



Universiteit  
Utrecht



UMC Utrecht

# Geneesmiddelen voor Geavanceerde Therapie (ATMP's) in Nederland: Veldverkenning, Knelpuntanalyse en Activiteitenkaart

**Jurriaan Gort<sup>a</sup>** - UMC Utrecht

**Christine van Hattem<sup>a</sup>** - Universiteit Utrecht

**Lourens Bloem<sup>b</sup>** - Universiteit Utrecht

**Renske ten Ham<sup>b</sup>** - UMC Utrecht

<sup>a,b</sup> Gelijke bijdrage







## COLOFON

December 2023

Copyright © 2023 Jurriaan Gort, Christine van Hattem, Lourens Bloem, Renske ten Ham

Delen uit deze publicatie mogen worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: Gort J, Van Hattem CC, Bloem LT, Ten Ham RMT. Geneesmiddelen voor Geavanceerde Therapie (ATMP's) in Nederland: Veldverkenning, Knelpuntanalyse en Activiteitenkaart. 2023.

ISBN: 978-90-393-7625-6

Geneesmiddelen voor Geavanceerde Therapie (ATMP's) in Nederland: Veldverkenning, Knelpuntanalyse en Activiteitenkaart

DOI: <https://doi.org/10.33540/1874/433501>

Auteurs:

Jurriaan Gort, Universitair Medisch Centrum Utrecht<sup>a</sup>

Christine van Hattem, Universiteit Utrecht<sup>a</sup>

dr. Lourens Bloem, Universiteit Utrecht<sup>b</sup>

dr. Renske ten Ham, Universitair Medisch Centrum Utrecht<sup>b</sup>

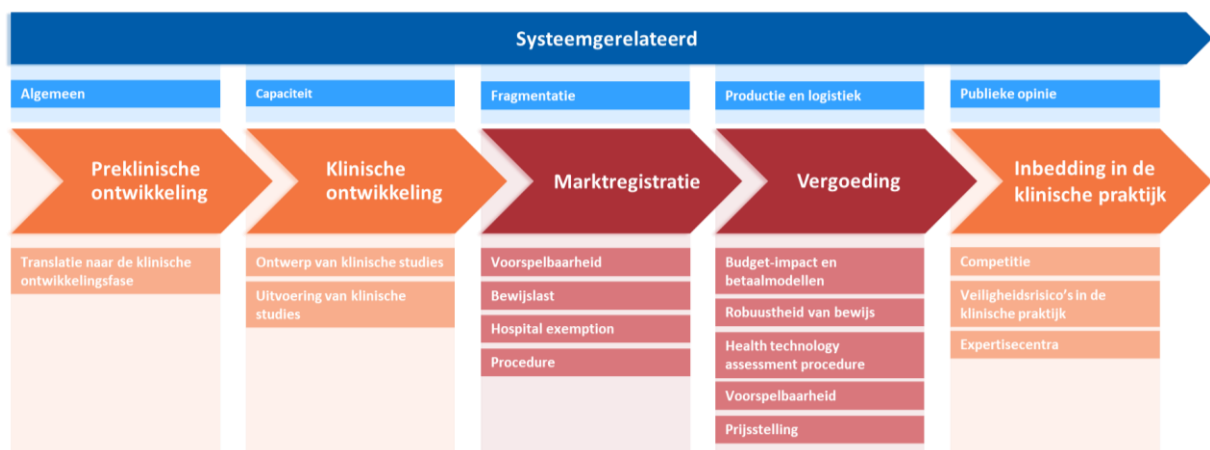
<sup>a,b</sup> Deze auteurs hebben in gelijke mate bijgedragen

Dit onderzoek is uitgevoerd in opdracht van ZonMw, in nauwe samenwerking met het Centre for Future Affordable Sustainable Therapies development (FAST), in het kader van het ZonMw-deelprogramma Regulatorische Pandemische Paraatheid. De uitvoering is een samenwerking tussen de afdeling Farmaco-epidemiologie en Klinische Farmacologie van het Utrechts Instituut voor Farmaceutische Wetenschappen van de Universiteit Utrecht, de afdeling Epidemiologie & Gezondheidseconomie van het Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijns geneeskunde van het Universitair Medisch Centrum Utrecht, het Regulatory Science Network Netherlands (RSNN) en de RSNN Special Interest Group Advanced Therapies.

## NEDERLANDSE SAMENVATTING

Geneesmiddelen voor geavanceerde therapie, ook wel advanced therapy medicinal products (ATMP's), bieden nieuwe behandelmogelijkheden voor voorheen slecht behandelbare en onbehandelbare aandoeningen. ATMP's worden onderverdeeld in gentherapieën, somatische celtherapieën, weefselmanipulatieproducten en gecombineerde ATMP's. Als onderdeel van het ZonMw-deelprogramma Regulatorische Pandemische Paraatheid is een overzicht gecreëerd van stakeholders, wet- en regelgeving, marktregistratie- en vergoedingsroutes, knelpunten en oplossingsrichtingen, en recente en lopende initiatieven met betrekking tot de markttoegang (marktregistratie en vergoeding) van ATMP's in Nederland, met aandacht voor de Europese context.

Hiertoe is een uitgebreide veldverkenning en knelpuntanalyse uitgevoerd aan de hand van een literatuurstudie, multistakeholderworkshop en interviews. Bovendien is ter verificatie en aanvulling van bevindingen een veldconsultatie uitgevoerd. De geïdentificeerde en geactualiseerde knelpunten zijn gecategoriseerd in verschillende fasen van de geneesmiddellevenscyclus: preklinische ontwikkeling, klinische ontwikkeling, marktregistratie, vergoeding en inbedding in de klinische praktijk. Daarnaast is een extra categorie met 'systeemgerelateerde' (faseoverstijgende) knelpunten toegevoegd. Een overzicht van de knelpuntanalyse is hieronder grafisch weergegeven.



*De fasen van de geneesmiddellevenscyclus en geïdentificeerde knelpunthema's.*

Vervolgens is een activiteitenkaart gemaakt waarin knelpunthema's zijn gekoppeld aan recente en lopende initiatieven in het ATMP-veld. Deze biedt inzicht in knelpunthema's waarvoor momenteel aan oplossingen wordt gewerkt en de thema's waarvoor mogelijk behoefte is aan nieuwe initiatieven.

Tot slot zijn aanbevelingen geformuleerd voor acties om openstaande knelpunten te adresseren. Deze zijn weergegeven op de volgende pagina.

In zijn totaliteit biedt het rapport laagdrempelig concrete handvatten en aanbevelingen voor ontwikkelaars, beoordelaars, beleidsmakers, zorgprofessionals en andere geïnteresseerden binnen het Nederlandse ATMP-veld en beoogt zodoende bij te dragen aan de snelle inzetbaarheid van ATMP's.

## Aanbevelingen voor alle belanghebbenden

### Centrale coördinatie en verbinding

Centrale coördinatie en verbinding ten aanzien van (i) het updaten en beschikbaar maken en houden van overzichten van stakeholders, wet- en regelgeving, markttoegangroutes en activiteitenkaart, (ii) het oprichten van een *regulatoire helpdesk* en routekaart(en) om antwoorden te bieden op regulatoire vragen, (iii) het stimuleren van samenwerking tussen gerelateerde initiatieven en het opzetten van nieuwe initiatieven met betrekking tot knelpunten in het Nederlandse ATMP-veld en (iv) het bezien van de knelpunten in het Nederlandse ATMP-veld in verhouding met de bredere problematiek.

### Borgen van patiëntbetrokkenheid

Patiënten structureel en betekenisvol te betrekken vanaf de vroege ontwikkelingsfase kan mogelijk bijdragen aan de transparantie acceptatie en draagt bij aan het stimuleren van patiëntrelevant onderzoek.

### Actieve inspraak in wet- en regelgeving

Belanghebbenden maken actief gebruik van de inspraakmomenten voor zowel de voorziene EU Farmaceutische wetgeving als de nieuwe HTA-wetgeving

### Publieke versus private rollen en samenwerking

De (ATMP-specifieke) verandering in publieke versus private rollen en samenwerking zou nader onderzocht moeten worden, alsmede de implicatie in de geneesmiddelontwikkeling.

### Publieke opinie

Publieke opinie speelt een grote rol in de acceptatie van ATMP's, waarbij laagdrempelige communicatie over de ontwikkelingen in het ATMP-veld, met de nodige nuancering ten aanzien van werkzaamheid, effectiviteit, veiligheid en betaalbaarheid, van belang is voor de perceptie en acceptatie van ATMP's.

## Aanbevelingen aan specifieke belanghebbenden

### Harmonisatie en aansluiting van wet- en regelgeving

*Overheid en beoordelende organisaties*

Er is zowel binnen Nederland als tussen EU-lidstaten behoefte aan harmonisatie, waarbij specifiek voor ATMP wet- en regelgeving, zoals de GGO-procedure, de hospital exemption en procedures, tijdslijnen en bewijslast voor marktregistratie -en vergoeding geharmoniseerd moeten worden.

### Transparantie

*Overheid en beoordelende organisaties*

Door het beter ontsluiten en centraliseren van onder meer (i) producten die de EMA ATMP-classificatieprocedure hebben doorlopen, maar niet als ATMP zijn geclassificeerd, (ii) uitkomsten van wetenschappelijke adviestrajecten, (iii) ATMP's die in Nederland goedgekeurd zijn onder hospital exemption en (iv) overwegingen die een rol spelen in de vergoeding van ATMP's in het open systeem.

### Capaciteit en inbedding

*Overheid Universiteiten en universitair medische centra*

*a. Overheid:* door centraal in te zetten op een versterking van *human capital* en hierbij kennisinstellingen, bedrijven en bestaande onderwijsprogramma's te betrekken.

*b. Universiteiten en universitair medische centra:* uitwisseling, organisatie en opbouw van kennis omtrent productiecapaciteit, wet- en regelgeving, regulering, HTA, IP en business development binnen en tussen kennisinstellingen stimuleren, waar een belangrijke taak ligt voor TTO's, RMO's, *science parks* en *start-up incubators*.

### Financiering

*Overheid Subsidieverstrekkers*

Specifiek in de preklinische ontwikkelingsfase en valorisatie, moet verbeterd worden d.m.v. financieringsstructuren of betrekking van specifieke (translationele) expertise in een vroeg stadium.

### Vroegtijdige interactie met beoordelende organisaties

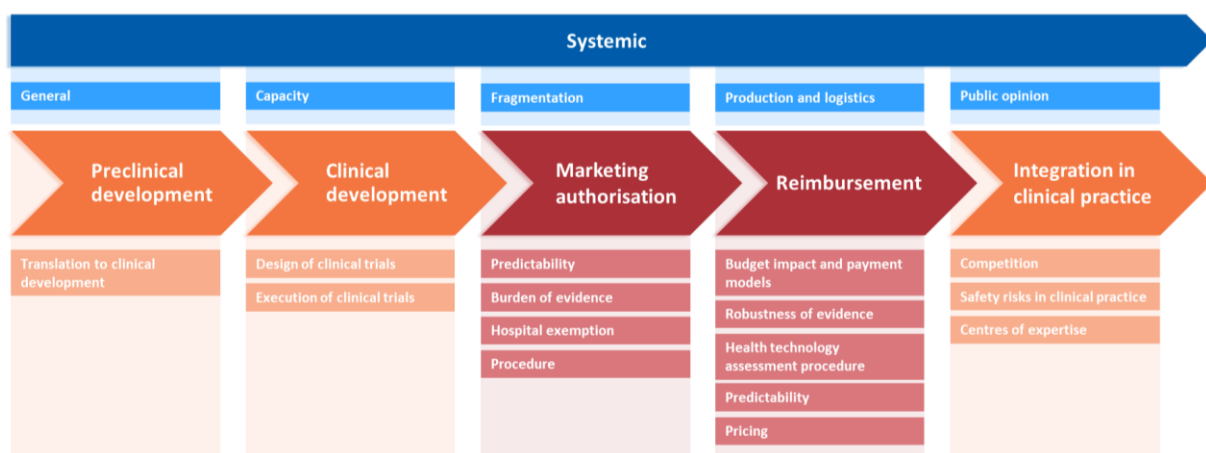
*Ontwikkelaars*

Ontwikkelaars zouden gebruik moeten maken van de vroege interactiemogelijkheden met de beoordelende organisaties. Ook de mogelijkheid hiertoe moet actief gecommuniceerd worden

## ENGLISH SUMMARY

Advanced therapy medicinal products (ATMPs) offer treatment options for previously poorly treatable and untreatable conditions. ATMPs are formally categorised into gene therapies, somatic cell therapies, tissue engineered products, and combined ATMPs. As part of the ZonMw programme ‘Regulatory Pandemic Preparedness,’ overviews have been created of stakeholders, legislation and guidance, routes for marketing authorisation and reimbursement, bottlenecks and solutions, and recent and current initiatives related to marketing authorisation and reimbursement of ATMP’s in the Netherlands, taking into account the European context.

Therefore, the Dutch ATMP field was mapped and a bottleneck analysis was performed through a systematic literature review, a multi-stakeholder workshop, and interviews. To validate and supplement findings, a field consultation was performed. The identified and updated bottlenecks were categorised in various phases of the drug lifecycle: preclinical development, clinical development, marketing authorisation, reimbursement, and integration in clinical practice. Additionally, a ‘systemic’ category was created for bottlenecks identified for multiple phases. A graphical overview of the identified bottleneck themes is provided below.



*The phases of the drug lifecycle and the bottleneck themes that were identified for each of them.*

Thereafter, an activity map was created by connecting recent and current initiatives in the ATMP field to bottleneck themes. This map illustrates the themes that have been or are being addressed as well as the themes that may require new initiatives.

Finally, recommendations for actions were formulated to address currently unaddressed bottlenecks. These recommendations are listed on the following page.

Overall, this report offers actionable insights and recommendations for developers, assessors, policy makers, healthcare professionals, and other interested parties in the Dutch ATMP field, thereby aiming to facilitate patient access to ATMPs.

## Recommendations to all stakeholders

### Central coordination and connection

Central coordination to (i) update overviews of stakeholders, legislation and regulation, market access routes and activity map and keep them accessible, (ii) establish a regulatory helpdesk and create roadmaps to provide accessible answers to regulatory queries, (iii) foster collaboration between related initiatives and set up new initiatives addressing issues in the Dutch ATMP field, and (iv) examine the challenges in the Dutch ATMP field in relation to broader issues.

### Ensuring patient engagement

Engage patients structurally and meaningfully from the early developmental stages. This may contribute to transparency and acceptance while promoting a patient-oriented research.

### Actively provide feedback for legislation and regulation

Encourage stakeholders to actively voice their needs in both the proposed EU Pharmaceutical legislation and new HTA legislation during public consultations.

### Exploring changes in public and private roles

Further explore (ATMP-specific) changes in public versus private roles and collaborations, including their implications in drug development.

### Public opinion

Public perception influences the acceptance of ATMPs for which accessible communication about developments in the ATMP field, including nuances related to efficacy, effectiveness, safety, and affordability, may play a major role.

## Recommendations to specific stakeholders

### Harmonisation and alignment of legislation and guidance

*Government and assessing organisations*

ATMP-specific legislation such as the GMO procedure, hospital exemption, and timelines and evidence requirements for marketing authorisation and reimbursement should be harmonised, both within the Netherlands and among EU member states.

### Transparency

*Government and assessing organisations*

Improve transparency by centralising and providing information of products that underwent the EMA ATMP classification procedure but were not classified as ATMPs, outcomes of scientific advisory processes, ATMPs approved under hospital exemption in the Netherlands, and considerations influencing ATMP reimbursement in open systems.

### Capacity and integration

*Government*

*Universities and university medical centres*

- a. *Government*: Focus on strengthening human capital by involving educational institutions, companies, and existing educational programs.
- b. *Universities and university medical centres*: Promote knowledge exchange, organisation, and development of expertise concerning production capacity, regulations, HTA, IP, and business development within and among educational institutions, with significant roles for TTOs, RMOs, science parks, and start-up incubators.

### Financing

*Government*

*Grant providers*

Enhance funding specifically in the preclinical development phase and valorisation by structuring finances or involving specific (translational) expertise at an early stage.

### Early interaction with assessing organisations

*Developers*

Developers should utilise opportunities for early interaction with assessing organisations. The possibility for the early interactions should also be actively communicated.



## AFKORTINGEN

Afkorting	Begrip
ACM	Autoriteit Consument en Markt
ACP	Advies Commissie Pakket
ADME	Absorptie, distributie, metabolisme, excretie
ATMP	Advanced therapy medicinal product
BZV	Besluit Zorgverzekering
cATMP	Combined Advanced Therapy Medicinal Product
CBG	College ter Beoordeling van Geneesmiddelen
CCMO	Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek
CDMO	Contract development and manufacturing organisation
CieBAG	Commissie Beoordeling Add-on Geneesmiddelen
CieBOM	Commissie Beoordeling Oncologische Middelen
CieOOM	Commissie Off-label-indicatiestelling Oncologische Middelen
COVID-19	<i>Coronavirus disease 2019</i>
CRISPR-Cas	Clustered regularly interspaced short palindromic repeats – CRISPR-associated protein
CU	Compassionate Use
DAP	Drug Access Protocol
DBC	Diagnose-Behandel Combinaties
DOT	DBC Op weg naar Transparantie
DRUP	Drug Rediscovery Protocol
EC	Europese Commissie
EMA	Europees Geneesmiddelenbureau
EU	Europese Unie
FAST	Centre for Future Affordable Sustainable Therapy development
GGO	Genetisch Gemodificeerd Organisme
GMP	Good Manufacturing Practices
GTMP	Gene Therapy Medicinal Product
GVS	Geneesmiddelenvergoedingssysteem
HTA	Health technology assessment
IenW	Ministerie van Infrastructuur en Waterstaat
IGJ	Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
IMPD	Investigational Medicinal Product Dossier
IP	Intellectual Property
LUMC	Leids Universitair Medisch Centrum
METC	Medisch Ethische Toetsingscommissie
NPB	Named Patient Basis
NZa	Nederlandse Zorgautoriteit
ODAP	Orphan Drug Access Protocol
PRO	Patient reported outcome
QoL	Quality of life
QP	Qualified Person
RCT	Randomised Controlled Trial
RSNN	Regulatory Science Netwerk Nederland
RWD, RWE	Real World Data, Real World Evidence
RZV	Regeling Zorgverzekering



sCTMP	Somatic Cell Therapy Medicinal Product
SME	Small Medium-Sized Enterprise
SWP	Stand van Wetenschap en Praktijk
TEP	Tissue Engineered Product
TPP	Target Product Profile
TTO	Technology Transfer Office
UMC	Universitair Medische Centrum
VT	Voorwaardelijke Toelating
VWS	Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
WAR	Wetenschappelijke Advies Raad
Wgp	Wet geneesmiddelenprijzen
Wvkl	Wet veiligheid en kwaliteit lichaamsmateriaal
ZIN	Zorginstituut Nederland
ZN	Zorgverzekeraars Nederland
ZonMw	ZorgOnderzoek Nederland Medische Wetenschappen
Zvw	Zorgverzekeringswet

## INHOUDSOPGAVE

NEDERLANDSE SAMENVATTING .....	5
ENGLISH SUMMARY .....	7
AFKORTINGEN .....	9
INHOUDSOPGAVE .....	11
1. ACHTERGROND EN CONTEXT .....	13
1.1. Aanleiding .....	13
1.2. Doel .....	14
1.3. Context .....	14
1.4. Financiering rapport .....	16
1.5. Dankwoord .....	17
2. PLAN VAN AANPAK .....	18
2.1. Fasen .....	18
2.2. Fase 1: Veldverkenning .....	18
2.3. Fase 2: Knelpuntanalyse .....	20
2.4. Fase 3: Activiteitenkaart .....	21
3. VELDVERKENNING .....	23
3.1. Stakeholders .....	23
3.1.1. Ontwikkelaars .....	23
3.1.2. Overheid en beoordelende organisaties .....	24
3.1.3. Patiëntenorganisaties .....	25
3.1.4. Koepel- en beroepsorganisaties .....	27
3.1.5. Kennisnetwerken .....	27
3.1.6. Financierende instanties .....	29
3.2. Wet- en regelgeving .....	31
3.2.1. Marktregistratie .....	31
3.2.2. Vergoeding .....	39
3.3. Markttoegangsroutes .....	40
3.3.1. Marktregistratie .....	40
3.3.2. Vergoeding .....	42
4. KNELPUNTANALYSE .....	46
4.1. Systeemgerelateerd .....	46



4.2.	Preklinische ontwikkeling .....	52
4.3.	Klinische ontwikkeling .....	53
4.4.	Marktregistratie.....	55
4.5.	Vergoeding .....	58
4.6.	Inbedding in de klinische praktijk.....	61
4.7.	Subgroepanalyse .....	63
4.7.1.	Knelpunten en oplossingsrichtingen per type ATMP.....	63
4.7.2.	Knelpunten en oplossingsrichtingen per stakeholder .....	64
4.7.3.	Knelpunten en oplossingsrichtingen per indicatiegebied.....	65
4.7.4.	Knelpunten en oplossingsrichtingen over de tijd.....	65
5.	ACTIVITEITENKAART.....	67
6.	CONCLUSIE EN AANBEVELINGEN .....	69
6.1.	Conclusie.....	69
6.2.	Aanbevelingen .....	70
7.	REFERENTIES .....	74
8.	APPENDIX.....	77
	Tabel A1: Begrippen.....	77
	Tabel A2: In- en exclusiecriteria per stakeholdergroep .....	79
	Tabel A3: Zoekstrategie per stakeholdergroep .....	80
	Tabel A4: Zoektermen voor het identificeren van stakeholders in relevante databases.....	81
	Tabel A5: Zoektermen per database ter identificatie van grijze en.....	82
	wetenschappelijke literatuur .....	82
	Tabel A6: In- en exclusiecriteria voor de grijze en wetenschappelijke literatuur.....	83

## 1. ACHTERGROND EN CONTEXT

### 1.1. Aanleiding

De COVID-19-pandemie heeft ons doen inzien dat voortdurende ontwikkeling van innovatieve sleuteltechnologieën van cruciaal belang is voor een doeltreffende en snelle reactie op een pandemie. Nieuwe sleuteltechnologieën die een cruciale rol hebben gespeeld tijdens de COVID-19-pandemie omvatten mRNA-vaccins, zoals die geproduceerd door Pfizer/BioNTech en Moderna, en adenovirusvaccins, zoals die geproduceerd door AstraZeneca en Janssen. Bovendien werd duidelijk dat een vergaande samenwerking tussen alle belanghebbenden in de geneesmiddelenketen mogelijk is en zorgt voor snelle beschikbaarheid van en toegang tot deze sleuteltechnologieën. Om dergelijke beschikbaarheid en toegang blijvend te faciliteren, is in 2023 het deelprogramma Regulatorische Pandemische Paraatheid door ZonMw in het leven geroepen, in opdracht van het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS). Dit deelprogramma is onderdeel van het programma Pandemische Paraatheid en heeft als doel het huidige regulatorische kader in Nederland in relatie tot pandemische paraatheid op cruciale thema's te evalueren. Hierbij was initieel aandacht voor vier thema's: *Drug Rediscovery*, *Farmacovigilantie*, *Remote Monitoring* en *Geavanceerde Therapeutische Producten*. Dit rapport beschrijft de resultaten van een studie uitgevoerd door de Universiteit Utrecht en het Universitair Medisch Centrum (UMC) Utrecht voor het thema Geavanceerde Therapeutische Producten.

