Aantal klinische studies met ATMP's internationaal — 26

3.4 Potentiële meerwaarde van ATMP's voor de patiënt — 27

3.5 Factoren van invloed op de beschikbaarheid van ATMP's in de medische praktijk — 28

3.5.1 Juridische aspecten — 28

3.5.2 Financieel-economische aspecten — 32

3.5.3 Sociaal-culturele aspecten — 34

3.5.4 Technologische aspecten — 35

4 Conclusie — 37

4.1 Kernpunten in relatie tot de kennisvraag — 37

4.1.1 Ontwikkelingen — 37

4.1.2 Potentiële meerwaarde — 37

4.1.3 Belemmeringen — 38

4.2 Aandachtspunten bij het bevorderen van de beschikbaarheid van ATMP's — 40

5 Referenties — 41

6 Bijlage 1: Trefwoorden voor literatuursearch — 45

7 Bijlage 2: Trefwoorden voor search in clinicaltrials.gov — 46

8 Bijlage 3: Lijst met geïnterviewde experts — 47

Samenvatting

Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP's) zijn geneesmiddelen voor geavanceerde therapie, zoals celtherapie, gentherapie en weefselmanipulatie. De afgelopen 20 jaar is de ontwikkeling van deze categorie geneesmiddelen op gang gekomen, maar de toepassingen in de medische praktijk blijven achter bij de verwachtingen van patiënten, zorgverleners en beleidsmakers. Het RIVM heeft daarom in opdracht van het Ministerie van VWS een verkenning uitgevoerd naar de toekomstverwachtingen over ATMP's bij overheidsinstanties en patiënten. Hierbij werd aandacht besteed aan de actuele ontwikkelingen op ATMP-gebied inclusief de ATMP's, waarmee binnen 5-10 jaar patiënten behandeld kunnen worden. Ook is gekeken naar de potentiële meerwaarde van ATMP's voor de patiënt ten opzichte van andere geneesmiddelen en de belemmeringen om die meerwaarde tot zijn recht te laten komen in de medische praktijk.

De meeste ATMP's zijn bedoeld voor de behandeling van ernstige, vaak zeldzame aandoeningen. Ze kunnen levensverlengend, soms zelfs genezend zijn, of de kwaliteit van leven sterk verbeteren. Nederland heeft een belangrijk aandeel in klinisch onderzoek met ATMP's en het aandeel van onderzoek in fase III neemt toe. Uit het aantal klinische studies met gentherapie blijkt dat de ontwikkeling van gentherapie een inhaalslag maakt ten opzichte van celtherapie. Komende jaren zullen CAR-T-cellen voor meerdere oncologische indicaties beschikbaar komen wat, naast andere nieuwe behandelopties van kanker, een grote budgetimpact met zich mee kan brengen. De ontwikkeling van gentherapie voor zeldzame aandoeningen als hemofilie B stemt hoopvol, ook omdat het als prototype voor gentherapie voor andere aandoeningen kan fungeren. Voor ATMP's die autologe cellen bevatten is bereiding onder een ziekenhuisuitzondering, de hospital exemption, een belangrijke mogelijkheid om de patiënt te bereiken, maar naar verwachting komt deze optie in de EU onder druk te staan.

Uit de verkenning zijn vier categorieën factoren naar voren gekomen die de beschikbaarheid van ATMP's voor de patiënt belemmeren:

- Juridische aspecten: voor ATMP's is de wet- en regelgeving rondom de markttoelating van geneesmiddelen minder geschikt. Dit geldt zowel voor de kwaliteitseisen (kleinschalige productie) als de klinische studies.
- Financieel-economische aspecten: de financiering van fase III studies met ATMP's is lastig te realiseren en doorgaans afhankelijk van farmaceutische bedrijven die in het ATMP een goede business case moeten zien. Na markttoelating blijkt het lastig om de vergoeding voor het (vaak dure) ATMP te regelen omdat de doelmatigheid vaak nog onvoldoende bekend is. Hierdoor kan de omzet tegenvallen: een aantal ATMP's met een moeizaam verworven EU markttoelating is hierom van de markt gehaald.
- Sociaal-culturele aspecten: ATMP's worden vooral ontwikkeld aan universiteiten, waar het wetenschappelijk onderzoek is gericht op 'succes'. De maatschappij verwacht door optimistische

berichten in de media een snelle toepassing van nieuwe geneesmiddelen in de medische praktijk. Door de grote druk om een ATMP (te) snel klinisch toe te passen, krijgt het onderzoek naar het werkingsmechanisme vaak te weinig aandacht.

- Technologische aspecten: In het veld van ATMP's gaan de technologische ontwikkelingen heel snel. Onderzoekers vinden het daarom lastig het optimale startmoment van klinisch onderzoek te bepalen. Enerzijds bestaat het risico dat de resultaten van klinisch onderzoek niet meer valide zijn als het product tijdens het klinisch onderzoek verandert, terwijl anderzijds moet worden voorkomen dat het product achterhaald is op het moment van markttoelating.

De gesignaleerde belemmeringen ATMP's maken duidelijk wat aandachtspunten zijn om de beschikbaarheid van ATMP's voor patiënten te bevorderen, zoals flexibiliteit in de toepassing van de regelgeving, mogelijkheden tot vergoeding van ATMP's en steun voor onderzoek naar het werkingsmechanisme van ATMP's.

Lijst van gebruikte afkortingen

AAV	Adeno-associated virus
ATMP	Advanced Therapy Medicinal Product
CAT	Committee on Advanced Therapies van het EMA
CBG	College ter beoordeling van geneesmiddelen
CCMO	Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek
COMP	Committee on Orphan Medicinal products van het EMA
EGAN	European Genetic Alliance Network
EMA	European Medicines Agency
EU	Europese Unie
GMP	Good Manufacturing Practice
GTMP	Gene therapy medicinal product
HE	Hospital exemption
IGJ i.o.	Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd in oprichting
MSC	Mesenchymale stamcellen
PRIME	Priority Medicines, programma van het EMA
RCT	Randomised Controlled Trial
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
SCID	Severe combined immunodeficiency syndrome
sCTMP	Somatic cell therapy medicinal product
TEP	Tissue engineered product
TO	Toetsing Online
VS	Verenigde Staten van Amerika
VSOP	Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties
VWS	Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
ZiN	Zorginstituut Nederland
ZonMW	Nederlandse uitvoeringsorganisatie van overheidssubsidieprogramma's voor gezondheidsonderzoek en zorginnovatie

1 Inleiding

1.1 ATMP's: geneesmiddelen voor geavanceerde therapie

Binnen het arsenaal van behandelmethoden en geneesmiddelen vormen innovatieve biologische producten die worden gebruikt voor geavanceerde therapieën, zoals gentherapie, celtherapie of weefselregeneratie, een bijzondere groep [1]. De Europese Unie (EU) heeft deze producten als geneesmiddel gereguleerd door het instellen van Verordening (EG) 1394/2007 betreffende geneesmiddelen voor geavanceerde therapie [2]. Verordening 1394/2007 hanteert het begrip ATMP, wat staat voor Advanced Therapy Medicinal Product, ofwel geneesmiddel voor geavanceerde therapie. De Verordening onderscheidt vier categorieën ATMP's (artikel 2.1):

- Gentherapie-geneesmiddelen ('gene therapy medicinal products'; GTMP's). Dit zijn biologische geneesmiddelen waarvan de werkzaamheid rechtstreeks verband houdt met de erin opgenomen recombinante nucleïnezuursequentie. Een behandeling met deze producten wordt beschouwd als gentherapie waarbij de genetische informatie in bepaalde cellen van de patiënt wordt gewijzigd.
Voorbeelden van GTMP's zijn virale vectoren, plasmiden, cellen of genetisch gemodificeerde micro-organismen waarin een transgen is gekloneerd.
- Somatische celtherapie-geneesmiddelen ('somatic-cell therapy medicinal products'; sCTMP's). Deze ATMP's bestaan uit cellen of weefsels die wezenlijk gemanipuleerd zijn óf uit cellen of weefsels, die bij de ontvanger een andere functie hebben dan bij de donor.
Voorbeelden van sCTMPs zijn gekweekte stamcellen.
- Weefselmanipulatie-geneesmiddelen ('tissue engineered products'; TEPs). Deze ATMP's bestaan uit gemanipuleerde cellen of weefsel voor regeneratie, herstel of vervanging van menselijk weefsel.
Voorbeelden van TEPs zijn gekweekte kraakbeencellen.
- Gecombineerde producten. Deze ATMP's zijn een combinatie van cellen en/of weefsel met een medisch hulpmiddel. Een voorbeeld van een dergelijk product is een collageen matrix waarop gekweekte autologe chondrocyten worden aangebracht om te transplanteren in een gewricht.

Een ATMP kan in de EU op de markt worden toegelaten na het succesvol doorlopen van de gecentraliseerde markttoelatingsprocedure bij het EMA [1]. Na een positieve beoordeling van het ATMP door het EMA wordt door de Europese Commissie een Europese handelsvergunning verleend. Het speciale Committee on Advanced Therapies (CAT) van het EMA speelt een belangrijke rol in de classificatie van ATMP's, het wetenschappelijk advies over ATMP's en in de beoordeling van ATMP's voor markttoelating [1].

Naast het regelen van de markttoelating voorziet Verordening 1394/2007 in artikel 3(7) ook in de mogelijkheid om nationaal gebruik

te maken van een 'Hospital Exemption' (HE) voor een ATMP [2]. Dit betekent dat in bepaalde situaties een uitzondering kan worden gemaakt op de eis dat een ATMP een handelsvergunning via de centrale Europese procedure moet hebben. Een ATMP met een HE kan als ongeregistreerd geneesmiddel in een ziekenhuis worden toegepast. Hiervoor is wel toestemming van de nationale autoriteiten nodig voor de bereiding van het ATMP. In Nederland is de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd in oprichting (IGJ i.o.) de nationale autoriteit voor toekenning van een HE [3].

Verordening 1394/2007 is van kracht sinds 2008. Sindsdien heeft een beperkt aantal ATMP's de procedure voor markttoelating succesvol doorlopen. In Nederland is de HE-procedure een belangrijke route geworden om ATMP's in de medische praktijk te kunnen gebruiken, naast het gebruik in klinisch onderzoek [4].

1.2 Kennisvraag

In de afgelopen jaren is in Nederland veel geld en energie gestoken in de ontwikkeling van ATMP's, die echter nog beperkt de fase van markttoelating bereiken. Meij, Veltrop en de Wilde (2016) beschrijven de problemen die academische centra ervaren en geven een aantal aanbevelingen om deze ATMP's sneller beschikbaar te krijgen voor de patiënt [4]. De toepassing in de medische praktijk blijft echter achter bij de verwachtingen van patiënten, zorgverleners en beleidsmakers [5-7]. Dit roept de vraag op wat voor het komende decennium te verwachten is ten aanzien van ATMP's. Dit rapport is een verkenning naar de toekomstverwachtingen over ATMP's bij overheidsinstanties en patiënten, waarbij aandacht wordt besteed aan de volgende deelvragen:

- Welke algemene ontwikkelingen op ATMP-gebied zijn er?
- Welke ATMP's kunnen de patiënt binnen 5-10 jaar bereiken?
- Wat is de potentiële meerwaarde van ATMP's voor de patiënt ten opzichte van andere geneesmiddelen?
- Welke belemmeringen zijn er om de potentiële meerwaarde van ATMP's tot zijn recht te laten komen in de medische praktijk?