Geavanceerde therapeutische producten, ook wel geneesmiddelen voor geavanceerde therapie of *advanced therapy medicinal products* (ATMP's) genoemd, omvatten formeel vier typen geneesmiddelen: geneesmiddelen voor genterapie, geneesmiddelen voor somatische celtherapie, weefselmanipulatieproducten en gecombineerde geneesmiddelen voor geavanceerde therapie.<sup>1</sup> Deze groep geneesmiddelen omvat innovatieve, hoogtechnologische geneesmiddelen die nieuwe behandel mogelijkheden bieden voor voorheen slecht behandelbare of zelfs onbehandelbare aandoeningen. Bepaalde genterapieën hebben bovendien de potentie met één toediening tijdelijke of volledige genezing te bewerkstelligen. Door deze nieuwe behandel mogelijkheden kunnen ATMP's de gezondheidszorg ingrijpend veranderen en kunnen zij beschouwd worden als sleuteltechnologieën. Daarnaast zijn ATMP's en met name de onderliggende medisch-technologische technieken in potentie sleuteltechnologieën in het kader van pandemische paraatheid. Het is van cruciaal belang dat sleuteltechnologieën zoals ATMP's snel, veilig en werkzaam kunnen worden ingezet in de klinische praktijk. Bovendien zijn ATMP's exemplarisch voor de wijze waarop radicaal nieuwe geneesmiddelen bij een grote medische noodzaak (*unmet medical need*) de geneesmiddellevenscyclus doorlopen: van onderzoek en ontwikkeling tot beoordeling en maatschappijbrede adoptie en acceptatie. Eerdere rapporten hebben aangetoond dat er voor ATMP's vele knelpunten in dit proces zijn.<sup>2-4</sup> Het is van belang om deze knelpunten en bijbehorende oplossingsrichtingen te doorgronden, ervan te leren en ze te adresseren.

Belangrijke voorbeelden van eerder beschreven knelpunten in de ontwikkeling en uiteindelijke toepassing in de klinische praktijk van ATMP's zijn een gebrek aan duidelijkheid over de regelgevende trajecten die doorlopen moeten worden voordat patiënten toegang hebben tot behandeling met ATMP's en over de dossiervereisten die geëvalueerd worden tijdens deze

trajecten. Bovendien is een hoge mate van fragmentatie beschreven van ervaring en expertise in ontwikkeling, beoordeling en toepassing van ATMP's in Nederland.<sup>5</sup> Het is daarbij van belang te benoemen dat het ontwikkelveld voor ATMP's verschilt van dat voor andere typen geneesmiddelen zoals *small molecules* of *biologicals*, met vooral in vroegere ontwikkelfasen meer academische en kleine private ontwikkelaars in plaats van grotere farmaceutische bedrijven.<sup>5,6</sup> Daarnaast spelen andere (overheids)organisaties een rol in regelgevende trajecten, zoals het Loket Gentherapie en de *Committee for Advanced Therapies* (CAT) van het Europees Geneesmiddelenbureau (*European Medicines Agency*, EMA).<sup>7</sup> De knelpunten in de ontwikkeling en toepassing van ATMP's zijn echter gefragmenteerd beschreven in rapportages en wetenschappelijke artikelen door en vanuit het perspectief van verschillende individuele partijen binnen het ATMP-veld. Bovendien zijn reeds verschillende initiatieven ontplooid in reactie op eerder vastgestelde knelpunten. Echter, een actueel overzicht van partijen (*stakeholders*), knelpunten, potentiële oplossingsrichtingen en initiatieven in de volledige breedte van het Nederlandse ATMP-veld ontbreekt.

## 1.2. Doel

Dit rapport beoogt een overzicht te creëren van stakeholders, wet- en regelgeving, markttoegangsroutes, knelpunten en oplossingsrichtingen en recente en lopende initiatieven met betrekking tot de markttoegang van ATMP's in Nederland, met aandacht voor de Europese context. De gehanteerde definitie van markttoegang is beschreven in *hoofdstuk 1.3 Context*. Hiermee beoogt het rapport laagdrempelig concrete handvatten en aanbevelingen te bieden voor ontwikkelaars, beoordelaars, beleidsmakers, zorgprofessionals en andere geïnteresseerden binnen het Nederlandse ATMP-veld en zodoende bij te dragen aan de snelle inzetbaarheid van deze sleuteltechnologieën.

## 1.3. Context

### ATMP's

In dit rapport wordt de formele definitie van ATMP's gehanteerd zoals beschreven in de Europese Verordening (EC) Nr. 1394/2007 en Richtlijn 2001/83/EG.<sup>1,8</sup> Hierin worden ATMP's geclassificeerd als geneesmiddelen voor humaan gebruik en ingedeeld in vier typen:

- Geneesmiddel voor gentherapie (*gene therapy medicinal product*, GTMP);
- Geneesmiddel voor somatische celtherapie (*somatic cell therapy medicinal product*, sCTMP);
- Weefselmanipulatieproduct (*tissue engineered product*, TEP);
- Gecombineerd geneesmiddel voor geavanceerde therapie (*combined ATMP*, cATMP).  
Hiermee wordt een combinatie van een medisch hulpmiddel met een GTMP, sCTMP of TEP bedoeld.

De formele Engelstalige definities volgens de Europese wetgeving zijn opgenomen in Box 1.

*Box 1: Formele Engelstalige definities van de vier typen ATMP's zoals beschreven in de Europese Verordening (EC) Nr. 1394/2007 en Richtlijn 2001/83 EC.<sup>1,8</sup>*

**Gene therapy medicinal product (GTMP):** “A gene therapy contains an active substance which contains or consists of a recombinant nucleic acid used in or administered to human beings with a view to regulating, repairing, replacing, adding, or deleting a genetic sequence. The therapeutic, prophylactic, or diagnostic effects of the therapy relate directly to the recombinant nucleic acid sequence it contains, or to the product of genetic expression of this sequence. A gene therapy does not include vaccines against infectious disease.”

**Somatic cell therapy medicinal product (sCTMP):** “A biological product which contains cells or tissue which has been subject to substantial manipulation which results in alteration of the biological characteristics, physiological functions, or structural properties relevant for the intended clinical use. The cells or tissue may not be used for the same essential function in the donor and recipient. The product presents properties or is used in or administered to humans and is intended to treat, prevent or diagnose a disease through the pharmacological, immunological or metabolic action of its cells or tissues.”

**Tissue engineered product (TEP):** “A product which contains or consists of engineered cells or tissues, and is presented as having properties for, or is used in or administered to human beings with a view to regenerating, repairing or replacing a human tissue.”

**Combined ATMP (cATMP):** “Product must have incorporated one or more medical devices or one or more active implantable medical devices, and its cellular or tissue part must contain viable cells or tissues, or its cellular or tissue part containing non-viable cells or tissues must be liable to act upon the human body with action that can be considered as primary to that of the devices referred to.”

## **Geografische afbakening**

Dit rapport beschrijft het Nederlandse ATMP-veld dat gezien het belang van algemeen geldende wet- en regelgeving in de Europese Unie (EU) waar nodig wordt beschouwd in een bredere Europese context.

## **Markttoegang**

Dit rapport richt zich op het verkrijgen van markttoegang voor ATMP's, zie *hoofdstuk 1.2 Doel*. Markttoegang is hier gedefinieerd als een situatie waarin een ATMP een marktregistratie (handelsvergunning) heeft verkregen én wordt vergoed uit het basispakket. In meer traditionele geneesmiddelontwikkeling wordt het verkrijgen van marktregistratie ook wel als synoniem voor markttoegang gebruikt. Echter, gezien de hoge prijzen en budget-impact van de ATMP's op de Nederlandse markt hebben deze tot dusver allen een formele beoordeling door het Zorginstituut Nederland (ZIN) ondergaan.<sup>9</sup> Zie *hoofdstuk 3.3.2 Vergoeding* voor een nadere beschrijving van dit

proces. Hierdoor staat voor ATMP's marktregistratie niet automatisch gelijk aan markttoegang en is voor dit rapport besloten vergoeding op te nemen in de definitie van markttoegang.

### Geneesmiddellevenscyclus

In dit rapport zijn bevindingen gestructureerd en gerapporteerd aan de hand van de zogenaamde geneesmiddellevenscyclus. Het verkrijgen van markttoegang staat centraal in dit rapport en de focus ligt op knelpunten, oplossingsrichtingen en initiatieven die daarvoor relevant zijn. Eerder in het proces van geneesmiddelontwikkeling wordt namelijk al gestart met activiteiten en het vergaren van bewijs ten behoeve van marktregistratie- en vergoedingsbeslissingen. Bovendien vereisen dergelijke beslissingen vaak aanvullende activiteiten om markttoegang te behouden, zoals het verder in kaart brengen van kwaliteit, veiligheid en langetermijnwerkzaamheid.<sup>10</sup> Daarnaast is bekend dat inbedding van ATMP's in de klinische praktijk tot dusver gepaard gaat met unieke knelpunten omtrent onder andere productkwaliteit, logistiek en capaciteit, van onder andere apparatuur en personeel.<sup>11,12</sup> Daarom beschrijft dit rapport de geneesmiddellevenscyclus vanuit het perspectief van markttoegang.



*Figuur 1: Geneesmiddellevenscyclus en rapportperspectief (in rood).*

In Figuur 1 zijn de geneesmiddellevenscyclus en het perspectief van het rapport weergegeven. De verschillende fasen zijn hier gedefinieerd als: preklinische ontwikkeling, klinische ontwikkeling, marktregistratie, vergoeding en inbedding in de klinische praktijk. Hierbij moet aangemerkt worden dat de fasen in de geneesmiddellevenscyclus vaak niet zo lineair worden doorlopen zoals Figuur 1 suggereert, maar (deels) parallel kunnen verlopen.

### 1.4. Financiering rapport

Het onderzoek en de activiteiten leidend tot de in dit rapport gepresenteerde bevindingen zijn uitgevoerd in opdracht van en gefinancierd door ZonMw, in nauwe samenwerking met het *Centre for Future Affordable Sustainable Therapy development (FAST)*. Het werkpakket Geavanceerde Therapeutische Producten is onderdeel van het ZonMw-deelprogramma Regulatorische Pandemische Paraatheid dat weer deel uitmaakt van het programma Pandemische Paraatheid. Het deelprogramma heeft als doel het huidige regulatorische kader in Nederland in relatie tot pandemische paraatheid op cruciale thema's te evalueren. Daarnaast beoogt men handvatten te formuleren hoe het regulatorische kader kan worden versterkt, ook buiten tijden van pandemie.





## 1.5. Dankwoord

Voor de totstandkoming van dit rapport spreken de auteurs veel dank uit aan de volgende personen voor het kritisch doorlezen van het conceptrapport: dr. Peter Bertens, dr. Roland Bertens, Thomas Broekhoff, Chiara Brouns, prof. dr. Marieke de Bruin, Joost van Duijn, prof. dr. Toine Egberts, dr. Geert Frederix, Andrea Greco, dr. Marcel Hoefnagel, dr. Jarno Hoekman, Koosje van Lessen Kloeke, em. prof. dr. Bert Leufkens, Ria Matthijssen, dr. Pauline Meij, dr. ir. Marjon Pasmooij, Chris Prins, dr. Willem Rump, dr. Trudy Straetemans, Mara Tihaya, dr. Robin Verjans.

## 2. PLAN VAN AANPAK

### 2.1. Fasen

Het gehanteerde plan van aanpak kent een drietal fasen:

1. Veldverkenning: het identificeren van stakeholders, informatiebronnen, wet- en regelgeving en markttoegangsroutes met relevantie voor het Nederlandse ATMP-veld in Europese context.
2. Knelpuntanalyse: het identificeren en actualiseren van beschreven knelpunten en oplossingsrichtingen voor het verkrijgen van markttoegang voor ATMP's in Nederland in Europese context.
3. Activiteitenkaart: het koppelen van lopende initiatieven aan geïdentificeerde knelpunten, om inzichtelijk te maken welke activiteiten reeds ontplooid zijn om de knelpunten te adresseren of waarvoor mogelijk initiatieven opgestart moeten worden.

Ter verrijking van fase 1 en 2 zijn respectievelijk een veldconsultatie en een multistakeholderworkshop en interviews uitgevoerd. Deze activiteiten zijn hierna nader beschreven bij de desbetreffende fasen.

### 2.2. Fase 1: Veldverkenning

#### Stakeholders

Om stakeholders in het Nederlandse ATMP-veld in kaart te brengen, zijn partijen geïdentificeerd die betrokken zijn (geweest) bij de ontwikkeling, publieke financiering en vergoeding en beoordeling van ATMP's en de behandeling met ATMP's in Nederland vanaf januari 2008 tot en met juni 2023. Kennispartijen zoals adviesbureaus en private financierende partijen zoals investeringsfondsen, *private equity* en *venture capital* zijn hierbij niet meegenomen.

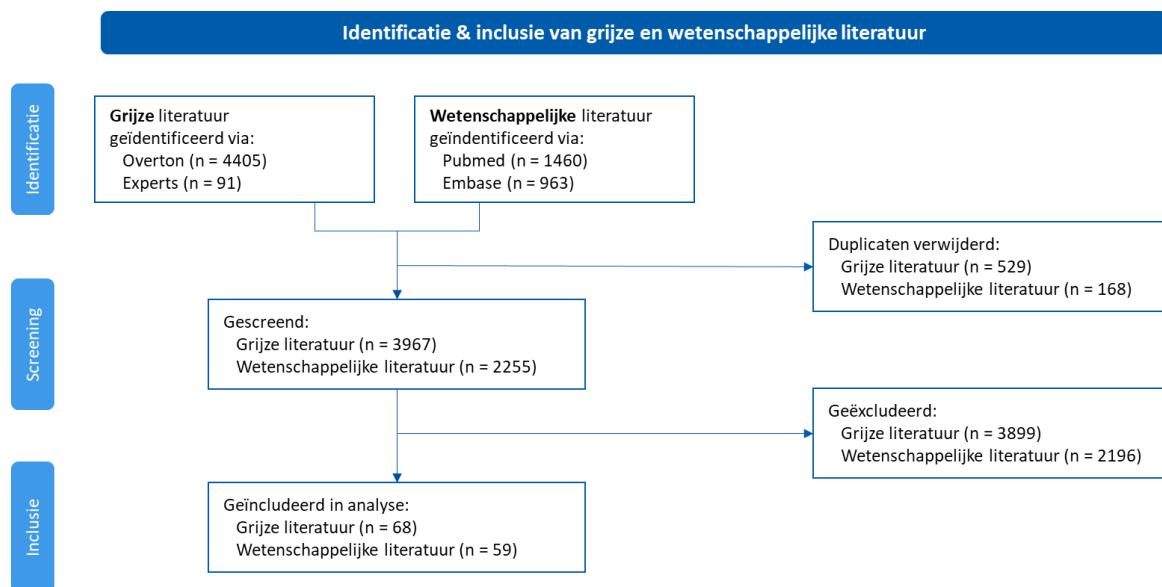
Er is onderscheid gemaakt tussen zes categorieën stakeholders: ontwikkelaars (publiek en privaat), overheid en beoordelende organisaties, patiëntenorganisaties, kennisnetwerken, koepel- en beroepsorganisaties en publiek financierende instanties. In de begrippenlijst in Tabel A1 is een definitie per stakeholdergroep opgenomen. Voor elke stakeholdergroep zijn vooraf in- en exclusiecriteria en een zoekstrategie opgesteld. Deze zijn terug te vinden in Tabel A2-4.

#### Informatiebronnen en markttoegangsroutes

Voor het identificeren van relevante informatiebronnen is onderscheid gemaakt tussen grijze literatuur en wetenschappelijke literatuur. Deze informatiebronnen zijn gebruikt om de markttoegangsroutes van ATMP's in Nederland in de Europese context te construeren. In het verkrijgen van markttoegang zijn uit literatuur beschreven knelpunten en oplossingsrichtingen geïdentificeerd en geëxtraheerd. Voor de informatiebronnen zijn vooraf inclusie- en exclusiecriteria en zoekstrategieën opgesteld. De precieze bronnen en zoektermen zijn terug te vinden in Tabel A5 en Tabel A6. De gevonden informatiebronnen zijn getoetst aan de in- en exclusiecriteria door onderzoekers CvH en JG. In het geval van onduidelijkheid is de relevantie van de informatiebronnen bediscussieerd met het onderzoeksteam (LB en Rth) tot consensus was bereikt. Figuur 2 toont een

PRISMA-flow diagram dat de stappen en resultaten van de zoekstrategie naar grijze en wetenschappelijke literatuur toont.

Voor de overzichten van wet- en regelgeving is als startpunt dankbaar gebruikgemaakt van een bestaand overzicht dat is opgesteld door dr. Pauline Meij, Karin Hoogendoorn en Stefan van Dijk (Leids Universitair Medisch Centrum; LUMC). Dit overzicht is aangevuld met informatie uit grijze literatuur, wetenschappelijke literatuur en experts. De markttoegangsroutes, wet- en regelgeving zijn ter controle voorgelegd aan experts van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG), Zorgverzekeraars Nederland (ZN) en de Commissie Beoordeling Add-on Geneesmiddelen (CieBAG).



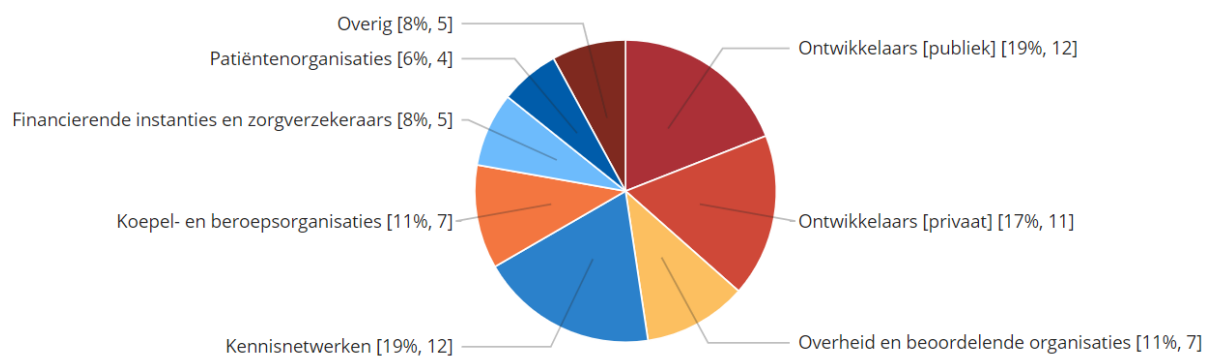
*Figuur 2: PRISMA-flowdiagram voor de identificatie en inclusie van grijze en wetenschappelijke literatuur. Tijdens de identificatie zijn duplicaten verwijderd. Tijdens de screening zijn de genoemde in- en exclusiecriteria toegepast om tot de finale selectie van relevante literatuur te komen voor inclusie in de knelpuntanalyse. PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses.*

## Veldconsultatie

Voor het identificeren van stakeholders en informatiebronnen is primair gebruik gemaakt van publiek beschikbare bronnen. Omdat de gehanteerde zoekstrategieën vermoedelijk niet alle relevante stakeholders en informatiebronnen in het gefragmenteerde Nederlandse ATMP-veld zouden identificeren, is daarnaast een veldconsultatie uitgevoerd. Tijdens deze veldconsultatie zijn verschillende lijsten met de gevonden stakeholders en informatiebronnen inclusief de gehanteerde zoekstrategieën gedeeld met het brede publiek en is gevraagd om aanvullingen. Deze veldconsultatie is verspreid onder de reeds geïdentificeerde stakeholders en de netwerken van het Regulatory Science Netwerk Nederland (RSNN), FAST en het onderzoeksteam, via direct contact (e-mail) en LinkedIn in de periode eind mei tot en met juni 2023. De veldconsultatie is zowel in het Engels als Nederlands uitgezet om het bereik te vergroten. De veldconsultatie is herhaaldelijk onder de aandacht gebracht door herinneringsmails en reposts op LinkedIn.

### Representatie veldconsultatie

In totaal hebben 56 respondenten de veldconsultatie ingevuld. Er is vanuit de gehele breedte van het Nederlandse ATMP-veld gereageerd, zoals te zien is in Figuur 3, die de verscheidenheid in achtergronden van de respondenten toont. Gemiddeld zijn 51 reacties per lijst met stakeholders of informatiebronnen ontvangen. De stakeholdergroep 'Overig' betreft respondenten die werkzaam waren binnen *venture capital*, consultancies en contractontwikkelings- en productieorganisaties (*contract development and manufacturing organisations*, CDMO's).



Figuur 3: Representatie van respondenten op de veldconsultatie (N = 56), weergegeven als stakeholdergroep [% , N]. Kennisnetwerken betreffen initiatieven (projecten, onderzoeksconsortia), academie en publiek-private samenwerkingen.

## 2.3. Fase 2: Knelpuntanalyse

### Knelpunten en oplossingsrichtingen

De informatiebronnen zoals beschreven in *hoofdstuk 2.2 Fase 1: Veldverkenning* zijn gebruikt om knelpunten en oplossingsrichtingen te identificeren. Data-extractie vond plaats met gebruikmaking van een gestandaardiseerd data-extractieformulier dat bronidentificatiekarakteristieken (titel, auteurs, jaar van publicatie), knelpunten en oplossingsrichtingen bevat, evenals specificaties van het type ATMP, de jurisdictie (Nederland, EU, wereldwijd) en de stakeholder(s) waarvoor de knelpunten en oplossingsrichtingen gerapporteerd werden. Knelpunten en oplossingsrichtingen zijn gecategoriseerd aan de hand van de eerder gedefinieerde fasen in de geneesmiddellevenscyclus (Figuur 1): preklinische ontwikkeling, klinische ontwikkeling, marktregistratie, vergoeding en inbedding in de klinische praktijk. Daarnaast is een categorie 'systeemgerelateerd' toegevoegd, voor knelpunten en oplossingsrichtingen die meerdere fasen beslaan. Per fase zijn knelpunten en oplossingsrichtingen inductief gecategoriseerd in subcategorieën door middel van *thematic content analysis*.<sup>13</sup> Data-extractie en -categorisatie zijn uitgevoerd door twee onderzoekers (CvH en JG). Onduidelijkheden zijn bediscussieerd tussen hen en met de rest van het onderzoeksteam (LB en Rth) tot consensus was bereikt.

In een descriptieve trendanalyse zijn opvallende verschillen in identificatie en frequentie van knelpunten en oplossingsrichtingen over tijd en voor verschillende typen ATMP (gentherapie, celtherapie, weefselmanipulatieproduct, gecombineerde ATMP), stakeholdergroepen en indicatiegebieden geïdentificeerd.

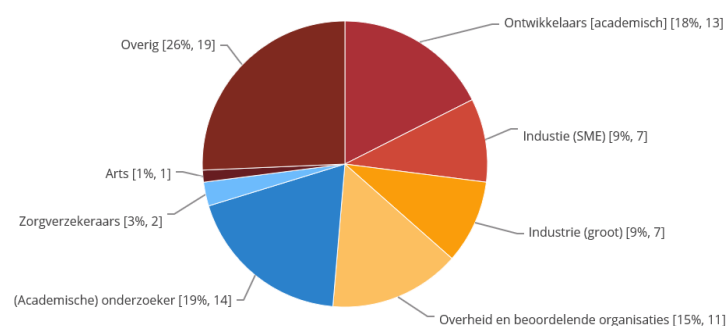
## Multistakeholderworkshop en interviews

De informatiebronnen laten per definitie een historisch beeld zien van knelpunten en oplossingsrichtingen. Om te toetsen of dit beeld nog actueel is, is een multistakeholderworkshop georganiseerd. Deze workshop vond plaats op 6 juni 2023 en is georganiseerd in samenwerking met de *Special Interest Group Advanced Therapies* van het RSNN. De uitnodiging voor de workshop is op dezelfde manier verspreid als de veldconsultatie. Om representatie van alle relevante stakeholdergroepen te waarborgen, zijn enkele stakeholders daarnaast persoonlijk benaderd voor deelname. De multistakeholderworkshop bestond uit twee onderdelen: eerst is plenair een open vraag gedaan van actuele knelpunten per fase van de geneesmiddellevenscyclus. Per fase is vervolgens het meest hinderende knelpunt geïdentificeerd. Daarna zijn in break-out sessies de meest hinderende knelpunten besproken. Per break-out sessie is dieper ingegaan op het probleem, de betrokkenen en oplossingsrichtingen. De resultaten voortkomend uit de multistakeholderworkshop zijn opgenomen in de knelpuntanalyse in *hoofdstuk 4 Knelpuntanalyse*.

Tot slot zijn aanvullende interviews gehouden met stakeholders wier perspectieven niet of onder gerepresenteerd waren in de informatiebronnen en de multistakeholderworkshop, met als doel de door hen ervaren knelpunten en oplossingsrichtingen uit te vragen. Er zijn semigestructureerde interviews gehouden met vertegenwoordigers van ZIN en ZN. Voor het uitvoeren van de interviews is goedkeuring verkregen van de Ethische Toetsingscommissie van de faculteiten Geowetenschappen en Bètawetenschappen van de Universiteit Utrecht.

### *Representatie multistakeholderworkshop*

Bij aanvang van de workshop zijn de primaire affiliaties van de deelnemers uitgevraagd. Van de aanwezigen hebben 74 hun affiliatie opgegeven. De representatie van stakeholders was divers, zoals te zien in Figuur 4. In de categorie 'Overig' zijn patiëntvertegenwoordigers, opleiders (training), en financierende instanties opgenomen.



*Figuur 4. Representatie van deelnemers aan de multistakeholderworkshop (N = 74), weergegeven als stakeholdergroep [% , N].*

## 2.4. Fase 3: Activiteitenkaart

Uit de informatiebronnen zijn naast knelpunten en oplossingsrichtingen ook initiatieven geïdentificeerd die beogen de knelpunten te adresseren. Deze betreffen bijvoorbeeld onderzoeken, onderzoeksconsortia, werkgroepen en projecten. In de activiteitenkaart zijn de geïdentificeerde

knelpunten gekoppeld aan lopende initiatieven. Deze activiteitenkaart heeft ten doel om enerzijds stakeholders actief in het Nederlandse ATMP-veld inzicht te geven waar en door wie initiatieven plaatsvinden rond specifieke knelpunten en anderzijds om lacunes te identificeren: knelpunten waarvoor geen initiatieven zijn geïdentificeerd.

### 3. VELDVERKENNING

#### 3.1. Stakeholders

##### 3.1.1. Ontwikkelaars

Tabel 1: Private ontwikkelaars.

Private ontwikkelaars	
Amarna Therapeutics B.V.	Kite Pharma EU B.V.
Amgen inc.	Kling Biotherapeutics BV
Amicus Therapeutics BV	Krystal Biotech Netherlands, B.V.
Amphera B.V.	Lava Therapeutics N.V.
Arthrogen BV	LinXis B.V.
Autolus Limited	Lonza Netherlands B.V.
Batavia Biomanufacturing BV	Lysogene SA
Batavia Biosciences BV	MEI Pharma inc.
Bavarian Nordic inc.	MeiraGTx, Netherlands
Bayer AG	Mendus N.V.
BioMarin	MIDA Biotech B.V.
bluebird bio inc.	Miltenyi Biomedicine GmbH
BMS	Miltenyi Biotec B.V. & Co. KG
Bone Therapeutics S.A.	Ncardia Services BV
Bristol-Myers Squibb	NecstGen B.V.
CART-Tech B.V.	Neogene Therapeutics B.V.
Celgene Corporation	Neuroplast B.V.
Cell Control	NightstaRx.Ltd
Celladon Corporation	Novartis Gene Therapies
CellPoint	Novartis Pharma Services AG
Cells4Therapy	Ntrans Technologies BV
Chiesi Pharmaceuticals B.V.	Onyx Therapeutics inc.
CiMaas BV	Orchard Therapeutics Netherlands B.V.
CRISPR Therapeutics	Pan Cancer T
CSL Behring B.V.	PDC*line Pharma SAS
CytoSMART Technologies B.V.	Pfizer B.V.
DegenRX B.V.	Phlox Therapeutics
De Haar Research Foundation	QLT inc.
Editas Medicine	Quality RA
ERC The Netherlands B.V.	Roche
ExcellThera Inc.	SanaGen B.V.
Gadeta B.V.	Sangamo Therapeutics France SAS
Galapagos B.V.	Sanofi B.V.
Genethon	Sapreme Technologies B.V.
Genewity B.V.	Sarepta inc.
Gilead Sciences	Spirovant
GlaxoSmithKline research & development Ltd.	SwanBio
Glycostem Therapeutics B.V.	Syndax Pharmaceuticals inc.
GSK investigational site	Syngle Therapeutics
Incyte Biosciences Benelux BV	Trajectum Pharma B.V.
InoCells BV	Ultragenyx Pharmaceutical Inc.
Insmad Netherlands B.V.	UniQure Biopharma B.V.

Private ontwikkelaars	
Iovance Biotherapeutics inc.	UpyTher B.V.
Janssen-Cilag International NV	VectorY
Kiadis Biopharma BV	Vertex Pharmaceuticals

Tabel 2: Publieke ontwikkelaars.

Publieke ontwikkelaars	Afkorting
Amsterdam UMC (voorheen AMC en VU medisch centrum)	AUMC
Nederlands Kanker Instituut	NKI
Erasmus Medisch Centrum	EMC
Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland <sup>1</sup>	HOVON
Leids Universitair Medisch Centrum	LUMC
Maastricht Universitair Medisch Centrum+	MUMC+
Medical Centre The Hague	
Prinses Máxima Centrum Utrecht	PMC
Radboud universitair medisch centrum	Radboudumc
Sanquin	
Stichting Life Science Made Better Amsterdam <sup>2</sup>	LSMB
Het Oogziekenhuis Rotterdam	
Universitair Medisch Centrum Groningen	UMCG
Universitair Medisch Centrum Utrecht	UMCU

<sup>1</sup>HOVON is geen primaire ontwikkelaar, maar nauw betrokken bij de uitvoering van translationele en klinische studies. <sup>2</sup>De stichting LSMB is geen primaire ontwikkelaar, maar ondersteunt (vroeg-) klinisch onderzoek binnen Amsterdam UMC.

### 3.1.2. Overheid en beoordelende organisaties

Tabel 3: Overheid en beoordelende organisaties.

Overheid en beoordelende organisaties	Afkorting	Relevante onderdelen/commissies	Afkorting
<b>Europa</b>			
Europese Commissie	EC	o.a., European Union Reference Laboratory for Alternatives to Animal Testing	EURL ECVAM
Europees Geneesmiddelenbureau	EMA	Biologics Working Party	BWP
		Committee for Advanced Therapies	CAT
		Committee for Medicinal Products for Human use	CHMP
		Committee for Orphan Medicinal Products	COMP
		Paediatric Committee	PDCO
		Pharmacovigilance Risk Assessment Committee	PRAC
		Safety Working Party	SWP
Europees Parlement	EP	o.a., European Parliament's committee on the Environment, Public Health and Food Safety	ENVI
		o.a., European Parliamentary Research Service	EPRS
European Network for Health Technology Assessment <sup>1</sup>	EUnetHTA		
Beneluxa initiative	BeNeLuxA		



Overheid en beoordelende organisaties	Afkorting	Relevante onderdelen/commissies	Afkorting
<b>Nederland</b>			
Bijwerkingencentrum Landelijke registratie evaluatie bijwerkingen	Lareb		
Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek	CCMO	Medisch-Ethische Toetsingscommissies	METC
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen	CBG	Commissie Advanced Therapy Medicinal Products	Commissie ATMP
Commissie Genetische Modificatie	COGEM		
Gezondheidsraad	GR		
Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd	IGJ		
Loket Gentherapie <sup>2</sup>			
Ministerie van Infrastructuur en Waterstaat	IenW	Directie Omgevingsveiligheid en Milieurisico's	
Ministerie van Onderwijs Cultuur en Wetenschap	OCW		
Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport	VWS	Directie Geneesmiddelen en Medische Technologie (o.a., Bureau Financiële Arrangementen)	GMT, B FAG
		Directie Zorgverzekeringen	
		Raad van Volksgezondheid en Samenleving	RVS
Ministerie van Economische Zaken en Klimaat	EZK		
Nederlandse Zorgautoriteit	NZa		
Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu	RIVM	o.a., Bureau Genetisch Gemodificeerde Organismen	BGGO
TRIP Nationaal bureau voor hemo- en biovigilantie	TRIP		
Zorginstituut Nederland	ZIN	Expertisegroep Regie op Registers voor Dure Geneesmiddelen	ROR DGM
		Adviescommissie Pakket	ACP
		Adviescommissie Veelbelovende Zorg	Advezo
		Wetenschappelijke Adviesraad	WAR
Authoriteit Consument & Markt	ACM		

<sup>1</sup> EUnetHTA is per 16 september 2023 opgeheven. Een alternatief voor dit samenwerkingsverband van Europese HTA-organisaties wordt gevormd naar aanleiding van de Europese HTA-Verordening (Verordening (EU) 2021/2282). <sup>2</sup> Samenwerkingsverband tussen Bureau GGO, CCMO en COGEM in opdracht van ministerie VWS en IenW

### 3.1.3. Patiëntenorganisaties

Tabel 4: Patiëntenorganisaties.

Patiëntenorganisaties	Afkortingen
Autosomaal Dominant Cerebellaire Ataxie / Ataxie Vereniging Nederland	ADCA/Ataxie
ALS Patiëntenvereniging	-
Asbestslachtoffers Vereniging Nederland	-
Bardet Biedl Stichting	-
Belangenvereniging Leber Opticus Atrofie/Hereditary Optic Neuropathy	-
Borstkankervereniging Nederland	-
Diabetes Vereniging Nederland	DVN
Duchenne Parent Project	-
Fabry Support & Informatie Groep Nederland	FSIGN
Hematon	-

Patiëntenorganisaties	Afkortingen
Hersentumor Contactgroep van patiëntenvereniging hersenletsel.nl	-
HIV Nederland	-
Huid Nederland	-
Debra NL (onderdeel van Huid Nederland)	-
Leven Met Blaas- of Nierkanker	-
Living With Hope	-
Longkanker Nederland	-
Multiple Sclerose Vereniging Nederland	-
Najjar Stichting	-
Nederlands Kanker Collectief	NKC
Nederlandse Cystic Fibrosis Stichting	NCFS
Nederlandse Federatie van Kankerpatiënten organisaties (koepel)	NFK
Nederlandse Vereniging van Hemofiliepatiënten	NVHP
Nederlandse Vereniging voor Patiënten met Paragangliomen	NVPG
Nierpatiënten Vereniging Nederland	NVN
Oogvereniging	-
OSCAR Nederland	-
Osteoporose Vereniging	-
Patiëntenplatform Gen- en Celtherapie	-
Patiëntenplatform Zeldzame Kankers	-
Patiëntenvereniging Acute Porfyrie	PVAP
Patiëntenvereniging HOOFD-HALS	-
Prostaatkankerstichting	-
Stichting voor Patiënten met Kanker aan het Spijsverteringskanaal	SPKS
Stichting BEZT	-
Stichting Darmkanker Nederland	-
Stichting Diagnose Kanker	-
Stichting Huidlymfoom	-
Stichting Jongeren en Kanker	-
Stichting Lynch Polyposis	-
Stichting Melanoom	-
Stichting Olijf	-
Stichting Patiëntenplatform Sarcomen	-
Stichting voor Afweerstoornissen	-
Stichting Zaadbalkanker	-
Stichting Zeldzame Bloedziekten	-
Stomavereniging	-
Vereniging Kinderkanker Nederland	VKK
Vereniging Mensen met Brandwonden	-
Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties	VSOP
Vereniging Spierziekten Nederland	-
Vereniging van Huntington	-
Stichting Villa Joep	-
Patiëntenorganisatie Volwassenen en Kinderen met Stofwisselingsziekten	VKS
ZeldSamen	ZS

### 3.1.4. Koepel- en beroepsorganisaties

Tabel 5: Koepel- en beroepsorganisaties.

Koepel- en beroepsorganisaties	Afkorting
<b>Nederland</b>	
Artsenfederatie Koninklijke Nederlandsche Maatschappij tot bevordering der Geneeskunst	KNMG
Federatie Medisch Specialisten	FMS
HollandBIO	HollandBIO
Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen	KNAW
Koninklijke Nederlandse Chemische Vereniging	KNCV
Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie	KNMP
Nederlandse Federatie Universitair Medische Centra	NFU
Nederlandse Vereniging van ZiekenhuisApothekers	NVZA
Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen	NVZ
Nederlandse Vereniging voor Hematologie	NVvH
Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde	NVK
Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie	NVMO
Patiëntenfederatie Nederland (koepel)	PFN
Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen	VIG
Zorgverzekeraars Nederland	ZN
<b>Europa</b>	
EuropaBIO	EuropaBIO
European Academies Science Advisory Council	EASAC
European Alliance for Transformative Therapies	TRANSFORM
European Association for Hospital Pharmacists	EAHP
European Federation Pharmaceutical Industry and Associations	EFPIA
European Organisation for Rare Diseases	EURORDIS
European Patients Forum	EPF
Federation of European Academies of Medicine	FEAM
Standing Committee of European Doctors	CPME
European Confederation of Pharmaceutical Entrepreneurs	EUCOPE
<b>Wereldwijd</b>	
Alliance for Regenerative Medicine	ARM
International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations	IFPMA
International Council of Biotechnology Associations	ICBA

### 3.1.5. Kennisnetwerken

Tabel 6: Kennisnetwerken inclusief (lopende) initiatieven, onderzoeksconsortia en public-private partnerships.

Kennisnetwerken, inclusief initiatieven, onderzoeksconsortia en public-private partnerships	
<b>Nederland</b>	
Borstkanker Onderzoek Groep	BOOG
NVMO Commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen	CieBOM
Development and societal impact of stem cell-based genetic medicines	CURE4LIFE
Dutch CardioVascular Alliance	DCVA
Dutch Colorectal Cancer Group	DCCG
Dutch Oncology Research Platform	DORP
Dutch platform for cancer-specific ATMP Research	DARE-NL



<b>Kennisnetwerken, inclusief initiatieven, onderzoeksconsortia en public-private partnerships</b>	
Centre for Future Affordable and Sustainable Therapy development	FAST
Forum voor Biotechnologie & Genetica	FBG
Institute for human organ and Disease Model Technologies (hDMT), inclusief hDMT INFRA StemCells	hDMT INFRA StemCells
Integraal Kankercentrum Nederland	IKNL
Medicijn voor de Maatschappij	MvdM
Nederlandse Vereniging voor Gen- en Celtherapie	NVGCT
Nederlandse Vereniging voor Technology Assessment in de Gezondheidszorg	NVTAG
Netherlands Institute for Regenerative Medicine	NIRM
Netherlands Society for Biomaterials and Tissue Engineering	NBTE
Nederlandse Vereniging Ziekenhuisapothekers (NVZA) Special Interest Group Biotech en ATMP's	-
Oncode Accelerator (voorheen OncodePACT)	-
Oncode Institute	-
Rathenau Instituut	-
Regulatory Science Network Netherlands, inclusief SIG Advanced Therapies	RSNN
Vereniging Biologische veiligheidsfunctionarissen Platform	BVF-platform
Vereniging voor Gezondheids Economie	VGE
Vlaams-Nederlandse NVZA-WSN-VZA ATMP werkgroep <sup>1</sup>	-
Zorg voor innoveren	-
<b>Europa</b>	
Access to Gene therapies fOr RARe disease consortium	AGORA
Affordability and Sustainability improvements through new pricing, Cost- Effectiveness and Reimbursement models to Appraise iNnovative health technologies	ASCERTAIN
Association of European Cancer Leagues	ECL
Next Generation Health Technology Assessment	HTx project
EAFP Special Interest Group on Hospital Pharmacy Preparedness for GTMP	-
European Advanced Translational Research Infrastructure in Medicine (een European Research Infrastructure Consortium (ERIC)) (o.a., ATMP platform)	EATRIS
European Consortium for Communicating Cell and Gene Therapy information	EuroGCT
ECA Foundation ATMP Interest Group (voorheen ATMP GMP Open Access Research Alliance, AGORA)	ECA ATMP Interest Group
European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare	EDQM
European Hematology Association	EHA
European Myeloma Network	EMN
European Network for the Advancement of Clinical Gene Transfer and Therapy	CliniGene
TEDDY Working Group on Advanced Therapies in paediatrics	-
European Patients' Academy on Therapeutic Innovation	EUPATI
European Public Health Alliance	EHPA
European Society for Blood and Bone Marrow Transplantation	EBMT
European Society for Gene and Cell Therapy	ESGCT
European Society of Human Genetics and CHMP Pharmacogenomics Working Party	PGWP
European Society for Paediatric Oncology	SIOP Europe
GetReal Institute	-
GoCART Coalition	GoCART
Innovative Therapies for Children with Cancer Consortium	ITCC
Joint Accreditation Committee ISCT and EBMT	JACIE
League of European Research Universities	LERU
Patients Network for Medical Research and Health (European Genetic Alliance Network)	EGAN
Regenerative Medicine Crossing Borders (Nederland & België)	RegMed XB

<b>Kennisnetwerken, inclusief initiatieven, onderzoeksconsortia en public-private partnerships</b>	
RARE IMPACT initiative	RARE IMPACT
T2EVOLVE consortium	T2EVOLVE
<b>Wereldwijd</b>	
American Society of Gene & Cell Therapy	ASGCT
International BFM Study Group	iBFM
International Society for Cellular Therapy	ISCT
International Society for Stem Cell Research	ISSR
reNEW consortium	reNEW
Tissue Engineering and Regenerative Medicine International Society, Inc.	TERMIS
World Health Organization	WHO
World Marrow Donor Association	WMDA

<sup>1</sup> Samenwerkingsverband van de NVZA, Werkgroep Stamcellaboratoria Nederland (WSN), en de Beroepsvereniging voor Vlaamse Ziekenhuisapothekers (VZA).