2 Methode

2.1 Literatuur

Voor de verkenning hebben we een aantal rapporten en publicaties over ATMP's opgezocht via Google engine met behulp van trefwoorden (zie bijlage 1). Hierbij hanteerden we een sneeuwbalmethode om relevante publicaties vanuit gevonden literatuur op te zoeken. Uit de relevante publicaties hebben we informatie over algemene ontwikkelingen ten aanzien van ATMP's verzameld als achtergrond voor de interviews met experts.

2.2 ATMP's binnen 5-10 jaar

Om een beeld te krijgen van ATMP's die binnen 5-10 jaar mogelijk beschikbaar zijn in de medische praktijk, hebben we op drie manieren gegevens verzameld.

1. Op de website van het EMA en de Europese Commissie (EC) is informatie beschikbaar over ATMP's die vallen onder het programma Priority Medicines (PRIME) van het EMA.

2. Uit de Nederlandse database ToetsingOnline (TO) zijn de studies met ATMP's verzameld waarover de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) in de periode uit 2014 – oktober 2017 een besluit heeft genomen en waarvan de informatie openbaar is. Hierover hebben we de volgende informatie in het rapport opgenomen:

- Productbeschrijving
- Indicatie (inclusief doelgroep)
- Fase van klinisch onderzoek
- Type ATMP
- Oordeel over de studie van de CCMO

3. In de internationale database clinicaltrials.gov hebben we zeven zoekopdrachten uitgevoerd om een beeld te krijgen van aantallen ATMP-studies in de periode 1 januari 2015 – 1 oktober 2017 wereldwijd. Omdat internationaal verschillende definities en terminologie voor ATMP's, genetherapie, celtherapie en tissue engineering worden gehanteerd, hebben we gezocht op basis van een aantal trefwoorden (zie bijlage 2).

2.3 Interviews

Om de verkregen informatie aan te vullen hebben we interviews uitgevoerd met experts van de volgende organisaties:

- Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO)
- College ter beoordeling van geneesmiddelen (CBG)
- European Genetic Alliance Network (EGAN; patiëntenvertegenwoordiging in CAT)
- Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd in oprichting (IGJ i.o.)
- ZonMW
- Zorginstituut Nederland

In de interviews kwamen de volgende punten aan de orde:

- Welke algemene ontwikkelingen op ATMP-gebied zien de experts?
- Welke ATMP's kunnen de patiënt binnen 5-10 jaar bereiken?
- Welke informatie hebben, of kennen, de experts over de potentiële meerwaarde van ATMP's?
- Welke informatie hebben, of kennen, zij over belemmeringen om de potentiële meerwaarde van ATMP's tot zijn recht te laten komen in de medische praktijk?

Van de interviews werd een verslag opgesteld en ter goedkeuring aan de respondenten voorgelegd.

2.4 Synthese van de informatie

De bevindingen uit de literatuur, interviews en de inventarisatie van ATMP's, die in de toekomst in de medische praktijk kunnen worden verwacht, zijn per onderdeel van de kennisvraag geordend. Een overzicht van de bevindingen werd in de Commissie ATMP van het CBG gepresenteerd in de bijeenkomst van 4 december 2017. De Commissie ATMP bestaat uit vertegenwoordigers van alle partners uit de geneesmiddelenketen (CBG, IGJ i.o., CCMO, Zorginstituut Nederland, VWS en RIVM) en relevante veldpartijen (patiëntenverenigingen, academische centra en onderzoekers en afgevaardigden van de industrie). Op basis van de discussie over de presentatie in deze bijeenkomst werd de rapportage aangescherpt.

3 Bevindingen

3.1 Algemene ontwikkelingen rond ATMP's

3.1.1 *Ontwikkeling ATMP's start bij de academie*

Nederland heeft een substantieel aandeel in klinische studies met ATMP's in de EU. Het behoort tot de vijf EU lidstaten die gezamenlijk meer dan de helft van de klinische studies met ATMP's in de periode 2004-2014 uitvoerden [5]. sCTMPs van autologe oorsprong vormen de grootste groep ATMP's die in de EU onderzocht werden. De fase I/II studies worden vooral gefinancierd uit (publieke) onderzoeksgelden, waarbij de academische medische centra als sponsor optreden. De fase III studies worden met name gefinancierd door farmaceutische bedrijven. De ontwikkeling van ATMP's blijkt vaak te stagneren na het fase II onderzoek. Onderzoekers ervaren dat de financiering van Fase III klinisch onderzoek moeilijk te realiseren is [4]. Voor Fase III onderzoek wordt de inbreng van een farmaceutisch bedrijf vaak noodzakelijk geacht, maar daar bestaat lang niet altijd interesse voor vanuit een commercieel oogpunt. Een brug tussen fase II en fase III klinisch onderzoek ontbreekt dan ook vaak. De complexiteit van de regelgeving wordt in de academische ziekenhuissetting, waar ATMP's vooral ontwikkeld worden, als barrière gezien in de ontwikkeling van een ATMP. Er moet rekening gehouden worden met een groot aantal richtsnoeren van het EMA [8]. Daarbij zijn veel uitgangspunten van het markttoelatingssysteem van geneesmiddelen moeilijk te hanteren voor ATMP's. Zo is het klinisch eindpunt van een ATMP in veel gevallen lastig te definiëren. Ook maken de vaak kleine patiëntengroepen het uitvoeren van klinisch onderzoek met voldoende statistische power vaak niet mogelijk [9]. Het EMA benadrukt dat de experts bereid zijn mee te denken met registratieaanvragers en dat het belangrijk is in een vroeg stadium wetenschappelijk advies te vragen. De afstand tussen het formele EMA en de onderzoekers in de vroege fase van ontwikkeling is echter groot [4].

3.1.2 *Snelle wetenschappelijke ontwikkelingen versus productontwikkeling van ATMP's*

De wetenschappelijke ontwikkelingen op het terrein van geavanceerde therapieën gaan snel. Zo hebben methoden als CRISPR-Cas om precisie-ingrepen in DNA moleculen te doen ("gene editing") sinds 2014 een razendsnelle opmars doorgemaakt [10]. Gene-editing is inmiddels niet meer weg te denken uit wetenschappelijk onderzoek, bijvoorbeeld in de ontwikkeling van genterapieën. Omdat de wetenschappelijke ontwikkelingen in het ATMP-veld bijzonder snel gaan, is het voor onderzoekers lastig om het juiste moment te kiezen waarop het ATMP het klinisch onderzoek in moet gaan, omdat vanaf dat moment de productiewijze niet zonder meer gewijzigd kan worden [4, 11]. Het geneesmiddelenstelsel is namelijk gericht op de voorspelbaarheid van effecten en consistentie van een bepaald product dat als geneesmiddel op de markt komt. ATMP's bestaan uit biologische, levende materialen die niet exact te karakteriseren zijn met chemisch-analytische testmethoden. Om het product te karakteriseren zijn de biologische eigenschappen belangrijk die juist inherent variabel zijn.

Productconsistentie wordt daarom vooral bereikt door gevalideerde productieprocedures en methoden keer op keer exact hetzelfde toe te passen. Een wijziging in productiewijze kan een verandering in het product veroorzaken, die niet goed te detecteren of klinisch te duiden is. Kortom, door de biologische complexiteit van ATMP's zijn aanpassingen in het productieproces gedurende en na de klinische onderzoeksfase bijzonder ongewenst omdat dan de resultaten mogelijk zijn verkregen met een ander product [11]. Omdat de klinische ontwikkeling jaren duurt, kan in die periode de productiewijze van het ATMP gemakkelijk worden ingehaald door de wetenschappelijke ontwikkelingen en uiteindelijk bij registratie niet overeenkomen met de stand van wetenschap. Er bestaat dan ook de behoefte aan de mogelijkheid om sneller en gemakkelijker een nieuwe versie van een ATMP klinisch te kunnen toepassen.

3.1.3 *Hoge verwachtingen*

Om diverse redenen hebben onderzoekers, behandelaren en patiënten vaak hoge verwachtingen van de ontwikkeling van geavanceerde therapieën. Onderzoekers en behandelaren in academische ziekenhuizen zien door technologische ontwikkelingen nieuwe mogelijkheden om therapieën te ontwikkelen, die aansluiten bij de medische nood waarmee zij geconfronteerd worden. Voor sommige zeldzame en/of ernstige ziektes, waarbij de medische nood hoog is, kunnen ATMP's een reële kans bieden op behandeling en in bepaalde gevallen zelfs genezing [12]. De nieuwe geavanceerde therapieën spreken vaak tot de verbeelding en krijgen daardoor volgens de geïnterviewde experts ook aandacht in de media, waardoor het publiek vertrouwd is geraakt met de achterliggende concepten, zoals het kweken van weefsels en gepersonaliseerde therapieën voor ernstige aandoeningen. De maatschappelijke verwachtingen die zijn ontstaan blijken uit de financiële steun van overheid en onderzoeksfondsen voor de translatie van nieuwe behandelmogelijkheden naar de klinische toepassing [13]. Zo financierden het Koningin Wilhelmina Fonds en ZonMW vanaf 2006 tientallen projecten voor de ontwikkeling van ATMP's in speciale onderzoeksprogramma's [4]. Patiëntenorganisaties volgen de ontwikkeling van ATMP's op de voet, vooral de organisaties van patiënten met een zeldzame aandoening. Door samenwerking op Europees niveau en financieel gesteund door de EU dragen ze bij aan het onderzoek, de vorming van expertisecentra, informatievoorziening en ook de markttoelatingsprocedures om de ontwikkeling van en toegang tot nieuwe behandelingen te versnellen [14, 15]. Zo verzorgt de Europese koepel van patiëntenverenigingen Eurordis bijscholing over geneesmiddelenontwikkeling voor zowel patiënten als onderzoekers [16].

In de geneesmiddelenontwikkeling geldt echter dat veel kandidaat-geneesmiddelen uiteindelijk de markt niet halen en dat de ontwikkeling van een geneesmiddel normaal gesproken meer dan 10 jaar kost [17]. Zoals eerder benoemd is de lange weg van laboratorium naar een geneesmiddel op de markt voor ATMP's nog eens extra lastig binnen het huidige markttoelatingssysteem. Commerciële partijen stappen in veel gevallen pas in de ontwikkeling van het ATMP als de resultaten van de vroege fasen van klinisch onderzoek bekend en veelbelovend zijn.

De Europese Commissie is zich bewust van het spanningsveld tussen de hoge verwachtingen en de lange weg naar de patiënt. In een evaluatie in 2014 over de toepassing van ATMP's werd geconcludeerd dat de ATMP Verordening weliswaar patiënten beschermd heeft tegen schadelijke behandelingen, maar dat wel actie nodig is om ATMP's sneller beschikbaar te krijgen [17]. In 2017 hebben de Europese Commissie en het EMA een gezamenlijk actieplan gepubliceerd, waarin acties tot en met 2019 zijn opgenomen om het regulator kader voor ATMP's te verbeteren en de ontwikkeling van ATMP's te bevorderen [18]. De voorgestelde acties zullen leiden tot het ontwikkelen van nieuwe richtsnoeren voor de markttoelating van ATMP's.