### 3.1.6. Financierende instanties

Tabel 7: Financierende instanties.

<b>Financierende instanties</b>	<b>Afkortingen</b>
<b>Europa</b>	
European Innovation Council (o.a., EIC Accelerator, Transition, Pathfinder)	EIC
European Investment Bank	EIB
European Investment Fund	EIF
European Research Council	ERC
<b>Nederland</b>	
Alzheimer Nederland <sup>1</sup>	-
Biotech Booster	-
Diabetesfonds <sup>1</sup>	-
Dutch Research Foundation	DCRF
Europees Fonds voor Regionale Ontwikkeling	EFRO
Hartstichting <sup>1</sup>	-
Health~Holland <sup>2</sup>	-
Hersenstichting <sup>1</sup>	-
Horizon Europe	-
Innovative Health Initiative (voorheen Innovative Medicines Initiative (IMI))	IHI
Interreg Europe	-
Koningin Wilhelmina Fonds <sup>1</sup> (o.a. KWF Proof of Concept)	KWF
Ministerie van EZK (o.a. Eurostars subsidie, Innovatiekrediet, Innovatiebox, IT subsidie, Subsidie Wet Bevordering Speur- en Ontwikkelingswerk (WBSO))	-
Ministerie van VWS	-
Nationaal Groeifonds	-
Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek	NWO
Nierstichting <sup>1</sup>	-
Oogfonds <sup>1</sup>	-
Platform Fondsen Zeldzame Aandoeningen	-
Prinses Beatrix Spierfonds <sup>1</sup>	-



<b>Financierende instanties</b>	<b>Afkortingen</b>
ReumaNL <sup>1</sup>	-
Regionale Ontwikkelingsmaatschappijen (o.a., BOM, Horizon, OostNL InnovationQuarter, LIOF, NOM, Impuls Zeeland, ROM Regio Utrecht)	ROMs
Rijksdienst voor Ondernemend Nederland (o.a. innovatiekrediet)	RVO
Vereniging Samenwerkende Gezondheidsfondsen	SGF
Sikkelcelfonds	-
Stichting Genetische Hartspierziekte PLN	PLN
Stichting Treatmeds (samenwerkingsverband verzekeraars)	-
Topsector Life Sciences & Health <sup>2</sup>	Topsector LSH
ZorgOnderzoek Nederland Medische Wetenschappen (o.a., veelbelovende zorg, goed gebruik geneesmiddelen)	ZonMw

<sup>1</sup> Op fondsoverstijgende onderwerpen werken deze fondsen samen binnen SGF, een vereniging van 22 gezondheidsfondsen. <sup>2</sup> Topsector LSH is een topsector binnen Health~Holland specifiek gericht op investering in de gezondheidsector.

## 3.2. Wet- en regelgeving

### 3.2.1. Marktregistratie

In Tabel 8 (wetgeving) en Tabel 9 (regelgeving, inclusief richtlijnen) zijn overzichten van EU wet- en regelgeving opgenomen die relevant zijn voor de marktregistratie van ATMP's. De documenten in Tabel 8 (wetgeving) en Tabel 9 (regelgeving) zijn geordend langs de ontwikkelingsfasen *verkrijgen startmateriaal, bewerking, klinische productie, preklinische ontwikkeling, klinische ontwikkeling, marktregistratie* en *farmacovigilantie*. Per document staat aangegeven voor welke fase(n) het van belang is. De eerste fase waarvoor een document relevant is, bepaalt de plaats van het document in de tabel.

*Tabel 8: Overzicht EU-wetgeving rond marktregistratie, geordend langs de geneesmiddellevenscyclus van ATMP's. Update en uitbreiding van een bestaand overzicht opgesteld door dr. Pauline Meij, Karin Hoogendoorn en Stefan van Dijk (LUMC).*

Fase	Wetgeving	Volledige beschrijving
<b>Verkrijgen startmateriaal; Bewerking</b>	Directive 2004/23/EC	Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 on setting standards of quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells
<b>Verkrijgen startmateriaal; Bewerking</b>	Directive 2002/98/EC	Directive 2002/98/EC of the European Parliament and of the Council of 27 January 2003 setting standards of quality and safety for the collection, testing, processing, storage and distribution of human blood and blood components and amending Directive 2001/83/EC
<b>Verkrijgen startmateriaal; Bewerking</b>		Proposal for a REGULATION OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL on standards of quality and safety for substances of human origin intended for human application and repealing Directives 2002/98/EC and 2004/23/EC
<b>Bewerking</b>	Directive 2006/17/EC	Commission Directive 2006/17/EC of 8 February 2006 implementing Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council as regards certain technical requirements for the donation, procurement and testing of human tissues and cells.
<b>Bewerking</b>	Directive 2006/86/EC	Commission Directive 2006/86/EC of 24 October 2006 implementing Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council as regards traceability requirements, notification of serious adverse reactions and events and certain technical requirements for the coding, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells
<b>Klinische productie</b>	Directive 2003/94/EC	Commission Directive 2003/94/EC of 8 October 2003 laying down the principles and guidelines of good manufacturing practice in respect of medicinal products for human use and investigational medicinal products for human use
<b>Klinische productie</b>	EudraLex Volume 4	Eudralex Volume 4, Part IV, GMP requirements for Advanced Therapy Medicinal Products
<b>Preklinische ontwikkeling</b>	Directive 2004/9/EC	Directive 2004/9/EC of the European Parliament and of the Council of 11 February 2004 on the inspection and verification of good laboratory practice (GLP)
<b>Preklinische ontwikkeling</b>	Directive 2004/10/EC	Directive 2004/10/EC of the European Parliament and of the Council of 11 February 2004 on the harmonisation of laws, regulations and administrative provisions relating to the application of the principles of good laboratory



Fase	Wetgeving	Volledige beschrijving
		practice and the verification of their applications for tests on chemical substances
<b>Preklinische ontwikkeling</b>	EMA GLP principles for ATMP's	EMA GLP principles for ATMP's
<b>Klinische ontwikkeling</b>	Regulation (EU) No 536/2014	Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC
<b>Klinische ontwikkeling</b>	Directive 2001/20/EC <sup>1</sup>	Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use
<b>Klinische ontwikkeling</b>	Eudralex Volume 10	EudraLex - Volume 10 - Clinical trials guidelines
<b>Klinische ontwikkeling</b>	Directive 2005/28/EC	Commission Directive 2005/28/EC of 8 April 2005 laying down principles and detailed guidelines for good clinical practice as regards investigational medicinal products for human use, as well as the requirements for authorisation of the manufacturing or importation of such products
<b>Klinische ontwikkeling</b>	Directive 95/46/EEC	Directive 95/46/EC of the European Parliament and of the Council of 24 October 1995 on the protection of individuals with regard to the processing of personal data and on the free movement of such data
<b>Klinische ontwikkeling</b>	Regulation (EC) No 1901/2006	Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and amending Regulation (EEC) No 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004
<b>Klinische ontwikkeling</b>	Regulation (EC) No 1902/2006	Regulation (EC) No 1902/2006 of the European Parliament and of the Council of 20 December 2006 amending Regulation 1901/2006 on medicinal products for paediatric use
<b>Klinische ontwikkeling; Marktregistratie</b>	Directive 2001/18/EC	Directive 2001/18/EC of the European Parliament and of the Council of 12 March 2001 on the deliberate release into the environment of genetically modified organisms and repealing Council Directive 90/220/EEC
<b>Klinische ontwikkeling; Marktregistratie</b>	Directive 2009/14/EC	Directive 2009/41/EC of the European Parliament and of the Council of 6 May 2009 on the contained use of genetically modified micro-organisms (Recast)
<b>Marktregistratie</b>	Regulation (EC) No 1394/2007	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
<b>Marktregistratie</b>	Regulation (EC) No 726/2004	Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency
<b>Marktregistratie</b>	Directive 2001/83/EC	Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use
<b>Marktregistratie</b>	Directive 2009/120/EC	Commission Directive 2009/120/EC of 14 September 2009 amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use as regards advanced therapy medicinal products



Fase	Wetgeving	Volledige beschrijving
<b>Marktregistratie</b>		Proposal for a REGULATION OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL laying down Union procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human use and establishing rules governing the European Medicines Agency, amending Regulation (EC) No 1394/2007 and Regulation (EU) No 536/2014 and repealing Regulation (EC) No 726/2004, Regulation (EC) No 141/2000 and Regulation (EC) No 1901/2006
<b>Marktregistratie</b>		Proposal for a DIRECTIVE OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL on the Union code relating to medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/83/EC and Directive 2009/35/EC
<b>Marktregistratie</b>	Regulation (EU) 2017/745	Regulation (EU) 2017/745 of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on medical devices, amending Directive 2001/83/EC, Regulation (EC) No 178/2002 and Regulation (EC) No 1223/2009 and repealing Council Directives 90/385/EEC and 93/42/EEC
<b>Marktregistratie</b>	Regulation (EC) No 141/2000	Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products
<b>Farmaco-vigilantie</b>	Regulation (EU) No 1235/2010	Regulation (EU) No 1235/2010 of the European Parliament and of the Council of 15 December 2010 amending, as regards pharmacovigilance of medicinal products for human use, Regulation (EC) No 726/2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency, and Regulation (EC) No 1394/2007 on advanced therapy medicinal products
<b>Farmaco-vigilantie</b>	Directive 2010/84/EU	Directive 2010/84/EU of the European Parliament and of the Council of 15 December 2010 amending, as regards pharmacovigilance, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use
<b>Farmaco-vigilantie</b>	Regulation (EU) 1027/2012	Regulation (EU) No 1027/2012 of the European Parliament and of the Council of 25 October 2012 amending Regulation (EC) No 726/2004 as regards pharmacovigilance

<sup>1</sup> Directive 2001/20/EC is inmiddels ingetrokken, zoals genoemd in Regulation (EU) No 536/2014. GLP, Good Laboratory Practices;

*Tabel 9: Overzicht EU-regelgeving rond marktregistratie, geordend langs de geneesmiddellevenscyclus van ATMP's. Update en uitbreiding van een bestaand overzicht opgesteld door dr. Pauline Meij, Karin Hoogendoorn en Stefan van Dijk (LUMC).*

Fase	Regelgeving	Titel	Type ATMP
<b>Verkrijgen startmateriaal</b>	EMA/CAT/600280/2010 Rev.1	Reflection paper on classification of advanced therapy medicinal products	-
<b>Verkrijgen startmateriaal</b>	EMA/410/01 rev.3	Note for guidance on minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via human and veterinary medicinal products	-
<b>Verkrijgen startmateriaal</b>	EMA/CAT/571134/2009	Reflection paper on stem cell-based medicinal products	-
<b>Verkrijgen startmateriaal; Bewerking; Klinische productie</b>	CHMP/BWP/2458/03	Guideline on Development and manufacture of lentiviral vectors	GTMP
<b>Verkrijgen startmateriaal</b>	Ph. Eur. 5.14	Ph.Eur. monograph 5.14 Gene transfer medicinal products for human use (01/2010:51400)	GTMP



Fase	Regelgeving	Titel	Type ATMP
Verkrijgen startmateriaal; Bewerking; Klinische productie; Preklinische ontwikkeling; Klinische ontwikkeling	EMA/CHMP/410869/2006	Guideline on Human cell-based medicinal products	sCTMP, TEP
Verkrijgen startmateriaal; Bewerking; Klinische productie; Preklinische ontwikkeling; Klinische ontwikkeling	EMA/CHMP/CPWP/ 83508/2009	Guideline on xenogeneic cell-based medicinal products	sCTMP, TEP
Verkrijgen startmateriaal	EMA/CAT/CPWP/568181/2009	Reflection paper on in-vitro cultured chondrocyte containing products for cartilage repair of the knee	sCTMP, TEP
Verkrijgen startmateriaal; Bewerking; Klinische productie; Preklinische ontwikkeling	EMA/CHMP/BWP/706271/2010	Guideline on plasma-derived medicinal products	sCTMP, TEP
Verkrijgen startmateriaal; Bewerking;	Ph. Eur. 2.7.29	Ph.Eur. monograph on Nucleated Cell Count and Viability (2.7.29.)	sCTMP, TEP
Bewerking; Klinische productie; Preklinische ontwikkeling; Klinische ontwikkeling	EMA/CAT/852602/2018	Guideline on quality, non-clinical and clinical requirements for investigational advanced therapy medicinal products in clinical trials - draft	-
Bewerking	EMA/CHMP/CVMP/QWP /850374/2015	Guideline on the sterilisation of the medicinal product, active substance, excipient and primary container	-
Bewerking; Klinische productie; Preklinische ontwikkeling	EMA/CAT/486831/2008/corr	Guideline on the minimum quality and non-clinical data for certification of advanced therapy medicinal products	-
Bewerking; Klinische productie; Preklinische ontwikkeling	EMA/CAT/418458/2008/rev.	Procedural advice on the certification of quality and nonclinical data for small and medium sized enterprises developing advanced therapy medicinal products	-
Bewerking; Klinische	EMA/CHMP/QWP/805880/2012 Rev. 2	Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use	-



Fase	Regelgeving	Titel	Type ATMP
productie; Klinische ontwikkeling			
Bewerking; Klinische productie; Preklinische ontwikkeling; Klinische ontwikkeling	EMA/CAT/80183/2014	Guideline on the quality, non-clinical and clinical aspects of gene therapy medicinal products	GTMP
Bewerking; Klinische productie; Preklinische ontwikkeling; Klinische ontwikkeling	EMA/CAT/GTWP/671639/2008 Rev. 1 - Corr	Guideline on quality, non-clinical and clinical aspects of medicinal products containing genetically modified cells	GTMP
Bewerking; Klinische productie; Klinische ontwikkeling	EMA/CHMP/GTWP/587488 /2007 Rev.1	Reflection paper on quality, non-clinical and clinical issues related to the development of recombinant adeno associated viral vectors	GTMP
Bewerking	EMA/CAT/GTWP/44236/2009	Reflection paper on design modifications of gene therapy medicinal products during development	GTMP
Bewerking	EMA/CHMP/ICH/82260/2006 Corr.*	ICH guideline Q3C (R8) on impurities: guideline for residual solvents - Step 5	-
Bewerking	CPMP/ICH/139/95	ICH Q5B Analysis of the expression construct in cell lines used for production of r-DNA derived protein products	sCTMP, TEP
Bewerking	CPMP/ICH/294/95	ICH Q5D Derivation and characterisation of cell substrates used for production of biotechnological/biological products	sCTMP, TEP
Bewerking	CPMP/ICH/365/96	ICH Q6B Specifications: Test procedures and acceptance criteria for biotechnological/biological products	sCTMP, TEP
Bewerking; Klinische productie;	CPMP/ICH/295/95	ICH Q5A Viral safety evaluation of biotechnology products derived from cell lines of human or animal origin	-
Bewerking; Klinische productie;	CPMP/ICH/5721/03	ICH Topic Q5E Comparability of biotechnological/biological products	-
Bewerking; Klinische productie;	EMA/CAT/499821/2019	Questions and answers Comparability considerations for Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP)	-
Bewerking; Klinische productie;	CPMP/ICH/138/95	ICH Q5C Stability testing of biotechnological/biological products	-
Bewerking; Klinische productie;	CPMP/ICH/4106/00	ICH Q7 Good manufacturing practice for active pharmaceutical ingredients	-



Fase	Regelgeving	Titel	Type ATMP
Bewerking; Klinische productie;	CHMP/ICH/167068/04	ICH Q8 (R2) Pharmaceutical development	-
Bewerking; Klinische productie;	EMA/CHMP/ICH/24235/2006	ICH Q9 Quality risk management	-
Bewerking; Klinische productie;	EMA/CHMP/ICH/214732/2007	ICH Q10 Pharmaceutical quality system	-
Klinische productie	EMA/CHMP/BWP/187338 /2014	Guideline on process validation for the manufacture of biotechnology-derived active substances and data to be provided in the regulatory submission	-
Klinische productie	EMA/22314/02	Position Paper on Re-establishment of working seeds and working cell banks using TSE compliant materials	-
Klinische productie	EMA/CHMP/BWP/353632 /2010	CHMP/CAT position statement on Creutzfeldt-Jakob disease and advanced therapy medicinal products	-
Klinische productie	3AB11a	Tests on Samples of Biological Origin	-
Klinische productie; Marktregistratie		Ph.Eur. monograph on human haematopoietic stem cells (Cellulae stirpes haematopoieticae humanae) Version 7.2	-
Klinische productie; Marktregistratie	Ph.Eur: (2.7.23)	Ph.Eur. monograph on Method of analysis (2.7.23.) Numeration of CD34/CD45+ cells in haematopoietic products. Version 7.2	-
Klinische productie; Marktregistratie	Ph.Eur: (2.7.28)	Ph.Eur. monograph on Method of analysis (2.7.28.) Colony-forming cell assay for human haematopoietic progenitor cells. Version 7.2	-
Klinische productie; Marktregistratie	Ph.Eur: (2.6.21)	Ph.Eur. monograph on Nucleic Acid Amplification Techniques (2.6.21.)	-
Klinische productie; Marktregistratie	Ph.Eur: (2.7.24)	Ph.Eur. monograph on Flow Cytometry (2.7.24.)	-
Klinische productie; Marktregistratie	Ph.Eur: (2.6.27)	Ph.Eur: (2.6.27) Microbiological control of cellular products	-
Klinische productie; Marktregistratie	Ph.Eur: (2.6.1.)	Ph.Eur: (2.6.1.) Sterility	-
Klinische productie; Marktregistratie	Ph.Eur: (5.1.6)	Ph.Eur: (5.1.6) Alternative methods for control of microbiological quality	-
Klinische productie; Marktregistratie	Ph.Eur: (2.6.7)	Ph.Eur. monograph Mycoplasmas (2.6.7.)	-
Klinische productie; Marktregistratie	Ph.Eur: (2.6.14)	Ph.Eur. monograph on Bacterial endotoxins (2.6.14.)	-
Klinische productie; Marktregistratie	Ph.Eur: (5.2.12)	General chapter 5.2.12 Raw materials for the production of cell-based and gene therapy medicinal products	-



Fase	Regelgeving	Titel	Type ATMP
Klinische productie	CPMP/ICH/381/95	ICH Q2 (R1) Validation of analytical procedures: text and methodology	-
Klinische productie	EMA/CHMP/BWP/457920/2012 rev.1	Guideline on the use of bovine serum in the manufacture of human biological medicinal products	GTMP
Klinische productie	EMA/CHMP/BWP/814397/2011	Guideline on the use of porcine trypsin used in the manufacture of human biological medicinal products	GTMP
Klinische productie	EMA/CHMP/BWP/532517/2008	Guideline on development, production, characterisation and specification for monoclonal antibodies and related products	sCTMP, TEP
Preklinische ontwikkeling	EMA/CHMP/SWP/28367/07 Rev. 1	Guideline on strategies to identify and mitigate risks for first-in-human and early clinical trials with investigational medicinal products	-
Preklinische ontwikkeling	EMA/273974/2005	Guideline on non-clinical testing for inadvertent germline transmission of gene transfer vectors	GTMP
Preklinische ontwikkeling	EMA/CHMP/GTWP/125459/2006	Guideline on the non-clinical studies required before first clinical use of gene therapy medicinal products	GTMP
Preklinische ontwikkeling	EMA/CHMP/SWP/2145/00 Rev.1, Corr. 1	Guideline on non-clinical local tolerance testing of medicinal products	GTMP
Preklinische ontwikkeling	EMA/CHMP/ICH/318372/2021	ICH S12 Guideline on nonclinical biodistribution considerations for gene therapy products - Step 5	GTMP
Preklinische ontwikkeling	EMA/CHMP/ICH/449035/2009	ICH Considerations General Principles to Address Virus and Vector Shedding	GTMP
Preklinische ontwikkeling	EMA/CHMP/BWP/271475/2006 rev.1	Guideline on potency testing of cell-based immunotherapy medicinal products for the treatment of cancer	sCTMP, TEP
Preklinische ontwikkeling	CPMP/BWP/328/99	Development pharmaceuticals for biotechnological and biological products (Annex to note for guidance on development pharmaceuticals)	sCTMP, TEP
Preklinische ontwikkeling	CHMP/ICH/731268/1998	ICH guideline S6 (R1) – preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals Step 5	sCTMP, TEP
Klinische ontwikkeling	EMA/149995/2008 rev.1	Guideline on safety and efficacy follow-up and risk management of advanced therapy medicinal products	-
Klinische ontwikkeling	CHMP/EWP/83561/2005	Guideline on clinical trials in small populations	-
Klinische ontwikkeling	CPMP/SWP/1042/99 Rev 1 Corr	Guideline on repeated dose toxicity	-
Klinische ontwikkeling	C(2019) 7140 final	EC GUIDELINES on Good Clinical Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products	-
Klinische ontwikkeling	EMA/502388/2020	Guideline on registry-based studies - draft	-
Klinische ontwikkeling	CPMP/ICH/375/95	ICH E1 The extent of population exposure to assess clinical safety	-
Klinische ontwikkeling	CPMP/ICH/137/95	ICH E3 Structure and content of clinical study reports	-
Klinische ontwikkeling	CPMP/ICH/378/95	ICH E4 Dose response information to support drug registration	-
Klinische ontwikkeling	CPMP/ICH/135/95	ICH E6 (R1) Good clinical practice	-



Fase	Regelgeving	Titel	Type ATMP
Klinische ontwikkeling	CPMP/ICH/379/95	ICH E7 Geriatrics	-
Klinische ontwikkeling	CPMP/ICH/291/95	ICH E8 General considerations for clinical trials	-
Klinische ontwikkeling	CPMP/ICH/2711/99	ICH E11 Clinical investigation of medicinal products in the paediatric population	-
Klinische ontwikkeling	EMA/CHMP/GTWP/60436/2007	Guideline on follow-up of patients administered with gene therapy medicinal products	GTMP
Klinische ontwikkeling	EMA/CAT/190186/2012	Reflection paper on management of clinical risks deriving from insertional mutagenesis	GTMP
Klinische ontwikkeling		Good Practice on the assessment of GMO-related aspects in the context of clinical trials with human cells genetically modified	GTMP
Klinische ontwikkeling		Good Practice on the assessment of GMO related aspects in the context of clinical trials with AAV clinical vectors	GTMP
Klinische ontwikkeling	EMA/CHMP/ICH/607698/2008	ICH Considerations Oncolytic Viruses	GTMP
Klinische ontwikkeling	CHMP/ICH/469991/2006	ICH Considerations General Principles to Address the Risk of Inadvertent Germline Integration of Gene Therapy Vectors	GTMP
Klinische ontwikkeling	CPMP/ICH/539/00	ICH S7A Safety pharmacology studies for human pharmaceuticals - Step 5	sCTMP, TEP
Klinische ontwikkeling	EMA/CAT/573420/2009	Reflection paper on clinical aspects related to tissue engineered products	sCTMP, TEP
Marktregistratie	EMA/CAT/CPWP/686637/2011	Guideline on the risk-based approach according to annex I, part IV of Directive 2001/83/EC applied to Advanced therapy medicinal products	-
Marktregistratie	EMA/CHMP/SWP/4447/00 corr 2	Guideline on the environmental risk assessment of medicinal products for human use	-
Marktregistratie	EMA/CHMP/BWP/473191/2006 - Corr	Guideline on environmental risk assessments for medicinal products containing, or consisting of, genetically modified organisms (GMOs)	GTMP
Marktregistratie	EMA/CHMP/GTWP/125491/2006	Guideline on scientific requirements for the environmental risk assessment of gene-therapy medicinal products	GTMP
Marktregistratie	EMA/CHMP/QWP/396951/2006	Guideline on excipients in the dossier for application for marketing authorisation of a medicinal product	GTMP
Marktregistratie	EMA/CAT/CHMP/158266/2021	Guideline on core SmPC, Labelling and Package Leaflet for advanced therapy medicinal products (ATMPs) containing genetically modified cells.	GTMP
Marktregistratie		WHO considerations on Regulatory Convergence of Cell and Gene Therapy Products	-
Marktregistratie		WHO approach towards the development of a global regulatory framework for cell and gene therapy products	-

GMOs, Genetically modified organisms (GGO's); ICH, International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; Ph.Eur., Europese Pharmacopee; WHO, World Health Organisation.

### 3.2.2. Vergoeding

Vergoeding en beoordeling van geneesmiddelen wordt gereguleerd en georganiseerd op nationaal niveau. In Nederland zijn hiervoor enkele wetten en beleidsdocumenten van kracht, zie Tabel 11. Daarnaast zijn enkele richtlijnen van toepassing, zie Tabel 12.

In Tabel 10 zijn twee Europese documenten opgenomen. Richtlijn 89/105/EEC heeft als doel het bevorderen van onder andere transparantie en informatieverstrekking over de prijsstelling en vergoeding van geneesmiddelen. De Europese *health technology assessment* (HTA) wetgeving (2021/2282) beoogt bij te dragen aan de beschikbaarheid van innovatieve geneesmiddelen voor patiënten in de EU. Onderdeel hiervan is dat de klinische beoordeling in de HTA van ATMP's vanaf 1 januari 2025, op Europees niveau plaats moet gaan vinden. In het coalitieakkoord van 2017 is opgenomen dat het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS) herzien wordt. Echter, de toenmalige minister van VWS heeft in de lente van 2023 deze herziening (opnieuw) uitgesteld en overgeheveld naar de volgende kabinetsperiode. Herziening van het GVS is hiermee voorlopig van de baan. Als laatste is het goed te noemen dat het ZIN op dit moment de Richtlijn uitvoeren economische evaluaties herzielt. Een nieuwe richtlijn wordt in de loop van 2024 verwacht.

*Tabel 10: Overzicht EU-wetgeving met betrekking tot de vergoeding van ATMP's.*

Fase	Wetgeving	Volledige beschrijving
Vergoeding	Council Directive 89/105/EEC	Council Directive 89/105/EEC of 21 December 1988 relating to the transparency of measures regulating the prices of medicinal products for human use and their inclusion in the scope of national health insurance systems
Vergoeding	Regulation (EU) 2021/2282	Regulation (EU) 2021/2282 of the European Parliament and of the Council of 15 December 2021 on health technology assessment and amending Directive 2011/24/EU

*Tabel 11: Overzicht Nederlandse wet- en regelgeving met betrekking tot de vergoeding van ATMP's.*

Fase	Titel	Type ATMP
Vergoeding	Beleidsregel prestaties en tarieven medisch-specialistische zorg	-
Vergoeding	Besluit Zorgverzekering	-
Vergoeding	Regeling medisch-specialistische zorg	-
Vergoeding	Regeling Zorgverzekering	-
Vergoeding	Wet geneesmiddelenprijzen	-
Vergoeding	Wet marktordening gezondheidszorg	-
Vergoeding	Zorgverzekeringwet	-

*Tabel 12: Overzicht Nederlandse richtlijnen en beleidsdocumenten met betrekking tot de vergoeding van ATMP's*

Fase	Titel	Type ATMP
Vergoeding	ZIN – Beoordeling stand van wetenschap en praktijk 2023	-
Vergoeding	ZIN – Richtlijn voor het uitvoeren van economische evaluaties in de gezondheidszorg	-
Vergoeding	ZIN – Beoordelingsprocedure specialistische geneesmiddelen	-
Vergoeding	ZIN – Richtlijn voor het uitvoeren van economische evaluaties in de gezondheidszorg (verdiepingsmodules)	-
Vergoeding	ZIN – Ziekteelast in de praktijk: De theorie en praktijk van het berekenen van ziekteelast bij pakketbeoordelingen	-

### 3.3. Markttoegangsroutes

#### 3.3.1. Marktregistratie

##### *Regulatorisch kader*

Volgens de Europese Verordening (EC) Nr 1394/2007 en Richtlijn 2001/83/EG worden ATMP's geclassificeerd als biologische geneesmiddelen voor humaan gebruik.<sup>1,8</sup> Sinds het in werking treden van de 'ATMP Verordening' (Verordening (EC) Nr 1394/2007) op 30 december 2008, vallen ATMP's onder het regulatorische kader voor geneesmiddelen.<sup>1,8</sup> Daarom is een handelsvergunning voor ATMP's verplicht voordat deze op de markt mogen komen. Gezien de complexiteit van ATMP's verloopt marktregistratie via de centrale Europese procedure bij de EMA. De handelsvergunning is daarmee geldig in alle EU-lidstaten, IJsland, Noorwegen en Liechtenstein.<sup>1,8</sup>

##### *Procedure en beoordeling*

De beoordeling ten aanzien van marktregistratie betreft voor ATMP's, net als voor andere geneesmiddelen, de baten-risicobalans (*benefit-risk balance*) aangaande de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid van het geneesmiddel. Een positieve baten-risicobalans is de grondslag om marktregistratie te verkrijgen. Daarbij zijn verschillende comités betrokken, waarin de nationale agentschappen (*national competent authorities*) van de EU-lidstaten zijn vertegenwoordigd. Voor Nederland is dat het CBG, waar afgevaardigden namens Nederland bijdragen aan de marktregistratieprocedures.

De marktregistratieprocedure voor ATMP's houdt in dat de Committee for Advanced Therapies (CAT) van de EMA, waarin experts op het gebied van ATMP's deelnemen, een voorlopig advies opstelt over de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid van de ATMP.<sup>1</sup> Daarnaast valt het beoordelen van de farmacovigilantie onder het toezicht van de *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC).<sup>14</sup> De PRAC stelt dan ook een advies op over de farmacovigilantie en risicobeperkende maatregelen voor de ATMP.<sup>14</sup>

Dit CAT- en PRAC-advies wordt uitgebracht aan de *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP): het EMA-comité dat uiteindelijk de wetenschappelijke beoordeling en het advies namens de EMA uitbrengt aan de Europese Commissie omtrent het verlenen van een handelsvergunning.<sup>14</sup> De Europese Commissie heeft vervolgens het mandaat om op basis van de EMA-beoordeling de ATMP al dan niet een handelsvergunning te verlenen.<sup>14</sup>

In het geval van een ATMP die bedoeld is voor de behandeling van een zogenaamde weesziekte (zeldzame aandoening), is het op aanvraag van de sponsor een optie om een weesgeneesmiddelstatus (*orphan designation*) toebedeeld te krijgen, waarover de *Committee for Orphan Medicinal Products* (COMP) de Europese Commissie adviseert.<sup>15</sup> Bovendien is de *Paediatric Committee* (PDCO) verantwoordelijk voor het goedkeuren van een *paediatric investigation plan* (PIP).<sup>14,16</sup>



### *Ondersteuning en advies*

Om de marktregistratieprocedure te versnellen, kan een *accelerated assessment* worden toegekend. Daarnaast is het mogelijk voor sponsors om *scientific advice* (wetenschappelijk advies) of *protocol assistance* aan te vragen bij de EMA ten aanzien van de geneesmiddelontwikkeling. Voor academische en kleine private (*small and medium-sized enterprises*, SME's) ATMP-ontwikkelaars heeft de EMA ook speciale ondersteuningsmogelijkheden voor de ATMP-ontwikkeling en marktregistratie (o.a. een *certification procedure* voor SME's, lagere kosten voor advies voor weesgeneesmiddelen).<sup>17</sup> Momenteel loopt er bovendien een EMA-pilot waar een aantal academische ATMP-ontwikkelaars extra ondersteuning kunnen krijgen bij het ontwikkelen van ATMP's volgens de regulatoire vereisten.<sup>18</sup>

Tot slot kan PRIME (*Priority Medicines*) status worden verkregen, waarmee eerder en vaker wetenschappelijk advies kan plaatsvinden, met als doel de ontwikkeling van veelbelovende therapieën te ondersteunen. PRIME is expliciet opgezet om de mogelijkheid te vergroten op *accelerated assessment* en een voorwaardelijke handelsvergunning.<sup>19</sup>

### *ATMP-classificatie*

De CAT is ook verantwoordelijk voor de classificatie van ATMP's en wetenschappelijk advies rond de ontwikkeling en beoordeling van ATMP's.<sup>20</sup> De gratis classificatieprocedure kan worden aangevraagd door een sponsor (ontwikkelaar) en is bedoeld om in een vroege ontwikkelingsfase duidelijkheid te bieden voor producten waarbij er twijfel is omtrent de classificatie; namelijk, of het geneesmiddel inderdaad een ATMP is, en in dat geval, welk type (GTMP, sCTMP, TEP, cATMP). Dit geldt met name voor producten die mogelijk vallen onder Richtlijn 2004/23/EC of Richtlijn 2002/98/EC, die op basis van menselijk bloed, weefsels of cellen ontwikkeld zijn, maar die grofweg niet substantieel gemanipuleerd zijn en voor homologoog gebruik zijn bedoeld (voor dezelfde functie in de donor en ontvanger van het materiaal).<sup>21</sup> Deze twijfel omtrent de classificatie geldt ook voor producten die (ook) onder Verordening (EU) 2017/745<sup>22</sup> vallen – bij mogelijke cATMP's. Dit onderscheid tussen ATMP's en niet-ATMP's is van belang omdat ATMP's aan bepaalde andere eisen moeten voldoen dan niet-ATMP's. Het verschil is bijvoorbeeld terug te zien in de eisen voor de follow-up tijd van patiënten die behandeld zijn, na marktregistratie. Het is bovendien beschreven dat het mogelijk is dat het product waarvoor uiteindelijk marktregistratie wordt aangevraagd anders geclassificeerd wordt dan bij de classificatieprocedure.

### *Typen handelsvergunningen*

Net als voor andere geneesmiddelen zijn er verschillende soorten handelsvergunningen mogelijk voor ATMP's, met name afhankelijk van de robuustheid van de ingediende klinische data. Voor alle handelsvergunningen is het een vereiste dat de baten-risicobalans op basis van de beschikbare data als positief wordt beoordeeld om een handelsvergunning te kunnen verkrijgen.

Er zijn drie typen handelsvergunningen mogelijk:

- Reguliere handelsvergunning (*standard* [of: '*full*'] *marketing authorisation*)<sup>23</sup>
- Voorwaardelijke handelsvergunning (*conditional marketing authorisation*)<sup>24,25</sup>

- Handelsvergunning onder uitzonderlijke omstandigheden (*authorisation under exceptional circumstances*)<sup>26</sup>

De voorwaardelijke handelsvergunning en de handelsvergunning onder uitzonderlijke omstandigheden bieden de mogelijkheid voor een snellere marktregistratie, op basis van minder robuuste data.

### *Nederland – Uitzonderingsroutes*

Als uitzondering op een behandeling in de klinische praktijk met een geregistreerde ATMP, bestaan er in Nederland uitzonderingsroutes. Hierdoor kan een patiënt toch behandeld worden met een niet-geregistreerde ATMP en zonder deelname aan een klinische studie.

Voor ATMP's bestaat de *hospital exemption* (ziekenhuisuitzondering), waarmee een ATMP zonder marktregistratie aan patiënten toegediend kan worden. De grondslag voor de hospital exemption ligt in de ATMP Verordening (1394/2007).<sup>1</sup> Voor Nederland is dit nader gespecificeerd in de Geneesmiddelenwet artikel 40.3.d.<sup>27</sup> De Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) moet toestemming geven voor het gebruik van de ATMP onder de hospital exemption: het moet gaan om "[een ATMP] bereid volgens een recept voor een op bestelling gemaakt geneesmiddel dat voor een bepaalde patiënt op niet-routinematige basis volgens specifieke kwaliteitsnormen en binnen dezelfde lidstaat in een ziekenhuis wordt gebruikt onder de exclusieve professionele verantwoordelijkheid van een arts."<sup>27</sup> Bovendien zijn er specifieke voorwaarden die de IGJ beoordeelt bij de aanvraag van een hospital exemption met betrekking tot onder andere geregistreerde alternatieven, de unmet medical need en het aantal patiënten.

Daarnaast zijn er de *compassionate use* (CU) en *named patient basis* (NPB) routes om de ATMP in de klinische praktijk te gebruiken. CU loopt in Nederland via het CBG en is bedoeld voor 'schrijnende gevallen' van een vastgesteld aantal patiënten voor wie geen geregistreerde alternatieven beschikbaar zijn.<sup>28,29</sup> Gebruik van een geneesmiddel via NPB (ook wel 'artsenverklaring') moet goedgekeurd worden door de IGJ en is op individuele basis.<sup>27</sup> Deze routes zijn echter niet specifiek voor ATMP's. Meer informatie over deze routes is beschikbaar op de website van EMA.<sup>28</sup>

### **3.3.2. Vergoeding**

#### *Vergoeding van zorg en geneesmiddelen in Nederland*

Verantwoordelijkheid en mandaat van beoordeling en vergoeding van zorg ligt binnen de EU tot nog toe bij de verschillende lidstaten, op nationaal niveau. In Nederland is het recht op zorg geregeld in de Zorgverzekeringswet (Zvw) en de maximumprijzen in de Wet geneesmiddelenprijzen (Wgp). Zorgverzekeraars hebben een zorgplicht en voeren de Zvw uit voor hun verzekerden. De verzekerden (iedereen die in Nederland woont of werkt) heeft recht op zorg uit het basispakket. De inhoud van het basispakket is wettelijk bepaald, maar er is een open instroom. Dit betekent dat er geen gedetailleerde lijst met behandelingen is, maar een lijst met criteria waar de zorg aan moet voldoen. Zorg wordt dus vergoed wanneer er aangenomen kan worden dat het werkzaam en veilig is en voldoet aan de Stand van Wetenschap en Praktijk (SWP). Beoordeling van SWP kan worden

gedaan door het ZIN, zorgverzekeraars, of zorgaanbieders.<sup>30</sup> Vergoeding van zorg die voldoet aan SWP wordt georganiseerd door zorgverzekeraars.

### *Het open systeem*

Zorg kan snel beschikbaar komen via open instroom zolang zorgpartijen (de beroepsgroepen, patiëntenorganisaties en zorgverzekeraars) het erover eens zijn dat de zorg voldoet aan de SWP. Het grootste deel van de nieuwe geneesmiddelen komt via open instroom in het basispakket terecht. Intramurale geneesmiddelen worden door de zorgverzekeraars getoetst op SWP. Binnen Nederland worden de belangen van de zorgverzekeraars o.a. behartigd door Zorgverzekeraars Nederland (ZN).<sup>31</sup> Bij onduidelijkheid over of de zorg vergoed zou moeten worden, kan het ZIN de zorg in het open systeem beoordelen. Dit wordt ook wel 'duiden' genoemd.

Vergoeding van intramurale geneesmiddelen wordt praktisch geregeld via Diagnose-Behandel-Combinaties (DBC's), tegenwoordig DBC Op weg naar Transparantie (DOT). Deze gestandaardiseerde zorgactiviteitscodes omvatten het geheel aan zorgactiviteiten in combinatie met een indicatie. Geneesmiddelkosten kunnen ook onderdeel zijn van een DBC. In sommige gevallen zijn geneesmiddelen niet opgenomen in een DBC, maar kunnen wel vergoed worden. Vaak gaat dit om (zeer) dure geneesmiddelen, waarbij de kosten verbonden aan een DBC niet toereikend zijn. Het gaat hier dan over zogenaamde add-on-geneesmiddelen. De Nederlandse Zorgautoriteit (NZA) besluit of een add-on-regel voor een geneesmiddel wordt vastgesteld.

Een specialistische commissie die adviseert bij het duiden van SWP van nieuwe geneesmiddelen is bijvoorbeeld de CieBAG. De CieBAG is een commissie opgericht door de ZN. Deze commissie bestaat uit medisch adviseurs en adviserende apothekers van verschillende verzekeraars. Zij zijn onder andere verantwoordelijk voor de beoordeling van SWP bij add-on-geneesmiddelen.<sup>31</sup> Andere specialistische commissies zijn bijvoorbeeld de Nederlandse Vereniging voor Hematologie commissie Dure Geneesmiddelen (NVvH-CieDGM), de Commissie Beoordeling Oncologische Middelen (CieBOM) en de Commissie Off-label-indicatiestelling Oncologische Middelen (CieOOM). Afhankelijk van de indicatie zijn deze commissies van ATMP's wel of niet van toepassing.

### *Het gesloten systeem*

De minister van VWS kan geneesmiddelen tijdelijk uit het basispakket van de zorgverzekering houden. Deze middelen worden in het gesloten deel van het systeem geplaatst. Het gesloten deel van het systeem geldt voor extramurale geneesmiddelen en voor sommige intramurale specialistische dure geneesmiddelen. Deze intramurale geneesmiddelen zijn die, die door de minister in de pakketsluit voor dure geneesmiddelen worden geplaatst. Het ZIN adviseert welke geneesmiddelen in de sluis te plaatsen aan de hand van de Horizon scan.<sup>32</sup> Sluisplaatsing gebeurt als:

- Een geneesmiddel een landelijke budget-impact heeft van meer dan € 20 miljoen per jaar bij één of meer nieuwe indicaties. Het medicijn komt dan voor elke nieuwe indicatie in de sluis.
- De kosten voor gebruik van het geneesmiddel per patiënt per jaar hoger zijn dan € 50.000 én de totale landelijke budget-impact oploopt tot € 10 miljoen of meer.<sup>32</sup>

Het ZIN toetst geneesmiddelen die in de sluis zijn geplaatst op wettelijke criteria van SWP, de zogenaamde health technology assessment (HTA). Deze HTA resulteert in een pakketadvies aan de minister van VWS over het wel, niet of onder voorwaarden vergoeden van een geneesmiddel.

Een beoordeling door het ZIN begint nadat een geneesmiddel is toegelaten tot de Europese of Nederlandse markt én wanneer de handelsvergunninghouder een compleet dossier bij het ZIN heeft ingediend. Toetsing vindt plaats aan de hand van vier pakketcriteria:

- Noodzakelijkheid: zijn de gevolgen van de ziekte zo groot dat medicijnen nodig zijn?
- Effectiviteit: hoe goed werkt het medicijn ten opzichte van de medicijnen die al vergoed worden in Nederland?
- Kosteneffectiviteit: is de prijs van het medicijn redelijk voor wat het de patiënt en de samenleving oplevert?
- Uitvoerbaarheid: is opname in het basispakket uit te voeren in de praktijk? <sup>32</sup>

Het ZIN kan hierbij geadviseerd worden door twee commissies, te weten de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) en de Adviescommissie Pakket (ACP). De WAR geeft wetenschappelijk advies over pakketbeheer en kwaliteit. Deze commissie bestaat uit onder andere artsen, onderzoekers, wetenschappers en beleidsadviseurs. De ACP vertegenwoordigt de maatschappelijke afweging en toetst haar adviezen aan de hand van vier pakketcriteria (effectiviteit, kosteneffectiviteit, noodzakelijkheid en uitvoerbaarheid). Maar ook neemt de ACP belangen mee van patiënten die door de nieuwe behandeling behandeld kunnen worden, alsmede het belang van andere patiënten en de premiebetalers. In de ACP hebben artsen, gezondheidseconomen, ethici en andere experts zitting.