De markttoelating van een ATMP vergt veel inspanning, maar daarna blijkt de prijs van het product in veel gevallen een obstakel voor de toepassing in de medische praktijk te zijn. De prijs van ATMP's is vaak hoog, wat op nationaal niveau zorgt voor discussie over de vergoeding. De problemen om na EU markttoelating de vergoeding in de verschillende lidstaten te realiseren zijn mede oorzaak van het feit dat een aantal ATMP's met een EU markttoelating inmiddels van de markt zijn gehaald en niet meer beschikbaar zijn (zie ook paragraaf 3.2 en tabel 3.1) [19]. Hoewel bijvoorbeeld CAR-T cellen een grote belofte inhouden voor de gepersonaliseerde behandeling van allerlei vormen van kanker, is de vraag of die belofte voor alle patiënten die daar baat bij kunnen hebben bewaarheid worden vanwege de mogelijke financiële knelpunten [20]. De markttoelating zorgt voor patenten op productiewijzen en exclusieve marktrechten van fabrikanten. Hetzelfde type product kan soms in de academische setting tegen lagere kosten bereid worden, bijvoorbeeld onder een HE. Tegelijk is het lastig om voor een ATMP geproduceerd onder de HE een positief advies over vergoeding uit het basispakket van de zorgverzekering te krijgen vanwege het gebrek aan de wettelijk vereiste onderbouwing van effectiviteit en veiligheid met klinische data.

3.2 Beschikbare ATMP's in Nederland

3.2.1 ATMP's met een EU markttoelating

Eind 2017 stond de teller voor ATMP's die afgelopen jaren door de markttoelatingsprocedure van het EMA waren gekomen op 9 producten (tabel 3.1). Drie ATMP's zijn echter om commerciële redenen van de markt gehaald op initiatief van de registratiehouder (ChondroCelect[®] [21], Provenge[®] [22] en Glybera[®] [23]). Voor het product MACI[®] is de markttoelating opgeschort door het EMA, omdat de fabrikantenvergunning voor de productielocatie van het product in Kastrup, Denemarken door de Deense autoriteiten werd ingetrokken [24]. Hierdoor zijn er nu nog vijf ATMP's met een EU markttoelating.

Tabel 3.1 ATMP's die een EU markttoelating hebben gekregen

Productnaam	Indicatie	EU License Number	Type ATMP
ChondroCelect [®]	Autologe chondrocyten voor de behandeling van kraakbeendefecten	Vervallen	TEP
Provenge [®]	Autologe behandeling van gemetastaseerde prostaatkanker	Vervallen	sCTMP
Glybera [®]	Familiaire lipoproteïnelipasedeficiëntie	Vervallen	GTMP
Imlygic [®]	Melanoom	EU/1/15/1064	GTMP
Strimvelis [®]	Severe Combined Immunodeficiency (SCID)	EU/1/16/1097	GTMP
Zalmoxis [®]	Graft vs Host Disease	EU/1/16/1121	sCTMP
Sperox [®]	Kraakbeendefecten	EU/1/17/1181	TEP
Holoclar [®]	Stamcelbehandeling hoornvlies	EU/1/14/987	TEP
MACI [®]	Kraakbeendefecten	Opgeschort	TEP

3.2.2 ATMP's met een Hospital Exemption

Naast deze geregistreerde ATMP's worden in de verschillende EU lidstaten ook ATMP's onder een HE gebruikt. In Nederland is over deze producten geen openbaar overzicht, maar IGJ i.o. heeft voor dit rapport relevante gegevens verstrekt. Sinds 2010 zijn 11 HE aanvragen bij IGJ i.o. ingediend.

Er is een verlenging van de HE aangevraagd voor 6 ATMP's. In totaal zijn 11 verlengingsaanvragen ingediend, omdat voor sommige ATMP's de HE aanvraag meer dan 1x is verlengd. Onder de ATMP's met een HE bevonden zich de volgende categorieën: autologe tumorcellen, lymfocyten, mesenchymale stamcellen, huidcellen, mononucleaire cellen, specifieke T-cellen en tumor-infiltrerende lymfocyten (Bron: IGJ i.o.).

Ter vergelijking wordt vermeld dat in Duitsland negen ATMP's een nationale vergunning volgens sectie 4b van het Arzneimittelgesetz hebben [25]. Deze vergunning die wordt verleend door het Paul-Ehrlich-Instituut is de Duitse variant van de HE op basis van artikel 3(7) van Verordening 1394/2007.

3.3 ATMP's die de komende 5-10 jaar op de markt worden verwacht

3.3.1 PRIME programma

Op de website van het EMA staat een overzicht van alle producten, die in het PRIME-programma zijn opgenomen. Op 15 november 2017 waren 12 ATMP's van in totaal 31 producten in het PRIME-programma opgenomen (zie tabel 3.2). De ATMP's in het PRIME programma zijn voornamelijk genterapie-producten (11 GTMPs, 1 sCTMP). Dit bevestigt de indruk van experts dat het aantal GTMPs op de markt na jaren van

stagnatie nu echt zal toenemen. De ATMP's in het PRIME programma zijn vooral voor hematologische en oncologische behandelingen. Wanneer de gentherapie van hemofilie succesvol wordt, kan dit leiden tot de genezing van patiënten. Bij de oncologische behandelingen betreft het vooral extra behandelopties van recidiverende tumoren nadat andere behandelingen gefaald hebben.

Tabel 3.2 ATMP's in het PRIME programma (gebaseerd op EMA overzicht [26])

Naam	Type ATMP	Therapeutisch gebied	Therapeutische indicatie	Datum opname in PRIME
Adeno-associated virale vector met een Factor IX gen variant (PF-06838435/SPK-9001)	GTMP	Haematologie	Behandeling van hemofilie B	23-2-2017
Adeno-associated virale vector serotype 5 met een B-domain deleted variant van het humane stollingsfactor VIII gen (BMN 270)	GTMP	Haematologie	Behandeling van hemofilie B	26-1-2017
Adeno-associated virale vector serotype 5 met humaan Factor IX gen (AMT-060)	GTMP	Haematologie	Behandeling van ernstige hemofilie B	21-4-2017
Adeno-associated virale vector serotype 9 met humaan SMN gen (AVXS-101)	GTMP	Neurologie	Behandeling van kinderen met gediagnosticeerde spinale musculaire atrofie Type 1	26-1-2017
Adenovirus serotype 5 met partiële E1A deletie en een integrin-binding domain (DNX-2401)	GTMP	Oncologie	Behandeling van recidiverend glioblastoom	21-7-2016
Allogene Epstein-Barr virus-specific cytotoxische T lymphocyten (ATA129)	CTMP	Haematologie	Behandeling van patiënten met EBV-geassocieerd posttransplantatielymfoom	13-10-2016
Naam	Type ATMP	Therapeutisch gebied	Therapeutische indicatie	Datum opname in PRIME
Autologe CD34+ haematopoietische stamcellen getransduceerd met een lentivirale vector coderend voor het humane β^{A-T87Q} -globine gen (Lentiglobin)	GTMP	Haematologie	Behandeling van bèta-thalassemie-major	15-9-2016

Naam	Type ATMP	Therapeutisch gebied	Therapeutische indicatie	Datum opname in PRIME
Autologe CD4 en CD8 T cellen getransduceerd met lentivirale vector bevattend een affinity-enhanced T cell receptor gericht tegen kanker-testis tumor antigen NY-ESO-1 (NY-ESO-1c259T)	GTMP	Oncologie	Behandeling van HLA-A*0201, HLA-A*0205, of HLA-A*0206 allele positieve patienten met inoperabele of gemetastaseerd synoviaal sarcoom	21-7-2016
Autologe CD4+ en CD8+ T cellen die een CD19-Specifieke Chimere Antigeen Receptor tot expressie brengen (JCAR017)	GTMP	Oncologie	Behandeling van recidiverend diffuus grootcellig B-cel lymfoom (DLBCL)	15-12-2016
Autologe T cellen getransduceerd met een lentivirale vector bevattend een chimere antigeen receptor gericht tegen CD19 (CTL019)	GTMP	Oncologie	Behandeling van kinderen met recidiverende B-cel acute lymfatische leukemie	23-6-2016
Autologe T lymfocyten-verrijkte populatie van cellen getransduceerd met een lentivirale vector coderend voor een chimeer antigeen receptor gericht tegen humane B cel-maturatie antigeen met 4-1BB en CD3-zeta intracellulaire signaleringsdomeinen (bb2121)	GTMP	Oncologie	Behandeling van recidiverende multipel myeloom patienten	9-11-2017
Vocimagene amiretrorepvec	GTMP	Oncologie	Behandeling van hooggradig glioom	20-7-2017

3.3.2 Klinisch onderzoek met ATMP's in Nederland

De openbare nationale database voor klinisch onderzoek vermeldt 44 studies met een ATMP, beoordeeld in de periode 2012-2017. In tabel 3.3 worden de kenmerken van deze studies samengevat. Van de 44 studies kregen 8 studies een negatief oordeel van de CCMO. Er werden 9 fase I studies positief beoordeeld: gentherapie 5 studies, celtherapie 3 studies, GGO 1 studie. Van de fase I/II en Fase II samen, werden 16 studies positief beoordeeld: 7 gentherapie, 8 celtherapie en 1 GGO. Er zijn 10 fase-III ATMP-studies positief beoordeeld, waarvan de meerderheid celtherapie-studies betreft (8 celtherapie; 2 gentherapie). Ook deze aantallen illustreren de toename van gentherapiestudies.

Tabel 3.3. Kenmerken ATMP studies beoordeeld in Nederland 2012-2017

Fase studie	Aantal	Oordeel		Gentherapie	Celtherapie	GGO
		Positief	Negatief			
I	11	9	2	5	5	1
I/II	4	3	1	3	1	0
II	14	13	1	4	9	1
III	13	10	3	2	11	0
IV	1	1	0	0	1	0
Onbekend	1	0	1	0	1	0
TOTAAL	44	36	8	14	28	2

Tabel 3.4 geeft voor alle studies het product en de indicatie weer. Hier is te zien dat de gentherapie-studies vooral plaatsvinden in de oncologie.

Tabel 3.4 Producten en indicatie ATMP studies beoordeeld in Nederland 2012-2017

Product	Indicatie	Fase studie	Type ATMP	Oordeel
genetisch gemodificeerde malariaparasiet Plasmodium berghei (Pb(PfCS@UIS4))	gezonde vrijwilligers (vaccinatie)	fase I	GGO, vaccin	positief
adoptieve T cell therapie	gemetastaseerd melanoom	fase I	celtherapie	negatief
rAAV-5 vector coderend voor humaan interferon beta	rheumatoïde artritis	fase I	gentherapie	positief
chimere antigeenreceptor (CAR)-T cellen	multiple myeloom	fase I	gentherapie	positief
autologe $\alpha\beta$ -T cellen, die genetisch gemodificeerd zijn met een specifieke $\gamma\delta$ -T cel receptor	terugkerende acute myeloïde leukemie, hoog-risico myelodysplastisch syndroom, terugkerende multipel myeloom	fase I	gentherapie	positief
AAV8-gemedieerde vervanging van het Low Density Lipoprotein Receptor (LDLR) -gen	Homozygote Familiaire Hypercholesterolemie (HoFH)	fase I	gentherapie	positief
intra-arteriële autologe myogene stamceltherapie	Dragers van de m.3243A>G mutatie (mitochondriale DNA mutatie)	fase I	celtherapie	negatief
therapeutisch kankervaccin gebaseerd op Semliki	(pre-)maligne baarmoederhalslesies	fase I	gentherapie	positief