Nadat de minister van VWS het advies van het ZIN heeft ontvangen, kunnen prijsonderhandelingen met de fabrikant plaatsvinden. Deze onderhandelingen vinden plaats achter gesloten deuren en worden uitgevoerd door het bureau financiële arrangementen, onderdeel van VWS. De minister van VWS beslist uiteindelijk of het geneesmiddel wel of niet uit het basispakket vergoed zal worden.

#### *Vergoeding bij hospital exemption en andere uitzonderingsroutes*

ATMP's zonder Europese handelsvergunning, kunnen via de hospital exemption verstrekt worden aan patiënten (zie ook *hoofdstuk 3.3.1. Marktregistratie*). Bij de invulling van hospital exemption in Nederland wordt niet nader ingegaan op vergoeding van ATMP's. Het is echter mogelijk om een add-on aan te vragen voor ATMP's die via de hospital exemption bij de patiënt komen, waardoor deze kosten niet ten laste van het ziekenhuisbudget vallen. <sup>33,34</sup>

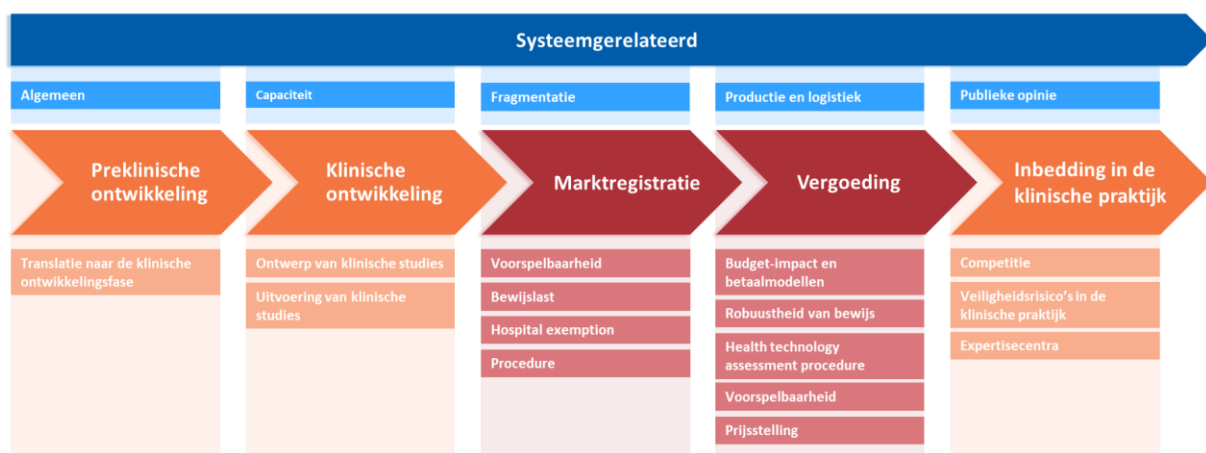
Het is door omstandigheden (e.g., kleine patiëntenpopulatie) niet altijd mogelijk om tot een duiding van SWP te komen. Om patiënten toch toegang te geven tot deze geneesmiddelen, eventueel voorafgaand aan duiding van SWP, is het mogelijk om gebruik te maken van andere uitzonderlijke of voorwaardelijke vergoedingstrajecten. Deze trajecten zijn onderhevig aan verandering.

Voorwaardelijke toelating (VT) is zorg die nog niet bewezen effectief is, maar toch vergoed kan worden uit het basispakket van de Zvw. Hierbij geldt dat tijdens de periode van VT er gegevens verzameld moeten worden rond effectiviteit en kosteneffectiviteit van de zorg. Er wordt hiervoor een convenant opgesteld over de (minimale) uitkomstmaten van het onderzoek, alsook over voorlichting aan patiënten en criteria voor het starten, stoppen en afbouwen van een behandeling. Na afloop van de VT duidt het ZIN de SWP.<sup>35</sup>

Enkele initiatieven met betrekking tot alternatieve toelatings- of vergoedingsafspraken zijn het *Drug Access Protocol* (DAP), het *Orphan Drug Access Protocol* (ODAP) en het *Drug Rediscovery Protocol* (DRUP). In een eerste fase vallen deze geneesmiddelen nog niet onder de basisverzekering en worden ze kosteloos door de fabrikant geleverd of deels door de zorgverzekeraar vergoed (bijvoorbeeld wanneer de patiënten goed op de behandeling reageren). Wanneer de geneesmiddelen als effectief worden beschouwd, kunnen deze opgenomen worden in het basispakket.<sup>36,37</sup>

## 4. KNELPUNTANALYSE

In dit hoofdstuk worden de knelpunten en oplossingsrichtingen per fase van de geneesmiddellevenscyclus besproken die zijn geïdentificeerd uit de grijze en wetenschappelijke literatuur, de multistakeholderworkshop en de interviews zoals beschreven in *hoofdstuk 2.2 Fase 2: Knelpuntanalyse*. Elke fase is onderverdeeld in verschillende thema's. Knelpunten en oplossingsrichtingen die voor de gehele geneesmiddellevenscyclus zijn geobserveerd en dus faseoverstijgend zijn, worden beschouwd als systeemgerelateerd. Desondanks kunnen deze knelpunten en oplossingsrichtingen per fase verschillend tot uiting komen. Een overzicht van alle thema's is weergegeven in Figuur 5. Thema's – en daarbinnen knelpunten en bijbehorende oplossingsrichtingen – zijn georganiseerd van meest tot minst gerapporteerd.



Figuur 5: Overzicht thema's gerapporteerde knelpunten en oplossingsrichtingen per fase in geneesmiddellevenscyclus

### 4.1. Systeemgerelateerd

Systeemgerelateerde knelpunten zijn onderverdeeld in de thema's (i) capaciteit, (ii) fragmentatie, (iii) productieproces en logistiek en (iv) publieke opinie.

#### Capaciteit

Gebrek aan capaciteit en ervaring bij ontwikkelaars is gesignaleerd in verschillende domeinen, zoals regulatoire capaciteit, productie, translatie en vergoeding. Een gebrek aan regulatoire kennis en ervaring is daarbij het vaakst vermeld als knelpunt. Enerzijds betreft dit de kennis en ervaring bij beoordelende organisaties, die initieel weinig ervaring hadden met het beoordelen van deze nieuwe complexe geneesmiddelen. Dit zou marktregistratie- en vergoedingsbesluiten hebben bemoeilijkt. Anderzijds wordt een gebrek aan regulatoire kennis en ervaring bij (academische) ontwikkelaars besproken. Door hen wordt het navigeren van het proces van markttoegang als complex beschouwd. Bovendien is gerapporteerd dat wet- en regelgeving achter leek te lopen op de meest recente wetenschappelijke ontwikkelingen – een zogenoemde *regulatory lag* – waardoor de complexiteit van het navigeren van het proces van markttoegang vergroot werd. Voor academische ontwikkelaars uit zich dit bijvoorbeeld in het zich vaker toeleggen op het genereren van medisch-

wetenschappelijke data dan van data die mogelijk relevanter zijn en benodigd zijn voor marktregistratie en vergoeding, zoals data om kosteneffectiviteit te kunnen aantonen.

Door de EMA zijn initiatieven gestart om ontwikkelaars te ondersteunen en te informeren, bijvoorbeeld specifiek gericht op academische ontwikkelaars en SME's. Deze initiatieven zijn nader beschreven in *hoofdstuk 3.3.1 Marktregistratie*. Als oplossingsrichting voor het gebrek aan regulatoire kennis en ervaring is bovendien genoemd dat de ervaring die tijdens deze initiatieven van de EMA opgedaan wordt, ook met andere stakeholders binnen het veld gedeeld zou kunnen worden. Ook wordt genoemd dat het opstellen en toepassen van een *Target Product Profile (TPP)* met name minder ervaren ontwikkelaars kan helpen bij het ontwikkelen. Door vooruit te denken over wat nodig is kunnen – tijdig – stappen gezet worden in de geneesmiddelontwikkeling. Dit zou al in de preklinische ontwikkelingsfase moeten gebeuren. Bovendien kan een dergelijk uitgedacht plan de aantrekkelijkheid voor samenwerking met of overname door industriële partners vergroten, waardoor verschillende vormen van capaciteit vergroot worden.

De noodzaak voor meer kennisuitwisseling is ook genoemd. Het delen van kennis en ervaring betreft zowel het delen tussen ontwikkelaars onderling als met beoordelende organisaties, en wordt belangrijk gevonden om de ontwikkeling van ATMP's te stimuleren en te vergemakkelijken. Kennisdeling kan bijvoorbeeld plaatsvinden door middel van samenwerking tussen ontwikkelaars of door middel van het gezamenlijk ontwikkelen van internationale ziekteregisters. Bovendien wordt voor gen- en (stam)celtherapie benoemd dat een nationaal, overkoepelend regieorgaan van waarde zou zijn binnen de regeneratieve geneeskunde om samenwerking, kennisdeling en onderzoek te coördineren. FAST wordt genoemd als een mogelijk dergelijk regieorgaan dat zich ook buiten het ATMP-veld strekt.

Een gebrek aan onderzoekscapaciteit, goed getraind personeel bij ontwikkelaars en continuïteit van voldoende financiering zijn ook knelpunten die gerapporteerd zijn voor de hele geneesmiddellevenscyclus van ATMP's. Financiering voor het opzetten en verbeteren van onderzoeks- en productiefaciliteiten in Nederland voor ATMP's wordt bijvoorbeeld als ontoereikend ervaren, met name voor preklinisch onderzoek. Verder wordt een tekort voor preklinische financiering onder andere verklaard door onzekerheid voor financierende instanties over het rendement van de investering. De ontwikkeling van ATMP's is kostbaar en complex, en bovendien worden ATMP's momenteel vooral voor (zeer) zeldzame aandoeningen ontwikkeld, waardoor niet zeker is of financiering van de preklinische fase zich vertaalt in winst in de toekomst. Voor publieke ontwikkelaars blijkt ook financiering vanuit subsidies of andere geldstromen beperkt, in het bijzonder na de klinische ontwikkelingsfase. Daardoor wordt het proces richting marktregistratie en vergoeding voor publieke ontwikkelaars financieel moeilijk, zo niet onhaalbaar geacht. Hieraan ten grondslag liggen de hoge kosten voor het ontwikkelen van een ATMP, met vaak schaars en kostbaar startmateriaal, maar ook de hoge kosten van marktregistratieprocedures. Daarnaast is er voor ontwikkelaars een tekort aan technisch en wetenschappelijk gekwalificeerd personeel voor de productie, ontwikkeling en klinische doorontwikkeling van ATMP's en is het moeilijk bestaand personeel te behouden. Door het tekort aan gekwalificeerd personeel ontstaat er bovendien druk op bestaand personeel, zoals *Qualified Persons (QP's)* die extra taken krijgen. Tevens worden

bijvoorbeeld *Technology Transfer Offices* (TTO's) geconfronteerd met hoogtechnologische geneesmiddelen waar ze weinig tot niets vanaf weten.

Een extra complicerende, vaak gerapporteerde factor is de snelheid waarmee het ATMP-veld zich ontwikkelt, met continu nieuwe inzichten en (wetenschappelijke) doorbraken. Door deze snelle ontwikkelingen in zowel bijvoorbeeld pathogenese, milieurisico's, afvalverwerking, productcontaminaties en productie is veel capaciteit vereist om voortschrijdende inzichten bij te benen en, indien gepast, te implementeren. Voor de preklinische ontwikkelingsfase creëert dat bijvoorbeeld knelpunten ten aanzien van het kiezen van geschikte materialen en onderzoeksmethoden. Ook is beschreven dat tijdens productontwikkeling vereisten en procedures voor markttoegang worden aangepast. Mede daarom wordt het proces van – en de beoordelingen voor – markttoegang voor ATMP's door ontwikkelaars als onvoorspelbaar ervaren. Door ontwikkelaars worden extra of betere duiding van bestaande richtlijnen hierbij wel als oplossingsrichting genoemd, specifiek is duidelijkheid rondom dataveren genoemd en hoe deze beoordeeld worden.

### **Fragmentatie**

Het Nederlandse ATMP-veld wordt vaak als 'gefragmenteerd' omschreven, enerzijds vanwege de heterogene groep stakeholders die actief is binnen het veld en de hoge mate van specialisatie van hun uiteenlopende kennis. Anderzijds wordt fragmentatie beschreven in het grote aantal autoriteiten dat betrokken is in verschillende fasen van ontwikkeling, ieder met eigen wet- en regelgeving. Ook in het thema professionele verantwoordelijkheid zijn knelpunten ervaren. Dit laatste resulteert dan ook in een veel genoemd pleidooi voor harmonisatie in wet- en regelgeving.

Er zijn veel verschillende autoriteiten betrokken bij de geneesmiddellevenscyclus van ATMP's met elk een andere rol en verantwoordelijkheid. Naast de vele verschillende autoriteiten binnen Nederland zijn er ook verschillen in autoriteiten en hun verantwoordelijkheden tussen Europese lidstaten. Zo zijn in sommige Europese lidstaten verschillende verantwoordelijkheden bij dezelfde autoriteit belegd of delen autoriteiten een kantoor. Bovendien hebben vergoedingsautoriteiten niet in elke lidstaat hetzelfde mandaat. Welke autoriteit waarvoor verantwoordelijk is of welk adviesorgaan betrokken is, is niet altijd duidelijk en dit compliceert de route naar markttoegang. Hoewel veel van de autoriteiten die actief zijn in het ATMP-veld ook over andere geneesmiddelen gaan, zijn er bij ATMP's andere autoriteiten, commissies en adviesorganen betrokken (zoals het Bureau GGO en de CAT), wat als een specifiek knelpunt wordt gezien voor het navigeren van de route naar markttoegang.

Mede in lijn met de diversiteit aan autoriteiten wordt ook de veelheid aan wet- en regelgeving die voor ATMP's van toepassing is genoemd als knelpunt. De verschillende eisen waaraan voldaan moet worden en welke organisatie daarvoor het aanspreekpunt is, is niet altijd duidelijk. Zo zijn het Loket Gentherapie en het RIVM Bureau Genetisch Gemodificeerde Organismen (Bureau GGO) verantwoordelijk voor het verlenen van de GGO-vergunning voor gentherapieën, is de IGJ verantwoordelijk voor het toekennen van de hospital exemption en het monitoren van de *Good Manufacturing Practices* (GMP) en farmacovigilantie en is het bureau TRIP verantwoordelijk voor de



biovigilantie. Bovendien worden verschillen in vereisten, benodigde bewijslast en procedures tussen verschillende autoriteiten gezien als knelpunt en als kostenverhogend en tijdrovend.

Een veelvuldig genoemde oplossingsrichting is het stimuleren van harmonisatie in het ATMP-veld. Een voorbeeld is het afstemmen van beleidsmaatregelen voor de verschillende fasen van de geneesmiddellevenscyclus en tussen het nationale en EU-niveau. Als voorbeeld van een dergelijke afstemming worden de gemeenschappelijke klinische beoordelingen (*Joint Clinical Assessments*) genoemd die voor specifieke geneesmiddelen uitgevoerd worden door nationale vergoedingsautoriteiten in de EU.<sup>38</sup>

### **Productieproces en logistiek**

Voor het productieproces van ATMP's en de logistieke consequenties die daarbij komen kijken, worden verschillende knelpunten gerapporteerd gedurende de gehele geneesmiddellevenscyclus. Deze betreffen voornamelijk knelpunten rondom (i) kwaliteitscontrole, (ii) transport en (iii) houdbaarheid.

De complexiteit van het productieproces van ATMP's is voor de verschillende fasen van de geneesmiddellevenscyclus benoemd en omvat knelpunten met betrekking tot de kwaliteitscontrole van het productieproces en van het eindproduct. Naast het valideren van elke stap in het gehele productieproces, moet aangetoond worden dat het eindproduct voldoet aan de gestelde kwaliteitseisen en dat het product ten minste blijft voldoen aan die kwaliteitseisen gedurende de ontwikkeling en dat het niet verandert ('comparabiliteit'). Beschreven knelpunten betreffen de complexiteit van het definiëren van specificaties van *quality attributes* (kwaliteitsaspecten) en vrijgiftecriteria die acceptabel zijn voor beoordelende organisaties, terwijl eisen voor de kwaliteitscontrole verschillend zijn voor de verschillende fasen van de ontwikkeling. En hoewel het belangrijk is, wordt het als knelpunt beschouwd om *quality attributes* al tijdens de ontwikkeling in kaart te brengen. De reden is de beperkte kennis en ervaring, alsook de beperkte beschikbaarheid van materiaal. Bovendien is het bijvoorbeeld niet mogelijk om ATMP's te steriliseren zonder deze onbruikbaar te maken. De steriliteit van het eindproduct moet daarom gewaarborgd worden door aseptisch te werken en het productieproces te monitoren. Daarnaast is er voor bepaalde ATMP's, met name bij autologe producten, maar een beperkte hoeveelheid (start)materiaal beschikbaar om dergelijke kwaliteitscontroles op uit te voeren en draagt variabiliteit in het startmateriaal bij aan de complexiteit van het definiëren van testspecificaties en vrijgiftecriteria. Bovendien is de beperkte houdbaarheid (*shelf life*) van met name verse cel-gebaseerde ATMP's een knelpunt voor het uitvoeren van kwaliteitscontrole voorafgaand aan de behandeling. Bij verse ATMP's (zonder cryopreservatie) kunnen bepaalde steriliteitstesten bijvoorbeeld na de (voorlopige) vrijgifte plaatsvinden, volgens de GMP-richtlijn voor ATMP's.

Net als bij andere geneesmiddelen kunnen ook voor ATMP's kleine veranderingen in het productieproces grote gevolgen hebben op de zogenoemde comparabiliteit van het eindproduct en daarmee mogelijk de klinische effecten: de werkzaamheid en veiligheid. Daarom is het belangrijk om variatie in het productieproces te minimaliseren, wat als een knelpunt wordt ervaren in een innovatief veld met snelle ontwikkelingen van methoden voor productie en kwaliteitscontrole

rondom apparatuur, kwaliteitstesten, groeifactoren of andere innovaties die tijdens het proces van geneesmiddelontwikkeling mogelijkheden bieden om de productkwaliteit of de efficiëntie van het productieproces te verhogen. Daarnaast zien ontwikkelaars problemen bij het waarborgen van een consistente *supply line* van de benodigde materialen. En hoewel het in principe relevant is om productieprocessen zo vroeg mogelijk tijdens de ontwikkeling te optimaliseren, blijkt in de praktijk dat veranderingen in een latere ontwikkelingsfase niet per definitie kunnen worden voorkomen. Zo blijkt het in de praktijk een knelpunt om te realiseren dat de quality attributes van de ATMP die gebruikt wordt in klinische studies vergelijkbaar zijn met die van het product dat gebruikt is in de eerdere ((pre)klinische) ontwikkelingsfasen. Daarnaast kan opschaling van de productie bijvoorbeeld veranderingen in het eindproduct en de (mate van) kwaliteit introduceren. Dat beperkt mogelijk de comparabiliteit van het eindproduct. Dergelijke knelpunten treden, in vergelijking met andere geneesmiddelen, vaker bij ATMP's op vanwege de relatief langdurende ontwikkelingstrajecten.

Voor toepassing in de klinische praktijk moeten ATMP's geproduceerd worden volgens ATMP-specifieke GMP-richtlijnen. Om een ATMP 'onder GMP' te produceren, dient een GMP-gekwalficeerde productiefaciliteit aanwezig te zijn om de kwaliteit van de complexe ATMP's én het proces te waarborgen. Met name voor publieke ontwikkelaars lijkt de transitie naar een GMP-conform productieproces een knelpunt. Naast ruimte en apparatuur is goed geschoold technisch personeel hiervoor essentieel, maar dat is niet vanzelfsprekend beschikbaar. Deze ontwikkelaars en SME's zouden er baat bij kunnen hebben om al tijdens de vroege ontwikkelingsfasen in contact te komen met een GMP-achtige omgeving, waardoor ze ervaring opdoen met GMP en er in een later stadium mogelijk minder aanpassingen in het productieproces nodig zijn. Daarnaast is geopperd om een Europees netwerk van GMP-faciliteiten op te richten waarin kennis en expertise uitgewisseld kunnen worden, om zo deze geneesmiddelen aantrekkelijker te maken voor overname door private ontwikkelaars. In Nederland is DARE-NL een recent voorbeeld van een kennisnetwerk dat onder andere gericht is op harmonisatie en uitwisselen van kennis omtrent GMP.

Naarmate de productontwikkeling vordert, bijvoorbeeld voor het uitvoeren van een klinische studie en bij marktregistratie, dient er voldoende productie mogelijk te zijn van een ATMP die voldoet aan de nodige kwaliteitseisen. Vanwege het patiëntspecifieke karakter van ATMP's wordt een lage productiecapaciteit vaak genoemd als knelpunt, met name rond bijvoorbeeld *ex vivo*-manipulatie van autologe cel-gebaseerde therapieën. Hiervoor wordt onderscheid gemaakt tussen ATMP's afkomstig van kleine ontwikkelaars, zoals (academische) ziekenhuizen en SME's, versus industriële ontwikkelaars. Voor kleine ontwikkelaars wordt het als een extra knelpunt beschouwd om de productie voldoende op te schalen vanwege beperkte ervaring met opschaling en de extra investering in de benodigde infrastructuur (ruimte, apparatuur, personeel). Hierbij gaat het om het opschalen van de productie van een ATMP (*scaling up*), en de mogelijkheid om meerdere ATMP's te kunnen produceren (*scaling out*). Enerzijds wordt genoemd dat het centraliseren van productie tot in een beperkt aantal centra schaalvoordeel kan creëren. In principe zou dit namelijk tot een efficiëntere productie kunnen leiden, omdat ook de kennis gecentraliseerd wordt. Anderzijds wordt genoemd dat gedecentraliseerde, *bedside-* of *point-of-care*-productie een oplossingsrichting is om de productiecapaciteit te verhogen. Bovendien zou de productie van ATMP's kunnen plaatsvinden middels gesloten en geautomatiseerde productiesystemen, hoewel dat weer gevolgen heeft voor de

flexibiliteit van het productieproces en validatie kostbaar is. Verder worden ATMP's op basis van allogene cellen als oplossingsrichting gezien, om mogelijk *off the shelf*-productie te realiseren, in tegenstelling tot autologe cellen. Met name vanwege de beschikbaarheid van startmateriaal en het kunnen behandelen van meer dan één patiënt per batch worden er daarom mogelijkheden gezien voor opschaling.

Daarnaast wordt transport vermeld als een knelpunt in het productieproces omdat ATMP's vaak instabiele geneesmiddelen zijn en ze dus onder specifieke condities getransporteerd moeten worden. Dit geldt met name voor ATMP's met een korte houdbaarheid die niet ingevroren (gecryopreserveerd) worden. Daarom wordt decentrale, bedside- of point-of-care-productie genoemd als oplossingsrichting: het produceren van ATMP's zo dicht mogelijk bij de patiënt. Dit reduceert de noodzaak voor transport en daarmee de kans op veranderingen in het product door transportcondities, de kans dat de houdbaarheid overschreden wordt en de zogenoemde *vein-to-vein*-tijd: de tijd tussen afname van patiëntmateriaal en behandeling. Een andere genoemde oplossingsrichting is het uitbesteden van productie en transport, maar dit leidt vaak tot hogere productiekosten.

Een ander gerapporteerd knelpunt gerelateerd aan transport is de wet- en regelgeving die het vaak lastig maakt om ATMP's over landsgrenzen te transporteren, bijvoorbeeld de GGO-wetgeving. Daarentegen wordt voor Nederland Schiphol genoemd als uitkomst voor snel en efficiënt transport van ATMP-materiaal wanneer productie van de geregistreerde ATMP's in het buitenland plaatsvindt.

### **Publieke opinie**

De publieke opinie over ATMP's wordt genoemd als potentieel knelpunt dat een invloed op de geneesmiddellevenscyclus kan hebben – met name op de uiteindelijke inbedding in de klinische praktijk. Vragen rondom bijvoorbeeld de wenselijkheid en ethische kwesties van het uiteindelijk gebruik spelen echter al eerder op. Voor genterapie wordt expliciet onderscheid gemaakt tussen modificatie van *somatische* versus *kiembaancellen*. Kiembaanmodificatie is wereldwijd verboden. Het bredere thema genetische modificatie raakt in het publieke debat vooral aan de 'maakbaarheid van de mens' en de ethische overwegingen die daaruit voortvloeien. Deze discussie valt buiten de scope van dit rapport. Echter, een breed gedragen acceptatie is nodig alvorens maatschappijbrede implementatie kan plaatsvinden. Hierbij wordt Jesse Gelsinger – de eerste patiënt die in 1999 als deelnemer aan een genterapiestudie overleed aan de gevolgen van een ernstige immuunreactie en waarna de ontwikkeling van genterapie lange tijd grotendeels stillag – meerdere malen aangehaald als voorbeeld van de invloed van de publieke opinie.

Hier tegenover staat de observatie dat de verwachtingen rondom ATMP's hooggespannen zijn, omdat de gezondheidswinst op individueel en maatschappelijk niveau mogelijk aanzienlijk zal zijn. Deze verwachtingen vormen de basis van vrijwel elk document over ATMP's, maar er wordt ook gesuggereerd dat deze verwachtingen wellicht irreëel hoog zijn.

De publieke opinie wordt daarnaast gevormd door de hoge kosten die gemoeid zijn met ATMP's. Dit werpt de vraag op of de toegang tot ATMP's eerlijk geregeld is (*equity*), zowel in klinische studies als

in de klinische praktijk, met verschillen in toegang tussen landen. In eerdere rapporten werd gesignaleerd dat er een toename van *medisch toerisme* wordt verwacht: patiënten die naar het buitenland afreizen omdat daar de behandeling met een ATMP wel beschikbaar is. Bovendien werd er gesignaleerd dat er in tegenstelling tot behandelingen met geregistreerde ATMP's, ook mogelijk behandelingen met onbewezen – en ongeregistreerde – ATMP's buiten de context van klinische studies zouden plaatsvinden. Om het vertrouwen in autoriteiten en ATMP's te vergroten, is gesuggereerd dat publiek toegankelijke registers opgezet kunnen worden, waarmee patiënten en andere geïnteresseerden inzicht kunnen krijgen in de verzamelde resultaten van klinische studies.

## 4.2. Preklinische ontwikkeling

Voor de preklinische ontwikkelingsfase zijn knelpunten en oplossingsrichtingen voor de translatie naar de klinische ontwikkelingsfase geïdentificeerd, zowel in de literatuur als in de multistakeholderworkshop.

### Translatie naar de klinische ontwikkelingsfase

De translatie van de preklinische naar de klinische ontwikkelingsfase blijkt een belangrijk knelpunt voor ATMP's, meer dan voor andere geneesmiddelen. Veel genoemde aspecten zijn de inzet van preklinische modellen en het vertalen van de preklinische observaties naar effecten in mensen.

Beschikbare diermodellen voor het initieel testen van veiligheid en werkzaamheid van ATMP's worden als suboptimaal of niet passend omschreven. Dit is onder meer vanwege grote soortspecifieke verschillen tussen mensen en dieren in moleculaire en celbiologische processen. Bij genterapieën betreft dit met name de genetische verschillen tussen mensen en dieren. En het testen van voornamelijk somatische celtherapieën en weefselmanipulatieproducten heeft in diermodellen een beperkt translationeel vermogen, omdat bijvoorbeeld het testen van autoloog dierlijk startmateriaal in een diermodel weinig zegt over effecten van humaan startmateriaal in mensen. Ook het onderzoeken van humaan materiaal in een diermodel heeft beperkte translationele waarde en wordt dan ook vaak niet gedaan. Dit, omdat bijvoorbeeld vaker en ernstiger immuunreacties en *graft-versus-host disease* kan plaatsvinden vanwege de soortspecifieke verschillen, of omdat de gekozen diermodellen waarin deze reacties niet optreden weinig zeggen over de klinische veiligheid. Bovendien kunnen niet alle voorziene effecten voor mensen worden waargenomen in diermodellen en is bij genterapieën het weefseltropisme van vectoren in een diermodel mogelijk anders dan in de mens. Daarnaast is het bijvoorbeeld lastig om passende biomarkers te ontwikkelen op basis van diermodellen. Vanwege deze knelpunten zijn diermodellen maar beperkt voorspelbaar voor de te verwachten klinische veiligheid en werkzaamheid van ATMP's, waar in Europese regelgeving voor ATMP's dan ook rekening mee wordt gehouden. Desalniettemin, ten gevolge hiervan is beschreven dat andere preklinische modellen nodig zijn om veiligheid te onderzoeken, met een betere voorspelbaarheid van klinische effecten in de mens.

Het vervolgens opzetten en uitvoeren van preklinische studies naar farmacokinetiek, *proof-of-concept*, dosis-responsrelatie, *potency* en toxiciteit is ook als knelpunt beschreven. Voor bijvoorbeeld het onderzoeken van absorptie, distributie, metabolisme en excretie (ADME)

(farmacokinetiek) lijken conventionele testen niet altijd toepasbaar of relevant voor ATMP's. Het meer uitgebreid onderzoeken van bijvoorbeeld biodistributie, celviabiliteit, persistentie, *off-target*-effecten, toxiciteit, klaring en het vrijkomen van GGO's of afgeleiden in de omgeving (*shedding*) wordt daarentegen als meer relevant gezien voor ATMP's vanwege het werkingsmechanisme en de bestanddelen – cellen hebben immers andere eigenschappen dan (biologische) geneesmiddelen zoals small molecules. Er zijn daarmee andere testmethoden nodig dan de conventionele testen voor (biologische) geneesmiddelen. Beperkte expertise over welke test wanneer passend is, in de context van de grote heterogeniteit aan ATMP's in een innovatief veld, heeft geleid tot de vraag naar enerzijds specifieke en als ook flexibele richtlijnen.

Hoewel er veel onderzoek plaatsvindt op het gebied van nieuwe diermodellen en alternatieven ervoor, zoals het 3V-initiatief (vermindering, vervanging en verfijning van proefdieronderzoek) lijkt de daadwerkelijke toepassing in preklinisch geneesmiddelonderzoek nog erg beperkt. Voor ATMP's is beschreven dat de keuze van een dergelijk model gerechtvaardigd en gevalideerd dient te zijn. Zo zijn in sommige situaties immuundeficiëntie diermodellen nodig, bijvoorbeeld in geval van allogene producten en biodistributie-onderzoek. Echter, het ontwikkelen van gevalideerde preklinische modellen, zowel *in vitro* als *in vivo*, met een grotere voorspellende waarde voor humane autologe celtherapieën, is essentieel voor de translatie naar de klinische ontwikkelingsfase. Bovendien wordt aangeraden om eindpunten te gebruiken met een aangetoonde dosis-responsrelatie.

### **4.3. Klinische ontwikkeling**

Voor de klinische ontwikkelingsfase zijn knelpunten en oplossingsrichtingen geassocieerd met de thema's (i) ontwerp en (ii) uitvoering van klinische studies. Zowel in de literatuur als in de multistakeholderworkshop werd het ontwerpen van klinische studies het meest frequent gerapporteerd.

#### **Ontwerp van klinische studies**

Voor dit thema zijn de meeste knelpunten beschreven ten aanzien van het definiëren van relevante eindpunten, waarvoor overwegingen per indicatiegebied en doel van de klinische studie een rol spelen. Dit knelpunt wordt ook genoemd voor andere geneesmiddelen dan ATMP's, maar wordt ook in de ontwikkeling van ATMP's zeer relevant geacht. Zo zijn discrepanties geobserveerd tussen het bewijs dat nodig is om marktregistratie- versus vergoedingsbeslissingen op te baseren/te nemen. Een belangrijk voorbeeld is het verzamelen van data over kwaliteit van leven die verlangd worden om vergoedingsbeslissingen op te baseren/te nemen. Daarnaast wordt het gebruik van surrogaateindpunten en *real-world data* (RWD) door verschillende beoordelende organisaties niet in gelijke mate geaccepteerd, terwijl het voor ontwikkelaars uitdagend is gevalideerde relevante eindpunten te identificeren en incorporeren, met name voor zeldzame aandoeningen. De daaruit voortvloeiende onzekerheid bij ontwikkelaars draagt bij aan de onzekerheid over het regulatoire besluitvormingsproces en over de benodigde robuustheid van onderliggende data. Meer kennis over werkingsmechanismen zou kunnen helpen om relevante en gevalideerde eindpunten te identificeren. Daarnaast wordt benadrukt aandacht te besteden aan het bestuderen van mogelijke *on-target*-effecten omdat deze impactvol maar beperkt voorspelbaar kunnen zijn. Binnen de

oncologie worden dit bijvoorbeeld ‘*on-target off-tumour*’ effecten genoemd. In het algemeen wordt benadrukt dat het doel en de plaats van de studie in de ontwikkelstrategie van een ATMP duidelijk gedefinieerd moeten worden, waar nodig door externe expertise te betrekken, zodat daaruit logischerwijs de keuze van eindpunten kan voortvloeien.

Veel ATMP’s zijn of worden ontwikkeld voor (zeer) zeldzame aandoeningen, waardoor patiëntenpopulaties klein zijn en het uitvoeren van één of meerdere grote gerandomiseerde klinische studies (*randomised controlled trials* (RCT’s)) vaak niet mogelijk is. Bovendien wordt in sommige gevallen op basis van de reeds beschikbare data een dermate groot klinisch effect van behandeling met een ATMP verwacht zodat het onethisch is om een vergelijkende studie uit te voeren; er is dan geen *clinical equipoise*. Daarom wordt herhaaldelijk de inzet van alternatieve, *adaptieve* ontwerpen voor klinische studies genoemd. Er wordt echter ook benadrukt dat dergelijke alternatieve ontwerpen voldoende gerechtvaardigd en onderbouwd dienen te worden, wat voor nieuwe knelpunten kan zorgen. Daarnaast wordt beschreven dat dergelijke ontwerpen gevolgen kunnen hebben voor besluitvorming later in de geneesmiddellevenscyclus, bijvoorbeeld dat ze extra onzekerheid kunnen introduceren bij de beoordeling van de relatieve effectiviteit en de kosteneffectiviteit en van post-hoc subgroepanalyses door vergoedingsautoriteiten.

Het identificeren en definiëren van patiëntenpopulaties is ook beschreven als knelpunt, waarbij onderscheid gemaakt wordt tussen het moeilijk identificeren van zeer zeldzame aandoeningen en het (her)definiëren van een subpopulatie binnen een grotere patiëntenpopulatie. Beide knelpunten leiden tot moeilijkheden in het rekruteren van voldoende patiënten, waarmee succesvolle uitvoering van de klinische studies wordt bemoeilijkt. Bovendien wordt gerapporteerd dat kleine studiepopulaties leiden tot statistische knelpunten en dat zij een negatief effect hebben op de robuustheid van het klinische bewijs.

Bij het ontwerpen van klinische studies wordt de keuze en interpretatie van de vergelijkende behandeling ook als knelpunt beschreven, omdat ATMP’s vaak een kans op behandeling bieden voor tot dusver slecht of niet behandelbare aandoeningen. Hierdoor blijkt een duidelijke en breedgedragen definitie van de standaardbehandeling vaak niet beschikbaar. Daarbij is blinding moeilijk of onmogelijk omdat de behandelprocedure met een ATMP erg kan verschillen van de behandelprocedure met de standaardbehandeling.

Er wordt gesuggereerd dat het kan helpen om de aandoening zelf beter in kaart te brengen door middel van zogenoemde *natural history*-studies, met name bij *single-arm* trials voor ATMP’s. Hierdoor kunnen de resultaten van klinische studies beter in context geplaatst worden. Daarnaast wordt benadrukt dat het belangrijk is om tijdig na te denken over eventuele klinische studies die na marktregistratie- en vergoedingsbeslissingen nog moeten worden uitgevoerd. In het algemeen wordt aangeraden om tijdig advies in te winnen bij de beoordelende organisaties ten aanzien van alle voorgaande aspecten, om hun acceptatie van gemaakte keuzes ten aanzien van het ontwerp van klinische studies en daarmee de kans op een positief besluit te vergroten.

### **Uitvoering van klinische studies**

In de uitvoering van klinische studie worden de kosten het vaakst als knelpunt genoemd, met name voor kleine en publieke ontwikkelaars. Deze ontwikkelaars ervaren een gebrek aan financiering van klinisch onderzoek, wat de ontwikkeling bemoeilijkt. Daarbij is beschreven dat om aan bewijsvereisten van beoordelende organisaties te voldoen, vaak nog laat in de ontwikkeling en na marktregistratie en vergoeding, aanvullende activiteiten of aanvullend onderzoek moeten worden uitgevoerd, met bijbehorende kosten. Beschreven is dat dit onder andere een gevolg is van het onvoldoende vooruitdenken over het verzamelen van data die nodig zijn voor onder andere marktregistratie- en vergoedingsbeslissingen.

Er wordt een toename in het gebruik van register-gebaseerde studies geobserveerd. Dit wordt enerzijds als kans gezien omdat dit de onzekerheid in het klinische bewijs ten aanzien van kleine patiëntenpopulaties en langetermijneffecten zou kunnen verlagen. Anderzijds wordt het opzetten en onderhouden van registers kostbaar bevonden en het risico van een beperkte datakwaliteit als een belangrijk knelpunt beschreven. Patiënten geven aan graag meer transparantie te zien in uitkomsten van register-gebaseerde studies en de uitkomsten van klinische studies in het algemeen.

Voordat een klinische studie met ATMP's in Nederland uitgevoerd mag worden, is beoordeling en goedkeuring door de CCMO vereist. Ontwikkelaars rapporteren knelpunten die ontstaan door beperkte duidelijkheid over het samenstellen van de gevraagd documentatie, waaronder het *Investigational Medicinal Product Dossier* (IMPD). Bovendien wordt onduidelijkheid over de beoordelingsprocedure ervaren, die wordt gezien als een *case-by-case*-beoordeling. Dit beperkt voor ontwikkelaars de voorspelbaarheid van het beoordelingsproces en de vereisten. Daarnaast wordt het proces van vergunningverlening en de daarvoor benodigde bewijslast voor het uitvoeren van klinisch onderzoek beschreven als knelpunt, bijvoorbeeld vanwege de Wet veiligheid en kwaliteit lichaamsmateriaal (Wvkl) erkenning voor celtherapieën en weefselmanipulatieproducten, en de GGO-vergunning voor gentherapieën. Ook is niet altijd duidelijk welke vergunning van toepassing is en wat de reikwijdte van de GGO-wetgeving is, mede als gevolg van (ervaren) verschillen in interpretatie en organisatie tussen EU-lidstaten. Deze verschillen dragen verder bij aan het ontstaan van de knelpunten, kosten en benodigde tijdsinvestering bij de uitvoering van klinische studies in meerdere landen.

## **4.4. Marktregistratie**

De knelpunten en oplossingsrichtingen in de marktregistratiefase zijn gegroepeerd in de thema's (i) voorspelbaarheid, (ii) bewijslast, (iii) hospital exemption en (iv) procedure. Ook in de multistakeholderworkshop werd voor deze fase voornamelijk over de voorspelbaarheid, benodigde bewijslast en hospital exemption genoemd, waarmee bevestigd werd dat deze knelpunthema's uit de literatuur nog steeds relevant zijn voor het Nederlandse ATMP-veld.

### **Voorspelbaarheid**

Voor (en door) ontwikkelaars wordt vaak een gebrek aan voorspelbaarheid van de interpretatie en weging van data en de uitkomsten van marktregistratiebeoordelingen als knelpunt genoemd, met

als belangrijke oorzaak de vele wetenschappelijke ontwikkelingen in het veld. Het daarbij meest genoemde knelpunt is een gebrek aan voorspelbaarheid van de classificatie van producten als ATMP in het algemeen en het type ATMP in het bijzonder. Hoewel de CAT ontwikkelaars aanraadt vroeg in de productontwikkeling de ATMP-classificatieprocedure te doorlopen, geven ontwikkelaars aan dat deze procedure onvoldoende duidelijkheid biedt of het product ten tijde van indiening ter marktregistratie nog steeds als ATMP wordt geclassificeerd. Deze onzekerheid zou de ontwikkeling en marktregistratie van ATMP's bemoeilijken. In *hoofdstuk 4.7.1 Knelpunten en oplossingsrichtingen per type ATMP* worden de knelpunten met betrekking tot classificatie per type ATMP besproken.

Daarnaast is een gebrek aan voorspelbaarheid beschreven voor de marktregistratiebeoordeling, die ervaren wordt als een *case-by-case*-beoordeling waardoor het lastig is om in te schatten welke bewijslast en overwegingen doorslaggevend zijn voor de beslissing. Hierbij worden specifiek de overwegingen ten aanzien van de beoordeling van unmet medical need en het moment van verlening van een voorwaardelijke handelsvergunning genoemd. Hoewel enerzijds al veranderingen in de geaccepteerde en benodigde bewijslast zijn geobserveerd, bijvoorbeeld ten aanzien van relevante eindpunten en de opzet van en het type (pre)klinische studies, wordt anderzijds gevraagd om extra duiding en zekerheid, bijvoorbeeld in de vorm van richtlijnen of wet- en regelgeving. Bestaande richtlijnen en wet- en regelgeving worden namelijk ervaren als niet altijd (meer) passend vanwege de snelle wetenschappelijke en technische ontwikkelingen omtrent ATMP's – een zogenaamde *regulatory lag*. Ook wordt door ontwikkelaars gesuggereerd dat ATMP's überhaupt onvoldoende in de beoordelingskaders voor de baten-risicobalans passen, waardoor de therapeutische waarde van ATMP's onvoldoende erkend wordt. In het kader van marktregistratie is er vanuit de EMA gerapporteerd dat het beoordelen van de baten-risicobalans van ATMP's uitdagend kan zijn ten gevolge van de complexiteit en de vaak hoge mate van patiëntspecifiteit van ATMP's. Zowel ontwikkelaars als beoordelende organisaties geven aan dat het spanningsveld tussen snelle ontwikkelingen en complexiteit van de ATMP's enerzijds en de behoefte aan standaardisatie en richtlijnen anderzijds de ontwikkeling en beoordeling van ATMP's kan bemoeilijken.

### **Bewijslast**

Ontwikkelaars rapporteren dat zij knelpunten gerelateerd aan de bewijslast voor marktregistratiebeslissingen ervaren wanneer autoriteiten oordelen dat de bewijslast beperkt is, bijvoorbeeld vanwege *immature* data (veelal te beperkte data om een *time-to-event* uitkomstmaat zoals totale overleving te berekenen), alternatieve en/of niet-gecontroleerde studieopzetten, studies met korte *follow-up*, ontbrekende of niet-gevalideerde kwaliteit-van-leven-data en kleine studiepopulaties. Kleine of publieke ontwikkelaars ervaren daarnaast knelpunten doordat geneesmiddelontwikkeling en/of dataverzameling onvoldoende toereikend blijken op het moment van wetenschappelijk advies of de aanvraag voor marktregistratie. Hiervoor moeten dan alsnog extra data worden verzameld en/of extra studies worden uitgevoerd om aanvullend bewijs te verzamelen. Dit kost tijd en geld.