Product	Indicatie	Fase studie	Type ATMP	Oordeel
Forest Virus				
vaccinatie met PD-L1/L2-silenced minor histocompatibility antigeen-beladen donor dendritische cellen	hematologische maligniteiten	fase I	celtherapie	positief
Product	Indicatie	Fase studie	Type ATMP	Oordeel
vaccinatie met tolerogene dendritische cellen	type 1 diabetes	fase I	celtherapie	positief
dendritische cel immuuntherapie	mesothelioom	fase I	celtherapie	positief
autologe CAR-T celtherapie	terugkerende acute lymfatische leukemie	fase I/II	gentherapie	positief
autologe CAR-T celtherapie	terugkerend aggressief non-hodgkin lymfoom	fase I/II	gentherapie	positief
vaccinatie met dendritische cellen tegen WT1	acute myeloïde leukemie bij kinderen	fase I/II	celtherapie	negatief
recombinant AAV5 vector met humaan Factor IX gen	ernstige of matig-ernstige hemofilie B	fase I/II	gentherapie	positief
autologe dendritische cellen beladen met een allogeen tumorlysaat	alvleesklierkanker na operatieve verwijdering	fase II	celtherapie	negatief
mesenchymale stromale cellen	ischemische ledematen zonder behandeloptie	fase II	celtherapie	positief
geëxpandeerde hematopoëtische stamcellen uit navelstrengbloed	hematologische maligniteiten	fase II	celtherapie	positief
genetisch veranderde BCG	terugkerende niet-spierinvasieve blaaskanker	fase II	GGO	positief
autologe CAR-T celtherapie	terugkerende acute lymfatische leukemie	fase II	gentherapie	positief
autologe CAR-T celtherapie	terugkerend mantelcel lymfoom	fase II	gentherapie	positief
vetweefsel-afgeleide mesenchymale stromale cellen	osteoartritis van de knie	fase II	celtherapie	positief
CD19 CAR T cellen	recidiverend of refractair diffuus grootcellig B-cel	fase II	gentherapie	positief

Product	Indicatie	Fase studie	Type ATMP	Oordeel
	lymfoom			
vaccinatie met PD-L1/L2-silenced minor histocompatibility antigeen-beladen donor dendritische cellen	hematologische maligniteiten	fase II	celtherapie	positief
TCR α/β en CD19 verarmde stamceltransplantaten	hematologische maligniteiten	fase II	celtherapie	positief
mesenchymale stamcellen	digitale ulcera bij systemische sclerose	fase II	celtherapie	positief
oncolytisch virus	niet-verwijderd stadium IIIB tot IVM1c melanoom	fase II	gentherapie	positief
gekweekte navelstrengbloedstam cellen	hematologische maligniteiten	fase II	celtherapie	positief
donor T cellen reactief tegen leukemie	persisterende of recidiverende mature B cel-neoplasmata	fase II	celtherapie	positief
stamcellen uit beenmerg	kritieke ischemie van de ledematen bij diabetes	fase III	celtherapie	negatief
gekweekte navelstrengbloedstam cellen	hematologische maligniteiten	fase III	celtherapie	positief
stamcellen uit beenmerg	kritieke ischemie van de ledematen bij diabetes	fase III	celtherapie	negatief
natuurlijke dendritische cellen	stadium IIIB and IIIC melanoom	fase III	celtherapie	positief
Adeno-Associated Viral Vector (AAV2) coderend voor Rab Escort Protein 1 (REP1)	choroïderemia (oogaandoening)	fase III	gentherapie	positief
mononucleaire cellen uit beenmerg	acuut myocardinfarct	fase III	celtherapie	positief
mononucleaire cellen uit beenmerg	chronisch post-infarct hartfalen	fase III	celtherapie	positief
AMG0001, HGF-plasmide	kritieke ischemie van de ledematen	fase III	gentherapie	positief
autologe chondrocyten transplantaat op een 3D collageenmatrix	defecten articulaire kraakbeen in knie	fase III	celtherapie	negatief
tumor-infiltrerende lymfocyten	gemetastaseerd melanoom	fase III	celtherapie	positief

Product	Indicatie	Fase studie	Type ATMP	Oordeel
dedritische-cel-immunotherapie (DCVAC/Pca)	castratieresistente gemetastaseerde prostaatkanker	fase III	celtherapie	positief
mesenchymale stromale cellen	ernstige steroïde-resistente acute graft-versus-host disease (GvHD)	fase III	celtherapie	positief
mesenchymale stromale cellen	ernstige acute graft-versus-host disease (GvHD)	fase III	celtherapie	positief
autologe gekweekte limbale stamceltransplantatie, geregistreerd	limbale stamceldeficiëntie t.g.v. verbranding oog	fase IV	celtherapie	positief
stromale vasculaire fractie uit vetweefsel	osteoartritis in temporomandibulair gewricht	---	celtherapie	negatief

3.3.3

Aantal klinische studies met ATMP's internationaal

Door een aantal zoekopdrachten uit te voeren in de internationale database clinicaltrials.gov hebben we een beeld gevormd van aantallen aangemelde klinische studies, die betrekking hebben op celtherapie en gentherapie (zie tabel 3.5 en 3.6; zie bijlage 1). De clinicaltrials.gov-database bevat studies vanaf fase II en geeft dus geen beeld van studies die nog in fase I zijn. We vonden aanzienlijk meer celtherapiestudies (n=792) dan gentherapiestudies (n=80). De database geeft de status van studies aan. Voor patiënten kan het belangrijk zijn te weten of deelname aan een studie nog mogelijk is.

Tabel 3.5 Aantal celtherapie- en gentherapie-studies geïdentificeerd in clinicaltrials.gov

Status studie	Celtherapie Fase 2,3,4 (search 1)	Celtherapie Fase 3 (search 2)	Gentherapie Fase 2,3,4 (search 3)	Gentherapie Fase 3 (search 4)
Nog geen werving (Not yet recruiting)	125	27	10	0
Werving gaande (Recruiting)	457	79	44	5
Deelname op uitnodiging (Enrolling by invitation)	19	7	1	1
Actief, werving afgesloten (Active, not recruiting)	56	12	4	1
Afgerond (Completed)	79	13	7	0

Status studie	Celtherapie Fase 2,3,4 (search 1)	Celtherapie Fase 3 (search 2)	Gentherapie Fase 2,3,4 (search 3)	Gentherapie Fase 3 (search 4)
Onbekend (Unknown)	56	6	14	0
Totaal	792	144	80	7

Tabel 3.6 geeft een overzicht van de gevonden studie-aantallen voor een paar specifieke ATMP's: vectoren (GTMP), CAR-T cellen (GTMP) en dendritische cellen (CTMP) (zie bijlage 1). De studies worden wereldwijd uitgevoerd, waarvan een groot deel in China.

Tabel 3.6 Studies met vectoren, CAR-T cellen en dendritische cellen geïdentificeerd in clinicaltrials.gov

Status studie	Vectoren Fase 2,3,4 (search 5)	CAR T cellen Fase 2,3,4 (search 6)	Dendritische cellen Fase 2,3,4 (search 7)
Nog geen werving (Not yet recruiting)	2	1	9
Werving (Recruiting)	15	22	10
Deelname op uitnodiging (Enrolling by invitation)	0	0	0
Actief, geen werving (Active, not recruiting)	1	2	2
Afgerond (Completed)	5	0	5
Onbekend (Unknown)	2	1	8
Totaal	25	26	34

3.4 Potentiële meerwaarde van ATMP's voor de patiënt

In de interviews vroegen we de experts welke meerwaarde zij zien in de geneesmiddelen categorie ATMP ten opzichte van andere geneesmiddelen. Volgens de geïnterviewde deskundigen hebben vrijwel alle ATMP's een therapeutische meerwaarde, maar die is bij sommige advanced therapies groter dan bij anderen.

De meeste ATMP's zijn bedoeld voor de behandeling van (vaak) ernstige en/of zeldzame aandoeningen waarvoor geen alternatieve behandeling beschikbaar is. In veel gevallen is het doel een levensreddende of curatieve behandeling te bieden, zoals mesenchymale stamcelbehandeling bij kinderen, CAR-T-celbehandeling bij bepaalde vormen van leukemie of gentherapie voor de behandeling van hemofilie (A en B). Daar zijn soms zeer positieve resultaten te zien. Maar het gaat ook vaak om middelen die de kwaliteit van leven van patiënten sterk verbeteren, bijvoorbeeld Strimvelis® bij ernstig gecombineerde immuunstoornis (Severe Combined Immunodeficiency Syndrome; SCID). Voor deze categorieën ATMP's is de therapeutische meerwaarde voor patiënten groot.

Daarnaast wijzen de experts erop dat sommige advanced therapies weliswaar geen spectaculaire therapeutische doorbraak zijn, maar dat het bij deze behandelingen wel om een uitbreiding van de behandelopties gaat, hetgeen een meerwaarde voor (groepen) patiënten

heeft. Als voorbeeld hiervan werden vaak de advanced therapies voor kraakbeenherstel in de knie aangehaald (bijvoorbeeld ChondroCelect[®] en Maci[®]). Deze producten laten zien dat de ontwikkeling op sommige vlakken meer steps- dan schoksgewijs verloopt. Dit soort ATMP's hebben het in de medische praktijk vaak ook moeilijker dan de curatieve producten omdat de meerwaarde ten opzichte van andere behandelingen vaak nog onbekend is.

Een kanttekening die door verschillende experts werd geplaatst bij de meerwaarde van ATMP's is dat sommige niet-curatieve ATMP's soms tot nieuwe (ethische) dilemma's kunnen leiden. Bij enzymreplacement-therapieën, die worden toegepast op jonge kinderen, is het bijvoorbeeld vaak nog onduidelijk wat de uiteindelijke therapeutische waarde is. De initiële behandeling kan succesvol zijn, maar pas later kan blijken dat het intracellulair enzym niet goed verspreid is in het hele lichaam en/of in de organen, waar ze nodig zijn. De effecten daarvan zijn moeilijk te voorspellen: er kunnen op latere leeftijd ernstige problemen ontstaan, maar het hoeft niet. Ook over hoe een eventuele herbehandeling precies in zijn werk zou moeten gaan, bestaat nog onduidelijkheid.

3.5 Factoren van invloed op de beschikbaarheid van ATMP's in de medische praktijk

Uit de literatuur en de interviews kwam naar voren dat er diverse factoren zijn die de beschikbaarheid van ATMP's voor patiënten beïnvloeden. Deze aspecten hebben we onderverdeeld in vier categorieën:

1. **Juridische aspecten**, waaronder de vigerende (inter)nationale geneesmiddelenwetgeving;
 2. **Financieel-economische aspecten**, waaronder de vergoedingssystematiek en ontwikkelingskosten;
 3. **Sociaal-culturele aspecten**, waaronder de wetenschappelijke prestatiecultuur, risico-denken en hoge verwachtingen;
 4. **Technologische aspecten**, waaronder de effecten van voortschrijdende innovatie op de ontwikkeling van ATMP's.
- Deze aspecten zullen in de volgende paragrafen nader worden toegelicht.

3.5.1 *Juridische aspecten*

ATMP's passen niet goed binnen het vigerende geneesmiddelenstelsel
 Zoals in de inleiding al is aangegeven, vallen ATMP's in de EU sinds 2008 onder de geneesmiddelenwetgeving. Verordening (EC) 1394/2007 bepaalt onder andere dat alle ATMP's in de EU voor registratie de centrale markttoelatingsprocedure moeten volgen. Daarnaast voorziet de Verordening in bepaalde bijzondere voorwaarden die bedoeld zijn om het bijzondere karakter van ATMP's meer recht te doen.

Volgens een groot aantal geïnterviewde experts zijn ATMP's door hun specifieke eigenschappen echter lastig in te passen in het geneesmiddelenstelsel (zie ook paragraaf 3.1.1 en 3.1.2). De bestaande regelgeving is vooral gericht op industrieel geproduceerde geneesmiddelen voor grote groepen patiënten in verschillende landen. Veel ATMP's in ontwikkeling kenmerken zich echter door kleinschalige productie uit levend materiaal voor specifieke patiënten(groepen) in een lokale context (vaak één of enkele ziekenhuizen). De ontwikkeling van

ATMP's vindt vooral plaats in academische centra door onderzoekers en behandelaren óf door kleine biotechbedrijven. Dit is een geheel andere wereld dan die van de grote farmaceutische bedrijven. Bij deze bedrijven is veel meer expertise over en ervaring met geneesmiddelenregulering en markttoelating aanwezig en bovendien beschikken deze bedrijven over voldoende financiële middelen om te voldoen aan de eisen die aan markttoelating worden gesteld, zoals grootschalige klinische trials of postmarketing surveillance. Daarnaast wijzen enkele geïnterviewden er op dat de regelgeving die specifiek voor ATMP's is gemaakt, de ontwikkeling en toepassing niet lijkt te bevorderen.

Naast belemmerende aspecten van het bestaande geneesmiddelenstelsel, spelen ook kwaliteitseisen soms een belemmerende rol. ATMP's voor celtherapie en tissue engineering worden in veel gevallen kleinschalig geproduceerd uit levend materiaal, dat snel moet worden verwerkt. Bij autoloog materiaal, dat wil zeggen lichaamsmateriaal van de patiënt zelf, waarbij het ATMP in een eenmalige batch voor één bepaalde patiënt wordt geproduceerd zijn korte lijnen tussen patiënt en producent meestal gewenst. Voor gentherapie met virale vectoren is grootschaligere productie van de virale vectoren in batches wel mogelijk, maar meestal niet nodig: met één batch van de vector kunnen vaak vele behandelingen worden uitgevoerd. Bij gentherapie worden wel vaak ex-vivo autologe cellen van de patiënt behandeld in een kleinschalige productie.

Voor kleinschalige productie uit (lichaamseigen) biologisch levend materiaal is het een grote uitdaging om iedere partij van het ATMP aan dezelfde kwaliteitseisen te laten voldoen [27]. De kwaliteit van het uitgangsmateriaal is namelijk per patiënt verschillend als het om autologe producten gaat. Een lastig punt is om de gewenste biologische werking van het ATMP meetbaar te maken met een methode voor de routinematige kwaliteitscontrole. Hiervoor zijn eenduidige en meetbare indicatoren nodig die werkelijk correleren met de kwaliteit van het ATMP [28]. Net als andere geneesmiddelen mogen ATMP's alleen in een GMP-gecertificeerde productielocatie (GMP = Good Manufacturing Practice) worden vervaardigd. De kwaliteitseisen voor de bewerking van lichaamsmaterialen, die niet onder de geneesmiddelenregelgeving vallen, zijn minder streng. Volgens de geïnterviewde experts is dit onderscheid in de praktijk lastig voor ziekenhuizen. Samenvattend kan gesteld worden dat ATMP's vanwege de aard van het product zich niet lenen voor productie op industriële schaal en dat ze lastiger kunnen voldoen aan de kwaliteitseisen voor markttoelating dan andere geneesmiddelen. De problemen om klinische studies te financieren en de hoge eisen aan de productieomstandigheden bevorderen de verkoop van het product aan een farmaceutisch bedrijf.

De geneesmiddelenregelgeving heeft uitgebreide klinische studies en industriële productie in een centrale productiefaciliteit als uitgangspunt. Dit stuurt de productie van een ATMP richting een centrale productiefaciliteit, al is dat om logistieke redenen minder wenselijk. In de praktijk leidt dit namelijk – volgens de geraadpleegde experts – soms tot onnodige vertraging van de behandeling. Zo moet lichaamsmateriaal dat bij de patiënt is afgenomen, soms ook voor een simpele bewerking,

naar het buitenland worden gestuurd. Daar wordt het bewerkt en weer teruggestuurd. Dit is duur en niet zonder risico. Het kan zijn dat de cellen of andersoortig lichaamsmateriaal dat terugkomt van mindere kwaliteit is. Bovendien kost het vaak tijd. Tijd die de patiënt mogelijk niet heeft. Het in- en uitvoeren van lichaamsmateriaal (dus ook van ATMP's) gaat namelijk gepaard met tijdrovende douaneformaliteiten en kwaliteitstoezicht van Qualified Persons.

De experts vinden de in november 2017 gepubliceerde nieuwe GMP-richtsnoeren specifiek voor ATMP's een hoopvolle ontwikkeling. Daarin wordt meer rekening gehouden met het afwijkende karakter van ATMP's.

Sommige ATMP's vallen naast de geneesmiddelenregelgeving ook onder de regelgeving voor genetisch gemodificeerde organismen (GGO). Meestal zijn dit GTMP's. Een aantal van de ATMP's met een EU markttoelating bevatten een GGO (Strimvelis[®], Zalmoxis[®] and Imlytic[®]). Wanneer een ATMP een GGO is of bevat, betekent dit dat instellingen voor toepassing van het ATMP (in onderzoek, productie en behandeling) een vergunning nodig hebben. Hiervoor bestaat een aparte beoordelingsprocedure (environmental risk assessment), die bijdraagt aan de complexiteit van het regulatoire kader voor ATMP's. In Nederland wordt de vergunning verstrekt door Bureau Genetisch gemodificeerde organismen (Bureau GGO) van het Ministerie van Infrastructuur en Waterstaat. Een aantal internationale belangenverenigingen heeft in september 2017 een gezamenlijke position paper uitgebracht met suggesties om de EU regelgeving ten aanzien van klinische studies met ATMP's die een GGO zijn of bevatten te verbeteren [29]. Zij stellen dat de huidige GGO regelgeving de ontwikkeling van ATMP's in belangrijke mate hindert. Deze organisaties zijn de Alliance for Regenerative Medicine (ARM), European Biopharmaceutical Enterprises (EBE), European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA) en de European Association for Bioindustries (EuropaBio). De Europese Commissie zal een dialoog tussen de autoriteiten van de EU lidstaten initiëren over de afstemming van de GGO- en geneesmiddelenregelgeving [18].

ATMP's en Hospital Exemption: redding en beperking

We bespraken met de geïnterviewde experts de drie opties die gebruik van ATMP's in de medische praktijk mogelijk maken: toepassing in klinisch onderzoek, middels een Hospital Exemption (HE) of als geregistreerd product. Daarbij gaven zij aan dat de HE op dit moment voor het gebruik van ATMP's van cruciaal belang is. De Geneesmiddelenwet (artikel 40, lid 3d) staat toe dat ziekenhuizen zelf *advanced therapies* bereiden. Hiervoor gelden wel enkele belangrijke criteria, namelijk [30]:

1. de Inspectie voor de Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ i.o.) moet voor elk afzonderlijk product en voor elke productielocatie toestemming geven;
3. het ATMP moet volgens recept en op bestelling zijn gemaakt voor een bepaalde patiënt en de toediening moet in Nederland plaatsvinden
3. het ATMP mag niet op routinematige basis voor een behandeling worden ingezet;

4. alle bereidingsstappen (manipulaties) die bepalend zijn voor de classificatie als ATMP moeten in Nederland zijn uitgevoerd;
5. het gebruik van het product valt onder de exclusieve professionele verantwoordelijkheid van een arts.

Volgens de geconsulteerde experts struikelen veel ATMP's op de weg naar centrale registratie; soms vanwege de strenge geneesmiddelenregelgeving (zie paragraaf 3.1), maar vaak ook vanwege de hoge kosten die aan (de studies voor) registratie verbonden zijn. Die kosten zijn voor ziekenhuizen of academische onderzoeksgroepen vaak te hoog, terwijl niet iedere ATMP commercieel interessant genoeg is voor een fabrikant om een registratieprocedure te starten (zie paragraaf 3.1.1). Via de HE kunnen deze therapieën toch worden ingezet voor de behandeling van patiënten. Overigens is het aantal ATMP's waarvoor een HE is aangevraagd nog gering. Volgens experts ging het in 2016 om twee nieuwe aanvragen (waarvan er één niet is toegekend) en om drie verlengingen. Hierbij gaat het hoofdzakelijk om cel- en genterapie.

Volgens de experts is het met het oog op centrale registratie soms problematisch dat er bij het toekennen van een HE geen eis gesteld wordt aan de effectiviteit. Overigens stelt IGJ i.o. wel eisen aan de onderbouwing van de te verwachten effectiviteit. De aanvrager van een HE moet gegevens over klinische ervaring aanleveren. Wanneer de te verwachten effectiviteit onvoldoende is, wijst IGJ i.o. de HE-aanvraag af. IGJ i.o. stelt geen eis aan het systematisch monitoren van de effectiviteit, wel aan de farmacovigilantie. Volgens experts is het lastig voor autoriteiten om als een HE eenmaal verleend is, deze stop te zetten of niet meer te verlenen voor een volgende patiënt. Het gaat immers vaak om levensreddende producten voor patiënten die niet aan de inclusiecriteria voor een klinische studie voldoen en op geen enkele andere wijze toegang zouden hebben tot het product. De combinatie van een lange looptijd en het gebrek aan expliciete effectiviteitscriteria, maakt registratie volgens deskundigen ingewikkeld. Als het product langer gebruikt wordt, wordt het opzetten van een vergelijkende effectiviteitsstudie zowel om wetenschappelijke als om ethische redenen erg lastig. Dit blokkeert vaak weer de weg naar centrale registratie, de geëigende route voor een veelvuldig toegepast ATMP. Daarnaast zorgt langdurig gebruik van AMTP's onder HE volgens experts ook voor druk op de registratieautoriteiten. Kan een product dat soms jarenlang gebruikt wordt, nog wel worden afgewezen voor registratie?

Daarom is het volgens de geraadpleegde experts de verwachting dat de HE de komende tijd verder onder druk komt te staan. Zowel het EMA als de Europese Commissie wil een continue discussie over de HE omdat het niet de bedoeling is dat de HE wordt gebruikt als primaire route om een ATMP op de markt te brengen, onder andere omdat een HE slechts in één lidstaat geldig is en daardoor niet beschikbaar voor alle patiënten in de EU [18, 31]. Volgens de geraadpleegde experts kunnen producten die onder een HE vallen, vaak vele malen goedkoper worden aangeboden dan het geregistreerde product. Geregistreerde ATMP's kunnen daardoor in bepaalde EU lidstaten soms ernstige concurrentie ondervinden door goedkopere alternatieven die nog onder HE kunnen worden aangeboden. In Nederland wordt voorafgaand aan het verlenen van een

HE nagegaan of er een geregistreerd alternatief is. Als dat zo is, wordt geen HE (meer) verleend aan vergelijkbare ATMPs. Dit heeft gespeeld bij ATMPs van hetzelfde type als het geregistreerde ATMP ChondroCelect[®]. Volgens TiGenix, de fabrikant van ChondroCelect[®], zorgde echter de concurrentie van goedkopere ATMP's beschikbaar onder een HE in Duitsland en Spanje ervoor dat ChondroCelect[®] geen goede marktpositie kon verwerven. TiGenix zag zich daarom genoodzaakt ChondroCelect[®] om commerciële redenen van de Europese markt te halen[32]. Daarnaast kan een HE de druk om te registreren verminderen, omdat het product toch al gebruikt kan worden.

3.5.2 *Financieel-economische aspecten*

De kosten, prijs en business case van ATMP's

Vrijwel alle experts wijzen op de kosten als een belangrijke barrière voor gebruik van ATMP's in de klinische praktijk. Dit heeft een aantal facetten. Zo ontbreekt, zoals eerder is gezegd, bij ontwikkelaars van ATMP's zoals academische centra en kleine biotech-bedrijven vaak zowel de know-how als de financiële middelen om aan de registratie-eisen te voldoen (zie paragraaf 3.1.1). Het gevolg hiervan is onder andere dat ontwikkelde ATMP's (een aantal keer) worden doorverkocht, waarna de prijs meestal fors stijgt.

Dit is bijvoorbeeld gebeurd met de CAR-T cellen die zijn ontwikkeld bij het NKI. Deze zijn doorverkocht aan Kite Pharma uit Ierland en daarna is Kite Pharma verkocht aan Gilead Sciences uit de VS [33, 34]. Het ging in het eerste geval om een transactie van miljoenen en in het laatste geval om een verkoop waarmee miljarden gemoeid waren [34]. De prijs van het door de FDA inmiddels geregistreerde product Yescarta[®] is in de Verenigde Staten vastgesteld op \$373.000 per dosis [35]. Daar tegenover staat een grote therapeutische meerwaarde: het is curatief voor tot nog toe onbehandelbare vormen van leukemie. Deze ATMP's lopen vroeg of laat tegen problemen rondom vergoeding aan (zie ook volgende paragraaf 3.5.2.2).

Aan de andere kant zijn er ook ATMP's die in commercieel opzicht niet interessant zijn; bijvoorbeeld omdat er weinig *intellectual property* (bijvoorbeeld patenten) mee gemoeid is en er daardoor voor commerciële bedrijven geen goede business case op valt te bouwen. De experts gaven aan dat deze producten vaak niet geregistreerd en niet vergoed worden en meestal uit het behandelrepertoire verdwijnen, ondanks het feit dat deze producten in therapeutisch opzicht soms wel verbeteringen zijn.

Maar ook bij ATMP's die de markttoelatingsprocedure succesvol hebben doorlopen en vergoed worden is het niet altijd duidelijk of het product zich (financieel) staande kan houden tegenover geneesmiddelen of andere behandelingen. Een aantal ATMP's voor kraakbeenimplantatie (ChondroCelect[®] en MACI[®]) zijn bijvoorbeeld van de markt gehaald, omdat de producten er mede wegens concurrentie van andere behandelingen met ongeregistreerde ATMP's niet in slaagden een marktaandeel te verwerven dat groot genoeg was voor een rendabele bedrijfsvoering.

Vergoeding en voorwaardelijke toelating: veelbelovend maar ingewikkeld

Veel van de geïnterviewde experts wijzen op knelpunten in de financiering van het gebruik van ATMP's. Op dit moment vallen ATMP's niet onder het gesloten Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS), maar onder het open vergoedingssysteem van medisch-specialistische zorg. Binnen dit open systeem worden behandelingen niet afzonderlijk op voorhand beoordeeld door het Zorginstituut Nederland, maar mogen in principe alle behandelingen die voldoen aan de 'stand van wetenschap en praktijk' vergoed worden uit de basisverzekering. Voor medisch-specialistische zorg hanteert het Zorginstituut Nederland een systeem van risicogericht pakketbeheer. Dit houdt in dat het Zorginstituut alleen behandelingen en geneesmiddelen met een hoge budgetimpact of omstreden kwaliteit beoordeelt. Dit oordeel is bindend [36].

Voor geneesmiddelen die onder het vergoedingssysteem van medisch-specialistische zorg vallen, geldt dat fabrikanten na markttoelating door het CBG of het EMA een melding over de verwachte budgetimpact moeten indienen bij het Zorginstituut Nederland. Aan de hand hiervan beoordeelt het Zorginstituut Nederland of er wel of geen beoordelingstraject moet worden gestart. Bij ATMP's komt deze manier van beoordeling nauwelijks voor, omdat registratie vaak niet aan de orde is (zie paragraaf 3.1).

Toch beoordeelt het Zorginstituut Nederland ATMP's meestal wel, volgens een van de geïnterviewde experts. Dit komt omdat het bepalen of behandelingen binnen het systeem van medisch-specialistische zorg voldoen aan de 'stand van wetenschap en praktijk' primair een verantwoordelijkheid is van zowel de medische beroepsgroepen als de zorgverzekeraars. Pas bij onduidelijkheid of een meningsverschil wordt het Zorginstituut om een (bindend) oordeel gevraagd. Omdat zorgverzekeraars dure behandelingen vrijwel altijd laten toetsen door het ZiN, komen ATMP's vrijwel altijd onder de aandacht van ZiN. Dan valt het oordeel meestal negatief uit, omdat voor veel ATMP's er onvoldoende data beschikbaar zijn over effectiviteit en kosteneffectiviteit die nodig zijn voor de pakketbeoordeling. Daarna staakt de vergoeding, en meestal ook het gebruik.

Voorwaardelijke toelating met tijdelijke vergoeding kan volgens de geïnterviewde deskundigen voor ATMP's een alternatieve route zijn naar structurele vergoeding. Er wordt op dit moment echter nog niet veel gebruik gemaakt van deze mogelijkheid. Het traject van voorwaardelijke toelating kan worden gezien als een soort subsidieprogramma voor wetenschappelijk onderzoek naar potentieel veelbelovende vormen van zorg waarvan de effectiviteit nog niet afdoende is bewezen en die nog geen deel uitmaken van het basispakket. Tijdens de voorwaardelijke toelating wordt de behandeling tijdelijk uit het basispakket vergoed onder voorwaarde dat data worden verzameld over de effectiviteit waarmee de pakketvraag kan worden beantwoord. Voor ATMP's is het voorwaardelijke toelatingstraject interessant omdat ATMP's ook (of met name) ontwikkeld worden door niet-kapitaalkrachtige partijen, zoals universitaire medische centra. Deze partijen hebben meestal niet voldoende middelen om een groot fase-III onderzoek te financieren.

De geïnterviewde experts geven aan dat er echter een beperkt budget beschikbaar is voor voorwaardelijke toelating. Er moet daarom een aanvraag worden ingediend om tot het programma te worden toegelaten. Dit betekent dat er pilotgegevens moeten zijn over effectiviteit en de veiligheid van het product. Bovendien is zowel steun nodig van de relevante beroepsgroepen als van patiënten. ZonMw adviseert het Zorginstituut Nederland over de wetenschappelijke kwaliteit en haalbaarheid van de ingediende voorstellen. Volgens de geïnterviewde experts is de weg voor deze vorm van financiering ingewikkeld voor onderzoekers. Het Zorginstituut heeft op dit moment 13 behandelingen in het voorwaardelijke toelatingstraject. Hiervan zijn er twee een ATMP.

3.5.3 *Sociaal-culturele aspecten*

Succescultuur in de wetenschap

Naast juridische en financieel-economische factoren, hebben volgens de geraadpleegde experts ook minder grijpbare sociaal-culturele aspecten invloed op het gebruik van ATMP's in de praktijk. De cultuur van 'succes' die rond wetenschappelijk (biomedisch) onderzoek is ontstaan, zorgt soms voor ongewenste prikkels. Onderzoek moet succesvol zijn en negatieve bevindingen zijn moeilijk gepubliceerd te krijgen.

Er wordt volgens experts zowel door de maatschappij als door de onderzoeksinstituten, subsidieverstrekkingen en wetenschappelijke gemeenschap zelf veel nadruk gelegd op het snel klinisch toepassen van ontdekkingen, die vervolgens zo snel mogelijk gevaloriseerd moeten worden. Dit betekent echter niet altijd dat er bij de start van klinisch onderzoek ook al een voldoende ontwikkeld product ligt. Het komt soms voor dat het werkingsmechanisme van een bepaalde behandeling of ATMP nog niet goed bekend is, terwijl het toch in de klinische praktijk wordt gebruikt. Dit zorgt er vaak voor dat de soms torenhoge verwachtingen rondom een bepaald product in de praktijk tegen blijken te vallen.

Bovendien bemoeilijkt de publicatiedruk volgens de geïnterviewde experts ook het traject van voorwaardelijke vergoeding. De wet schrijft voor dat het Zorginstituut transparant moet zijn. Bij de beoordeling werkt het Zorginstituut daarom vrijwel uitsluitend met gepubliceerde onderzoeksresultaten in peer-reviewed journals. In het geval van een voorwaardelijke toelating, wordt er bij uitzondering ook met nog ongepubliceerde data gewerkt. Deze data wordt echter, op het moment dat het advies uitkomt, direct openbaar gemaakt. Dat maakt het publiceren in hoog aangeschreven internationale wetenschappelijke tijdschriften voor onderzoekers (die daarop afgerekend worden) vaak moeilijk. Deze tijdschriften publiceren vaak geen onderzoek dat al elders openbaar is gemaakt.

Risicodenken bij overheden en toezichthouders

Bij overheden en toezichthouders signaleren de geraadpleegde experts een andersoortige ontwikkeling. Hier speelt vaak het denken in risico's een belemmerende rol. De regelgeving rond de ontwikkeling en markttoelating van geneesmiddelen gaat uit van de premisse dat risico's zoveel mogelijk beperkt moeten worden. Dat betekent bijvoorbeeld dat toxicologische studies moeten worden uitgevoerd met een te registreren

product, ook als er al veel bekend is over de toxicologie van vergelijkbare producten. Een aantal experts wijst er op dat voor ATMP's, die bereid worden uit lichaamseigen cellen, de vereiste studies meestal geen bruikbare kennis over het product opleveren, maar dat ze vanwege de eisen voor geneesmiddelenregistratie toch uitgevoerd worden. Dit kost veel tijd en geld.

Hoge verwachtingen

Vrijwel alle geïnterviewde experts geven aan dat de verwachtingen over ATMP's lang te hoog zijn geweest. Dit is ook gedeeltelijk het gevolg van de druk op wetenschappers om successen te presenteren, naar hun collega's, naar beleidsmakers, subsidieverstrekkers en naar het grote publiek. Hierdoor wordt soms onterecht de suggestie gewekt dat sommige ontwikkelingen al in een vergevorderd stadium zijn en op korte termijn kunnen worden toegepast. Dit kan vervolgens niet (op korte termijn) waargemaakt worden.

Tegelijkertijd wijzen experts erop dat de trage beschikbaarheid van ATMP's genuanceerd kan worden. Vergeleken met gewone geneesmiddelen zijn ze niet sneller of langzamer beschikbaar. Bij de ontwikkeling van geneesmiddelen lijkt iedereen te accepteren dat het overgrote deel van de nieuwe ontwikkelingen het uiteindelijk niet redt. Bij ATMP's, zoals celtherapie, liggen de verwachtingen veel hoger door de combinatie van de grote medische behoeften van patiënten en de optimistische verhalen in de media: men hoopt, verwacht zelfs dat elke aangekondigde ontwikkeling daadwerkelijk binnen afzienbare tijd beschikbaar is voor de patiënt. De geïnterviewde experts wijzen er op dat die verwachting niet reëel is.

3.5.4

Technologische aspecten

Regelgeving en innovatie

Op het gebied van de technologische ontwikkeling speelt volgens experts een aantal zaken. De meest in het oog springende is de complicerende rol van bestaande regelgeving op productinnovatie. Zo worden veel ATMP's ontwikkeld voor weesziekten. De geldende regelgeving voorziet in marktexclusiviteit van 10 jaar voor de eerste die een product voor een bepaalde weesziekte registreert. Dit leidt er volgens experts onbedoeld toe dat de innovatie op dat moment stopt. Marktexclusiviteit betekent vaak dat er geen gebruik kan worden gemaakt van voortschrijdend wetenschappelijk inzicht, bijvoorbeeld het ontwikkelen van een nieuwe vector voor de transductie van cellen. Concurrerende producten mogen in deze periode immers niet worden verhandeld. Het is voor deze producten soms toch mogelijk om markttoelating te krijgen als er kan worden aangetoond dat ze echt anders zijn en/of een *significant benefit* hebben ten opzichte van het geregistreerde product. Dat vereist echter weer nieuwe studies en investeringen en er zijn maar weinig bedrijven die daartoe bereid zijn.

Daarnaast speelt een gelijksoortig fenomeen bij klinisch onderzoek. Technologische ontwikkelingen (nieuwe apparatuur, nieuwe groeifactoren), die het product zouden kunnen verbeteren, kunnen meestal niet meer worden gebruikt als het product eenmaal in klinisch onderzoek is. Wijzigingen die in de loop van het onderzoek worden doorgevoerd hebben immers een effect op de validiteit van de

onderzoekresultaten. In het ATMP-veld gaan de ontwikkelingen erg snel en onderzoekers willen vaak geanticipeerde verbeteringen toch meenemen in hun onderzoek [11]. Daarom vragen ze bij subsidieverstrekkers vaak uitstel aan, zodat de klinische studies met een latere versie van de productiewijze van start gaan.

4 Conclusie

4.1 Kernpunten in relatie tot de kennisvraag

In deze verkenning is informatie verzameld voor de beantwoording van de volgende deelvragen:

- Welke algemene ontwikkelingen op ATMP-gebied zijn er?
- Welke ATMP's kunnen de patiënt binnen 5-10 jaar bereiken?
- Wat is de potentiële meerwaarde van ATMP's voor de patiënt ten opzichte van andere geneesmiddelen?
- Welke belemmeringen zijn er om de potentiële meerwaarde van ATMP's tot zijn recht te laten komen in de medische praktijk?

4.1.1 *Ontwikkelingen*

Nederland heeft een belangrijk aandeel in klinisch onderzoek met ATMP's. Het aantal studies neemt in de loop van de laatste jaren toe. Hoewel in de literatuur en door de geïnterviewde deskundigen gesteld werd dat het klinisch onderzoek zich vooral concentreert op fase I en II studies, lijkt de verhouding tussen fase I/II studies ten opzichte van het aantal fase III studies in Nederland niet onevenwichtig. De verwachting is dat nieuwe technieken, zoals CRISPR-Cas, de ontwikkeling van ATMP's zal stimuleren. Het PRIME programma van het EMA laat zien dat de ontwikkeling van gentherapie een inhaalslag maakt ten opzichte van de celtherapie. In de categorie gentherapie worden vooral ATMP's ontwikkeld voor stapelingsziekten (genetisch gemodificeerde cellen en adeno-associated viruses) en voor monogenetische aandoeningen, zoals hemofilie. De verwachting is dat CAR-T-cellen de komende jaren voor meerdere oncologische indicaties beschikbaar komen, wat naast nieuwe behandelopties een grote budgetimpact met zich mee kan brengen. De ontwikkeling van gentherapie van sommige monogenetische zeldzame aandoeningen, zoals hemofilie B, stemt hoopvol, ook omdat het als prototype voor gentherapie voor andere aandoeningen kan fungeren. De celtherapie-ontwikkelingen zijn vooral gericht op de oncologie, cardiovasculaire aandoeningen en gewrichtsaandoeningen. Voor de veelal autologe celtherapieproducten is een hospital exemption een belangrijke mogelijkheid om de patiënt te bereiken, maar naar verwachting van de geïnterviewde experts komt deze optie in de EU onder druk te staan.

4.1.2 *Potentiële meerwaarde*

ATMP's vormen een heterogene groep biologische geneesmiddelen, die worden ontwikkeld op basis van een verwachte therapeutische meerwaarde ten opzichte van bestaande (farmacotherapeutische) behandelingen. Het gaat om producten die ontwikkeld worden voor een curatieve, behandeling, of die de kwaliteit van leven sterk verbeteren. Een groot deel van de ATMP's zijn bedoeld voor de behandeling van ernstige en/of zeldzame aandoeningen waarvoor nog geen of beperkte behandelopties bestaan en waardoor ze een grote meerwaarde kunnen hebben voor patiënten. Genezing door gentherapie van ernstige genetische aandoeningen, zoals hemofilie B, betekent een heel ander leven voor de patiënt die geen levenslange belastende (en dure) behandelingen met andere, vaak dure geneesmiddelen meer hoeft te

ondergaan. Celtherapie maakt behandeling van moeilijk behandelbare tumoren mogelijk, zoals melanoom, en biedt patiënten levensverlenging die met bestaande middelen nog niet bereikt kan worden. Sommige ATMP's hebben ook de potentie om de progressie van ernstig invaliderende ziekten als spierdystrofie af te remmen, waardoor de patiënt een heel ander perspectief geboden wordt dan voorheen mogelijk was.

Voor niet-curatieve ATMP's tegen metabole aandoeningen, waarbij in het hele lichaam in alle celtypen een effect bereikt moet worden, is de therapeutische meerwaarde op lange termijn vaak nog onbekend. Een patiënt kan in eerste instantie veel baat hebben bij een behandeling die het snelle verlies van lichaamsfuncties remt. Op langere termijn kunnen echter ernstige beperkingen van de therapie duidelijk worden omdat niet alle lichaamscellen (bijvoorbeeld hersencellen) worden bereikt. Dit kan behandelaren en ouders van kinderen met een dergelijke aandoening voor moeilijke dilemma's stellen.

ATMP's kunnen een hoge potentiële meerwaarde hebben voor de patiënt en de maatschappij. De keerzijde daarvan is dat fabrikanten een hoge prijs kunnen vragen wanneer zij de prijsstelling baseren op de waarde die patiënten en maatschappij er aan toekennen in verband met de nieuwe therapeutische mogelijkheden bij ernstige aandoeningen (value-based pricing). De reële productwaarde (kosten voor productie plus enige winst) zal meestal lager zijn. Ziekenhuizen die ATMP's bereiden onder een hospital exemption kunnen de ATMP's tegen de lagere productwaarde aanbieden, maar ook in dit geval geldt dat een behandeling met een ATMP meestal vrij kostbaar is. Een probleem bij de toelating van ATMP's tot het basispakket van de zorgverzekering is dat goede gegevens nog ontbreken om de werkelijke meerwaarde ten opzichte van bestaande therapieën te bepalen en om de kosteneffectiviteit vast te stellen.

4.1.3 *Belemmeringen*

Er zijn ten opzichte van andere geneesmiddelen enkele specifieke factoren die de beschikbaarheid van ATMP's voor de patiënt belemmeren. Deze factoren zijn onder te verdelen in vier categorieën:

- Juridische aspecten
 - Wet- en regelgeving rondom de markttoelating van geneesmiddelen is op sommige punten minder geschikt voor ATMP's. De klinische studies zijn vaak lastig uit te voeren. De patiëntenpopulatie is meestal klein of zelfs $n=1$. De mogelijkheid om retrospectieve data en 'real world data' te gebruiken is bovendien beperkt. De kwaliteitseisen zijn opgesteld voor grootschalige, gecentraliseerde productie, terwijl het bij ATMP's meestal om kleinschalige, decentrale productie in ziekenhuizen gaat. Daarbij zijn ATMP's uit autologe cellen vaak meer procedures te noemen dan kant-en-klare producten, waarbij de mogelijkheden om het product over grote afstanden te transporteren beperkt zijn. Het markttoelatingssysteem werkt patenten en dossierbescherming in de hand wat leidt tot hoge prijzen en belemmerende logistieke uitdagingen.

- De HE procedure wordt gezien als belangrijke optie om ATMP's (sneller) bij de patiënt te krijgen. Deze procedure staat in de EU echter onder druk vanwege gebrek aan harmonisatie.
- ATMP's zijn of bevatten vaak een GGO. De wetgeving rondom GGO's, kan leiden tot het vertraagd starten van klinische studies. Dit probleem wordt inmiddels op Europees niveau onderkend en de Europese Commissie heeft hier een actiepunt op geformuleerd[18].
- Financieel-economische aspecten
 - De financiering van fase III studies met ATMP's is lastig en doorgaans afhankelijk van farmaceutische bedrijven die in het ATMP een goede business case moeten zien. Voor autologe celtherapie-producten bestaat beperkte interesse van farmaceutische bedrijven.
 - Tegenvallende omzetten van ATMP's na een EU markttoelating (ook/juist in andere EU-lidstaten) zijn voor de registratiehouders in een aantal gevallen een reden gebleken om hun geregistreerde ATMP weer van de markt te halen. Dit kan beschouwd worden als de keerzijde van de HE.
 - Na markttoelating blijkt het lastig om de vergoeding voor het (vaak dure) ATMP te regelen. De doelmatigheid van het product speelt hier een rol en is vaak nog niet bekend en moeilijk vast te stellen. In Nederland kan tijdens een voorwaardelijke toelating in het verzekerde pakket onderzocht worden of het product voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk. Voor de voorwaardelijke toelatingsprocedure is echter maar een beperkt budget beschikbaar.
- Sociaal-culturele aspecten
 - De cultuur rondom wetenschappelijk onderzoek is gericht op 'succes' Hierdoor is er grote druk op de onderzoekers om een ATMP in ontwikkeling (te) snel klinisch toe te passen, waardoor het onderzoek naar het werkingsmechanisme te weinig aandacht krijgt.
 - Er wordt vanuit de overheid vooral gedacht in risico's, waardoor innovatie wordt geremd. De eigenschappen van ATMP's vragen juist om een flexibele toepassing van de regelgeving.
 - De verwachtingen vanuit de maatschappij rond ATMP's zijn hoog. Onderzoeksbevindingen over weefselmanipulatie of gentherapie worden in de media optimistisch gepresenteerd, waardoor de maatschappij een snelle implementatie van technologische doorbraken in de medische praktijk verwacht.
- Technologische aspecten
 - De ontwikkeling van een geneesmiddel, en ook van een ATMP, duurt jaren. Op het terrein van ATMP's gaan de technologische ontwikkelingen zeer snel en daardoor vinden onderzoekers het lastig het juiste moment voor de start van de klinische studies vast te stellen. Er is namelijk een risico dat de resultaten van klinisch onderzoek niet meer valide zijn als het ATMP zich in de loop der tijd verder ontwikkelt. Wanneer het product echter niet verder ontwikkeld wordt, bestaat anderzijds het risico dat het achterhaald is op het moment van markttoelating.

4.2 Aandachtspunten bij het bevorderen van de beschikbaarheid van ATMP's

ATMP's bieden perspectief op nieuwe therapieën voor ernstige, vaak levensbedreigende aandoeningen, waarvoor in veel gevallen weinig andere behandelopties bestaan. De gesignaleerde belemmeringen in het beschikbaar krijgen van ATMP's voor patiënten maken duidelijk waar mogelijkheden te vinden zijn voor verbetering van de beschikbaarheid. Het rapport over de doorontwikkeling van ATMP's in academische centra in Nederland van Meij, Veltrop en de Wilde (2016) geeft een aantal belangrijke aanbevelingen om ATMP's sneller beschikbaar te krijgen voor de patiënt [4]. Stakeholders gebruiken deze aanbevelingen in hun eigen activiteiten zo bleek uit de interviews. Vanuit de verkenning naar de toekomstverwachtingen over ATMP's komt een aantal punten naar voren waarmee overheidspartijen rekening kunnen houden om de beschikbaarheid van ATMP's te bevorderen:

- Er is behoefte aan een flexibele en pragmatische toepassing van de wet- en regelgeving rondom de productie van ATMP's. Aandachtspunten zijn dat ATMP's veelal procedures zijn (en geen producten in de klassieke zin) en dat een 'batch' vaak voor kleine patiëntpopulaties is (soms zelfs $n=1$). Het uitgangspunt van één centrale productielocatie wordt bijvoorbeeld lang niet altijd als pragmatisch ervaren.
- Er is behoefte aan dat bij beperkte klinische bewijsvoering juist ook de therapeutische kansen die het product biedt in belangrijke mate meegewogen worden bij de beoordeling voor markttoelating en vergoeding. Aandachtspunten zijn dat een ATMP soms moet worden aangepast gedurende het ontwikkelingstraject aan technologische ontwikkelingen, waardoor de klinische bewijsvoering met het commerciële product nog beperkt is. Ook voor ATMP's vallend onder HE is er doorgaans beperkt klinisch bewijs ter onderbouwing van besluitvorming voor vergoeding uit het basispakket.
- De meerwaarde van ATMP's kan beter geëvalueerd worden als er een actieve monitoring van de werking en bijwerkingen van ATMP's in de medische praktijk kan worden uitgevoerd, zowel na markttoelating als bij gebruik onder een HE.
- Harmonisatie van geneesmiddelenregelgeving is het uitgangspunt binnen de EU. Er bestaat vrees dat een eventuele harmonisatie van de HE op nationaal niveau de beschikbaarheid van ATMP's zal verminderen.
- Er is behoefte aan meer kennis over het werkingsmechanisme van ATMP's. Meer subsidie is gewenst voor onderzoek naar het werkingsmechanisme van ATMP's.

5 Referenties

1. EMA. *Advanced therapy medicinal products*. 2017 [cited 2017 28-11-2017]; Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000294.jsp&mid=WC0b01ac05800241e0.
2. European Commission, 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, in Regulation (EC) No 1394/2007, E.P.a.t.C.o.t.E. Union, Editor. 2007: Brussels, Belgium.
3. IGJ i.o. *ATMP zonder handelsvergunning*. 2017 [cited 2017 28-11-2017]; Available from: <https://www.igj.nl/zorgsectoren/geneesmiddelen/geavanceerde-therapie-atmp/atmp-zonder-handelsvergunning>.
4. Meij, P., L.A. Veltrop, and S. De Wilde, Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs) naar de reguliere klinische zorg. Knelpunten en Mogelijkheden. 2016, LUMC: Leiden.
5. de Wilde, S., et al., *Clinical development of gene- and cell-based therapies: overview of the European landscape*. Molecular Therapy - Methods and Clinical Development, 2016. **3**: p. 16073.
6. Boran, T., et al., Clinical Development and Commercialization of Advanced Therapy Medicinal Products in the European Union: How Are the Product Pipeline and Regulatory Framework Evolving? Hum Gene Ther Clin Dev, 2017. **28**(3): p. 126-135.
7. Eichler, H., *Clinical trials on cellular therapy in Europe*. Blood Transfusion, 2012. **10**: p. s64.
8. EMA. *Guidelines relevant for advanced therapy medicinal products*. 2017 [cited December 2017; Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000298.jsp&mid=WC0b01ac05800862bd.
9. Banovic, M., et al., *Endpoints in stem cell trials in ischemic heart failure*. Stem Cell Research and Therapy, 2015. **6**(1).
10. COGEM, *Trendanalyse Biotechnologie 2016, Regelgeving ontregeld*. 2016, Commissie genetische Modificatie (COGEM), Gezondheidsraad: Bilthoven.
11. CCMO, *Onderbouwing cellulaire therapieën*. 2016, CCMO: Den Haag, Nederland.
12. Hanna, E., et al., Advanced therapy medicinal products: current and future perspectives. J Mark Access Health Policy, 2016. **4**.
13. Gezondheidsraad, *Medische producten: nieuw en nodig! Achtergrondstudies bij de investeringsagenda voor onderzoek naar innovatieve en relevante medische producten*. 2010, Gezondheidsraad: Den Haag.
14. VSOP. *VSOP nu ook vertegenwoordigd in EMA Committee for Advanced Therapies*. 2013 [cited 2017; Available from: <https://vsop.nl/actueel/vsop-nu-ook-vertegenwoordigt-in-ema-committee-for-advanced-therapies/>.
15. Eurordis. *The Voice of Rare Disease Patients in Europe*. 2017 [cited December 2017; Available from: <https://www.eurordis.org/>.
16. Eurordis. *Expert Patient and Researcher EURORDIS Summer School 2017* [cited 2018; Available from:

- <https://www.eurordis.org/content/eurordis-summer-school-patient-advocates#b>.
17. European Commission, REPORT FROM THE COMMISSION TO THE EUROPEAN PARLIAMENT AND THE COUNCIL in accordance with Article 25 of Regulation (EC) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004. 2014, Europese Commissie: Brussel.
 18. European Commission-DG Health and Food Safety and European Medicines Agency, *Action Plan on ATMPs*. 2017.
 19. Driscoll, D., et al., Concise Review: The High Cost of High Tech Medicine: Planning Ahead for Market Access. *Stem Cells Transl Med*, 2017. **6**(8): p. 1723-1729.
 20. Kuehn, B.M., The promise and challenges of car-t gene therapy. *JAMA*, 2017.
 21. EMA. *ChondroCelect*. 2017 [cited 2017; Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000878/human_med_000698.jsp&mid=WC0b01ac058001d124].
 22. EMA. *Provence*. 2017; Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002513/human_med_001680.jsp&mid=WC0b01ac058001d124].
 23. EMA. *Glybera*. 2017 [cited December 2017; Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002145/human_med_001480.jsp&mid=WC0b01ac058001d124].
 24. EMA. *MACI*. 2017 [cited 2017; Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002522/human_med_001660.jsp&mid=WC0b01ac058001d124].
 25. Paul-Ehrlich-Institut. *Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP)*. 2017 [cited 2017 18-12-2017]; Available from: https://www.pei.de/EN/medicinal-products/advanced-therapy-medicinal-products-atmp/advanced-therapy-medicinal-products-atmp-node.html;jsessionid=670FFCDA7F2548392C10CEBE862B1DFE.1_cid344?gts=3264892_list%253DaltText_str_sort%252Bdesc.
 26. EMA. *List of products granted eligibility to PRIME* 2017; Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000660.jsp.
 27. Centeno Soto, G.A., et al., Non-commercial advanced therapy medicinal products (ATMPs): Is it possible to perform a multicentre clinical trial involving different European production centres? *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*, 2014. **115**: p. 13.
 28. Asim, F., et al., Development of an in vitro potency assay for human skeletal muscle derived cells. *Regenerative Medicine*, 2015. **10**(7): p. 246.
 29. ARM, et al., Joint Position Paper Possible solutions to improve the European regulatory procedures for clinical trials with Advanced Therapy Medicinal Products consisting of or containing Genetically Modified Organisms, E. ARM, EBE and EuropaBio, Editor. 2017.
 30. *Geneesmiddelenwet*. 2007: Den Haag.

31. EMA, Advanced therapy medicines: exploring solutions to foster development and expand patient access in Europe. Outcome of a multi-stakeholder meeting with experts and regulators held at EMA on Friday 27 May 2016. 2016: London.
32. Enterprises, E.B. *Reinventing the European Advanced Therapies Sector: An Interview with Eduardo Bravo*. 2017 [cited 2018 2018-02-07]; Available from: <https://www.ebe-biopharma.eu/publication/reinventing-the-european-advanced-therapies-sector-an-interview-with-eduardo-bravo/>.
33. News, G. *Kite Pharma Acquires T-Cell Factory for \$21M Up Front* 2015 [cited December 2017; Available from: <https://www.hollandbio.nl/nieuwsberichten/kite-pharma-acquires-t-cell-factory-for-21m-up-front>.
34. Discovery, C., *Gilead Buying Kite for \$11.9 Billion*. *Cancer Discov*, 2017. **7**(10): p. 1055-1056.
35. Gilead, Kite's Yescarta™ (Axicabtagene Ciloleucel) becomes first CAR T Therapy approved by the FDA for the treatment of adult patients with relapsed or refractory large B-Cell Lymphoma after two or more lines of systemic therapy. 2017: FOSTER CITY, Calif. & SANTA MONICA, Calif.
36. Zorginstituut Nederland. *Beoordeling dure specialistische geneesmiddelen*. 2017 [cited December 2017; Available from: <https://www.zorginstituutnederland.nl/over-ons/werkwijzen-en-procedures/adviseren-over-en-verduidelijken-van-het-basispakket-aan-zorg/beoordeling-van-geneesmiddelen/beoordeling-dure-specialistische-geneesmiddelen>.

6 Bijlage 1: Trefwoorden voor literatuursearch

Nederlandstalige (wetenschappelijke) literatuur

ATMP

'advanced therapy medicinal product'

celtherapie(product)

gentherapie(product)

'tissue engineering'

'tissue engineered product'

weefselmanipulatie

gecombineerd met (EN/OF)

registratie*

toekomst*

uitdag*

ontwikkel*

barriere

knelpunt*

probleem

problem*

erfelijk

weesgeneesmiddel

zeldza*

Engelstalige (wetenschappelijke) literatuur

atmp

'advanced therapy medicinal product'

'cell therapy'

'gene therapy'

'cell therapy agent'

'gene therapy agent'

'tissue engineering'

'tissue engineered product'

gecombineerd met AND/OR

futur*

challeng*

safet*

developm*

discover*

approv*

bottleneck*

regulation*

regist*

risk*

opport*

barrier*

problem*

heredi*

orphan

7 Bijlage 2: Trefwoorden voor search in clinicaltrials.gov

Datum searches 28 november 2017

Search 1

Cell therapy

Interventional studies

Not yet recruiting; recruiting; enrolling by invitation; active, not recruiting; completed; unknown status

Phase 2; phase 3; phase 4

01/01/2015 – 01/10/2017

Resultaat: 792 studies

Search 2

Cell therapy

Interventional studies

Not yet recruiting; recruiting; enrolling by invitation; active, not recruiting; completed; unknown status

phase 3

01/01/2015 – 01/10/2017

Resultaat: 144 studies

Search 3:

Gene therapy

Interventional studies

Not yet recruiting; recruiting; enrolling by invitation; active, not recruiting; completed; unknown status

phase 2, 3, 4

01/01/2015 – 01/10/2017

Resultaat: 80 studies

Search 4

Gene therapy

Interventional studies

Not yet recruiting; recruiting; enrolling by invitation; active, not recruiting; completed; unknown status

phase 3

01/01/2015 – 01/10/2017

Resultaat: 7 studies

8 Bijlage 3: Lijst met geïnterviewde experts

Wij bedanken de geïnterviewde experts voor hun bereidwillige bijdrage aan deze verkenning.

Centrale Commissie mensgebonden Onderzoek
Dhr. Prof.dr. J.H.F. Falkenburg
Mw. Dr. P.J.M Vossebeld

College ter beoordeling van geneesmiddelen
Mw. drs. B.M. van Elk
Mw. dr. C.A. Herberts
Dhr. dr. J.H. Ovelgönne

European Genetic Alliance Network
Mw. dr. M.H.E. Driessens

Inspectie gezondheidszorg en Jeugd i.o.
Mw. dr. C.M.A. Reijnders

ZonMw
Mw. dr. I. Slaper-Cortenbach

Zorginstituut Nederland
Mw. dr. H. Schelleman

RIVM

De zorg voor morgen begint vandaag