De gevraagde bewijslast voor marktregistratie wordt vooral door publieke ontwikkelaars als hoog ervaren, met als vaak genoemd gevolg dat zij (eerst) uitwijken naar hospital exemption, omdat daar minder vereisten zijn wat betreft de klinische data dan bij centrale marktregistratie via de EMA, en



het proces minder veelomvattend is. Om dit en eerdergenoemde knelpunten te voorkomen wordt benoemd dat wetenschappelijk advies bij het CBG of de EMA aangevraagd kan worden, idealiter vroeg in de productontwikkeling. Deze interactie tussen ontwikkelaar en de beoordelende organisaties biedt inzicht en ondersteuning voor ontwikkelaars, maar draagt ook bij aan kennisoverdracht en de mogelijkheid om te anticiperen op nieuwe innovaties door de beoordelende organisaties.

### **Hospital exemption**

Het meest genoemde knelpunt met betrekking tot hospital exemption is de grote variatie in nationale uitvoering tussen EU-lidstaten, met verschillen in bijvoorbeeld het aantal patiënten dat behandeld mag worden, het type data dat tijdens hospital exemption gerapporteerd moet worden, het type ontwikkelaar dat hospital exemption mag aanvragen en de vraag of hospital exemption mag bestaan als er een al dan niet geregistreerd vergelijkbaar alternatief is. Dit zou grote heterogeniteit in de beschikbaarheid en toegang tot ATMP's in de EU veroorzaken.

Anderzijds wordt hospital exemption ook als redding of uitzonderingsroute gezien ten opzichte van de handelsvergunning, omdat bijvoorbeeld minder robuuste bewijslast nodig zou zijn. Bovendien biedt de hospital exemption voor bijvoorbeeld academische ontwikkelaars de mogelijkheid om ATMP's die niet doorontwikkeld kunnen worden voor marktregistratie (gebrek aan financiering en expertise) of ATMP's die waar weinig commerciële interesse is vanuit (grote) private ontwikkelaars, toch toe te kunnen dienen aan patiënten. En om daarmee een unmet medical need te adresseren. Private ontwikkelaars uitten kritiek op de hospital exemption omdat het als oneerlijke concurrentie van publieke ontwi'kelaars wordt gezien en de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid van deze ATMP's mogelijk lager is. Hiermee zou hospital exemption de toegang van patiënten tot veilige en werkzame (geregistreerde) ATMP's mogelijk ondermijnen. Vanuit ontwikkelaars is er dan ook een vraag om de hospital exemption meer te harmoniseren tussen landen en aan strengere eisen te onderwerpen.

Vanuit de EMA worden de zorgen over de kwaliteit van ATMP's in hospital exemption ook geuit, met name in het kader van transparantie over de ATMP's die via hospital exemption aan patiënten worden toegediend. In dat kader is er een breder gedragen, veelgehoorde vraag naar transparantie over het gebruik van hospital exemption in Nederland en andere EU-lidstaten door middel van een centraal register, om inzicht te krijgen in de via hospital exemption beschikbare ATMP's en de onderliggende bewijslast. Dit past ook in het kader van gelijkheid (*equity*) tussen landen wat betreft toegang.

### **Procedure**

Het doorgronden en doorlopen van de marktregistratieprocedure is gerapporteerd als een knelpunt voor met name publieke ontwikkelaars. Hierbij spelen kosten een grote rol, omdat academische ontwikkelaars (tot voor kort) geen korting ontvingen op EMA-diensten en procedures. Over het algemeen blijkt echter relatief vaker een interactie over ATMP's plaats te vinden tussen de EMA en ontwikkelaars dan over andere geneesmiddelen. Zie ook *hoofdstuk 3.3.1 Marktregistratie* voor een

overzicht van de verschillende mogelijkheden voor interactie en ondersteuning die er vanuit de EMA geboden worden.

## 4.5. Vergoeding

De knelpunten en oplossingsrichtingen voor het verkrijgen van vergoeding voor ATMP's zijn gegroepeerd in de thema's (i) budget-impact & betaalmodellen, (ii) robuustheid van bewijs (iii) onzekerheid van vergoeding, (iv) *health technology assessment* en (v) prijsstelling. In de multistakeholderworkshop werd de nadruk gelegd op bekendheid en betrokkenheid van de CieBAG bij de duiding van SWP en op knelpunten in het verkrijgen van en omgaan met *intellectual property* (IP). Andere onderwerpen die veelvuldig werden benoemd zijn robuustheid van bewijs, specifiek in de context van hoge prijzen en claims voor langdurig of levenslang effect. De overige thema's in de multistakeholderworkshop kwamen in grote lijnen overeen met de literatuur.

### Budget-impact en betaalmodellen

De prijs van ATMP's wordt in het algemeen als erg hoog ervaren Zie *hoofdstuk 4.6 Prijsstelling* verder hierover. In het traditionele zorgsysteem is het moment van betaling voor ontvangen zorg gekoppeld aan het moment van toepassing, waardoor de kosten voor de baten uitgaan. Deze hoge eenmalige kosten hebben een hoge initiële budget-impact tot gevolg. Beschreven is dat een eenmalige behandeling met een ATMP op de lange termijn echter kosten kan besparen, zowel vanuit het maatschappelijk als het gezondheidszorgperspectief, zeker bij langdurige of chronische indicaties. Echter, bij een aanhoudend effect wordt de afname of besparing van de kosten pas na enige tijd merkbaar, terwijl de hoge initiële kosten in het heden voldaan moeten worden. Deze discrepantie wordt versterkt door (zorg)budgetten die voor een of meerdere jaren worden begroot. Dat maakt het beoordelen van de initiële investering versus de langetermijnbesparingen lastig. Verder worden er zorgen geuit voor de ATMP-gerelateerde budget-impact wanneer ATMP's niet (alleen) voor zeldzame maar ook voor meer prevalentie aandoeningen beschikbaar zouden komen, omdat daarmee de budget-impact nog groter is. Een bijkomend gevolg hiervan is mogelijk dat andere zorg hierdoor verdrongen wordt.

Toename in budget-impact als resultaat van het vergoeden van ATMP's heeft echter niet alleen betrekking op de prijs van het geneesmiddel zelf. Er worden ook aanzienlijke additionele (zorg)kosten voor behandeling, voor de implementatie van ATMP's in de klinische praktijk ten aanzien van de infrastructuur omtrent onder andere productiefaciliteiten, voor infrastructuur, voor de training van medewerkers en voor logistiek gerapporteerd. Deze kosten hebben gezegd direct invloed op ziekenhuisbudgetten. Daarbij is omschreven dat ATMP's onder hospital exemption tot op heden voornamelijk zijn gefinancierd uit het ziekenhuisbudget. Al deze aspecten, zo wordt genoemd, maakt dat de (lange-termijn) budget-impact van ATMP's mogelijk wordt onderschat.

Als reactie op de verwachte hoge initiële budget-impact, wordt het toepassen van andere betaalmodellen of betaalafspraken veelvuldig genoemd als mogelijke oplossing. Hierin wordt grofweg onderscheid gemaakt tussen twee typen betaalmodellen: financiële en resultaatgerichte betaalmodellen. Bij financiële betaalmodellen worden kortingen bedongen of de kosten van een

ATMP in termijnen betaald, verdeeld over enkele jaren. Bij resultaatgerichte betaalmodellen gaat het om betalen in termijnen waarbij de betaling gekoppeld is aan (blijvende) effectiviteit. Dergelijke betaalmodellen in betaalafspraken verlagen de initiële budget-impact, en verlagen ook het financieel risico voor vergoedingsautoriteiten wanneer de uiteindelijke effectiviteit lager en/of korter is dan initieel verwacht. Echter, ondanks de verwachting dat dit soort betaalmodellen in theorie potentie hebben, uitten HTA-organisaties, overheden en betalende partijen twijfel over de geschiktheid en haalbaarheid van de implementatie ervan. De twijfel en weerstand worden vooral genoemd ten aanzien van de kwaliteit, het verzamelen en interpreteren van data die nodig zijn voor resultaatgerichte afspraken. (De kosten van) het opzetten en organiseren van dergelijke betaalmodellen en de aansprakelijkheid worden ook genoemd als uitdaging die het overwegen waard is.

### **Robuustheid van bewijs**

De beperkte robuustheid van (klinisch) bewijs voor HTA en de daaropvolgende vergoedingsbesluiten worden vaak gerapporteerd als knelpunt. Dit is met name het gevolg van de klinische studies die daaraan ten grondslag liggen. Tot op heden zijn de ATMP's waarvoor in Nederland vergoeding is aangevraagd, vaak bedoeld voor (zeer) zeldzame aandoeningen. Voor deze aandoeningen is het vaak niet mogelijk of ethisch verantwoord om gerandomiseerde studies uit te voeren, waardoor de kosteneffectiviteit vaak beoordeeld moet worden op basis van kleine studiepogingen zonder een direct vergelijkende arm (*single arm*). Dit beperkt de robuustheid van het bewijs voor vergoedingsbeslissingen. In *hoofdstuk 4.3 Klinische ontwikkeling* is meer beschreven over de knelpunten voor klinische studies in kleine patiëntpopulaties.

Naast beperkingen die inherent zijn aan de klinische studieopzet is gebrek aan data over de langetermijneffecten van ATMP's als knelpunt beschreven. Want hoewel van ATMP's vaak verwacht wordt dat zij een langdurig of mogelijk levenslang effect hebben, blijkt het beschikbare bewijs vaak een relatief korte periode met surrogaat eindpunten te beslaan (zie ook *hoofdstuk 4.3 Klinische ontwikkeling*), waarmee het alleen de kortetermijneffecten duidt. Daarnaast is gerapporteerd dat ook het natuurlijk ziektebeloop van de aandoening en de vergelijkende behandeling onvoldoende wordt begrepen, vooral bij zeldzame aandoeningen. Deze punten limiteren vergoedingsautoriteiten in het interpreteren van het bewijs voor de relatieve effectiviteit en voor de kosteneffectiviteit op de lange termijn.

Bovendien zijn relevante eindpunten voor HTA – bijvoorbeeld de kwaliteit van leven (*quality of life; QoL*) en andere mogelijk relevante *patient reported outcomes* (PROs) niet altijd onderdeel van klinische studies, of ze zijn niet in lijn met (eventueel beschikbare) richtlijnen van beoordelende organisaties. Dat bemoeilijkt mogelijk het beoordelen van de relatieve effectiviteit en kosteneffectiviteit van ATMP's. Om dit te adresseren zou mogelijk *mapping* kunnen worden gebruikt, hoewel over de geschiktheid en acceptatie van deze methode geen consensus lijkt te bestaan, omdat er mogelijk meer onzekerheid in het bewijs wordt introduceert.

Verder is bewijs uit klinische studies niet per definitie voor elk land relevant: een (indirecte of directe) vergelijking met een vergelijkende therapie representeert niet altijd de (relevante of

huidige) standaardbehandeling in dat land. Er wordt opgemerkt dat hiermee het bewijs uit een klinische studie mogelijk niet inzetbaar is voor vergoedingsaanvragen in meerdere EU-lidstaten, wat mogelijk een knelpunt zou vormen voor ontwikkelaars.

Als reactie op een beperkte robuustheid van klinisch bewijs kan soms aanvullend bewijs worden gevraagd door vergoedingsautoriteiten. Dit leidt echter mogelijk tot vertragingen voor patiënttoegang tot de ATMP en stelt het ontwikkelaars mogelijk ook voor extra ontwikkelkosten. Om de robuustheid van het bewijs te vergroten wordt ook gesuggereerd om *real-world evidence* (RWE) in te zetten, om zo mogelijk een beter beeld te krijgen van de effectiviteit in de klinische praktijk (de zogenoemde *efficacy-effectiveness gap*). Het vergaren en ontsluiten van RWE en de kwaliteit ervan, al dan niet in combinatie met klinische studies, is onderdeel van een bredere discussie binnen geneesmiddelontwikkeling.

### **Health technology assessment**

Om de relatieve effectiviteit en kosteneffectiviteit van ATMP's in kaart te brengen, worden economische evaluaties uitgevoerd als onderdeel van HTA. Er wordt gerapporteerd dat de methoden en tools die hier doorgaans voor worden ingezet mogelijk ongeschikt zijn voor ATMP's, met name voor mogelijk curatieve gentherapieën. De waarde van ATMP's zou namelijk anders gedefinieerd en beoordeeld moeten worden, zo wordt gerapporteerd, omdat ATMP's mogelijk curatief zijn en bovendien vaak een behandeloptie bieden voor tot voorheen onbehandelbare aandoeningen.

De huidige beoordelingskaders zouden de kosten zwaarder wegen dan de verwachte voordelen en gezondheidswinst die ATMP's bieden. Andere aspecten die meegewogen zouden kunnen worden in de beoordeling van een ATMP zijn bijvoorbeeld *scientific spillover*, *value of hope* of (hernieuwde) participatie in de maatschappij na behandeling. Door ontwikkelingen in methodologie zou ook onzekerheid in bewijslast, extrapolatie naar langetermijneffecten en (nieuwe) surrogaat eindpunten beter gewogen kunnen worden in de besluitvorming. In een bredere discussie wordt ook genoemd dat medische noodzaak, gebrek aan alternatieve behandelingen, infrastructurele investeringen en toegang tot zorg (beter) meegewogen zouden kunnen worden.

### **Voorspelbaarheid**

Een gebrek aan voorspelbaarheid omtrent het verkrijgen van vergoeding heeft zowel effect op ontwikkelaars als patiënten. Voor ontwikkelaars wordt een gebrek aan voorspelbaarheid van de interpretaties en weging van data en van de uitkomsten van vergoedingsbeoordelingen genoemd. Hierbij wordt met name genoemd dat de snelle ontwikkelingen in het ATMP-veld, ogenschijnlijke *case-by-case*-beoordelingen en een verschil in vergoeding tussen EU-lidstaten bijdragen aan het gebrek aan voorspelbaarheid en de daarmee ontstane onzekerheid ten aanzien van de uitkomst van vergoedingsbeoordelingen. Als gevolg van deze verschillen tussen lidstaten kan het voorkomen dat een ATMP in het ene land wel vergoed wordt maar in het andere niet. Deze ongelijke toegang roept met name bij patiënten vragen en soms ook onbegrip op. Eerder werd ook verwacht dat verschillen

in vergoeding en daarmee toegang mogelijk zouden leiden tot medisch toerisme, waarbij patiënten naar het buitenland gaan voor een behandeling.

Wanneer er een te grote onzekerheid bestaat voor ontwikkelaars of een ATMP vergoeding kan krijgen in een land, kunnen ontwikkelaars ervoor kiezen om daar geen vergoeding aan te vragen. Als het algehele financiële risico daardoor te hoog wordt geacht, kiezen ontwikkelaars er mogelijk voor om de ontwikkeling van de ATMP te stoppen. Een mogelijkheid om dit financiële risico te beperken, of de tijdslijnen tot marktregistratie te verkorten, is het aanvragen van een voorwaardelijke handelsvergunning. Hier komen echter aanvullende activiteiten of aanvullend onderzoek na marktregistratie en (voorwaardelijke) toelatingsprocedures voor vergoeding bij.

Om de voorspelbaarheid te vergroten wordt dan ook vaak genoemd dat ontwikkelaars al vroeg tijdens de ontwikkeling zouden moeten nadenken over strategieën voor markttoegang – inclusief vergoeding. Dat kan door middel van bijvoorbeeld vroeg-economische evaluaties. Het tijdig contact zoeken met vergoedingsautoriteiten voor advies over de vergoedingsprocedure en de bewijslast die nodig en mogelijk is voor de ATMP worden ook genoemd. Dit soort vroege dialogen tussen ontwikkelaars en vergoedingsautoriteiten worden veelal als oplossingsrichting gezien wanneer een ontwikkelaar voor een ATMP na marktregistratie in meerdere landen vergoeding beoogt te krijgen.

### **Prijsstelling**

Zoals eerder beschreven, wordt de gestelde prijs van ATMP's als hoog ervaren. De hoge prijzen worden onder andere gevraagd vanwege het (beoogde) langdurige of zelfs curatieve effect na eenmalige behandeling. De gezondheidswinst die ATMP's mogelijk bieden wordt vooral genoemd voor aandoeningen waarvoor geen behandeling beschikbaar is of aandoeningen waarvoor chronische behandeling nodig is. Ook zouden het voldoen aan eisen rondom marktregistratie, zoals de lange opvolging van ATMP's na marktregistratie, of het opzetten en organiseren van *patient registries* extra kosten met zich meebrengen voor ontwikkelaars en daarom de hoge prijs verantwoorden.

De prijsstelling van ATMP's – en met name het gebrek aan transparantie over het tot stand komen van de prijs – blijkt veel vragen en ook weerstand op te roepen bij patiënten en in de maatschappij. Hoewel eerdergenoemde betaalmodellen mogelijk adresseren hoe er met deze prijzen omgegaan kan worden, adresseren ze niet de geneesmiddelprijs zelf. Om meer transparantie en verantwoording rondom de prijsstelling te creëren, worden methoden als *cost-based pricing* versus *value-based pricing* als oplossingsrichtingen genoemd. Verder zou competitie tussen commerciële ATMP's, wanneer er meer commerciële ATMP's op de markt zijn voor bijvoorbeeld dezelfde aandoening, de prijzen voor ATMP's in de toekomst kunnen doen dalen.

## **4.6. Inbedding in de klinische praktijk**

Om de behandeling met een ATMP in te bedden in de klinische praktijk is meer nodig dan het verkrijgen van vergoeding. Voor deze fase zijn knelpunten en oplossingsrichtingen omtrent competitie, veiligheidsrisico's in de klinische praktijk en expertisecentra gesignaleerd. Tijdens de

multistakeholderworkshop werden voor deze fase ook systeemgerelateerde knelpunten geïdentificeerd, met betrekking tot centrale versus decentrale productie en kwaliteitscontrole (zie hoofdstuk 4.1 *Systeemgerelateerd*).

### **Competitie**

Een beschreven knelpunt bij het inbedden van ATMP's in de klinische praktijk is de competitie tussen ATMP's en andere nieuwe behandelingen in snel ontwikkelende indicatiegebieden zoals de (hemato-)oncologie. Dit kan onder andere onduidelijkheid veroorzaken omtrent de inbedding in de klinische praktijk en of een ATMP daadwerkelijk wordt voorgeschreven en toegediend aan patiënten in de klinische praktijk. De onduidelijkheid ontstaat met name omdat continu onderlinge plaatsbepaling plaatsvindt in het behandelarsenaal van een specifieke aandoening en ATMP's vaak als laatste lijn-behandeling, na andere behandelingen, worden meegenomen. Voor ontwikkelaars werd ook het omgaan met patenten en IP als uitdagend gerapporteerd.

### **Veiligheidsrisico's in de klinische praktijk**

Behandeling met ATMP's gaat veelal gepaard met onzekerheden over belangrijke veiligheidsrisico's die deels inherent zijn aan de gebruikte technologie. Deze risico's zijn relatief vaak genoemd en zijn onder te verdelen in (i) veiligheidsrisico's voor de patiënt en (ii) veiligheidsrisico's voor de omgeving.

Verschillende veiligheidsrisico's voor de patiënt zijn beschreven waaronder het risico op secundaire maligniteiten (tumorigeniciteit) – bijvoorbeeld ten gevolge van proto-oncogenactivatie na insertie van een virale promotor of replicatiecompetente vectoren – en het risico op hevige immuunreacties (immunogeniciteit). Daarnaast is een risico op toxiciteit bij herhaalde toediening beschreven. Beoordelende organisaties verplichten dat deze risico's worden onderzocht en opgevolgd na markttoegang, omdat het niet mogelijk is om deze risico's op het moment van gebruik in de klinische praktijk volledig in kaart te hebben omdat daarvoor langere termijnen en grotere patiëntenaantallen nodig zijn. Een voorbeeld is dat extensief testen op toxiciteit en veiligheid niet mogelijk is vanwege vaak beperkt startmateriaal en omdat sommige veiligheidsrisico's jaren nodig hebben voor ze zich manifesteren. Deze veiligheidsrisico's kunnen echter het voorschrijven en gebruik van ATMP's afschrikken en dus een knelpunt vormen voor de inbedding in de klinische praktijk. Het is daarbij van belang dat een behandelbeslissing onomkeerbaar is vanwege de veelal eenmalige toediening. 'et is dus belangrijk dat patiënten een goed geïnformeerde beslissing kunnen nemen.

Om de impact van veiligheidsrisico's voor patiënten te minimaliseren, wordt beschreven dat het belangrijk is kennis op te doen over welke patiëntengroep het meeste baat heeft bij behandeling. Door de behandeling toe te spitsen op deze patiënten wordt de baten-risicobalans van de ATMP positiever. Het uitvoeren van aanvullend onderzoek en/of subgroepanalyses van bestaande data na markttoegang kan helpen bij het identificeren van dergelijke patiëntengroepen. Daarnaast kan het risico op immunogeniciteit potentieel geminimaliseerd worden door het gebruik van immunosuppressiva. Andere potentiële oplossingsrichtingen zijn voornamelijk beschreven voor de vroegere ontwikkelingsfasen, zoals de keuze voor een vector met de kleinst mogelijke kans op tumorgenese.

Tot slot wordt het gebrek aan kennis over veiligheidsrisico's voor de omgeving genoemd als knelpunt voor inbedding in de praktijk, met name het risico op besmettelijkheid en het uitscheiden van (componenten van) gentherapie (shedding). Redenen hiervoor zijn de heterogeniteit aan ATMP's en een gebrek aan data. Vanwege het gebrek aan kennis en ervaring wordt er vaak ingezet op risicobeperking door het nemen van voorzorgsmaatregelen.

### **Expertisecentra**

Nationale verschillen in het aantal en type geaccrediteerde expertisecentra voor de ontwikkeling van en behandeling met ATMP's is gerapporteerd als een knelpunt voor voldoende productiecapaciteit en behandelingsmogelijkheden. De accreditatie en kwalificatie tot ATMP-expertisecentrum wordt onder andere gebaseerd op standaarden van de Europese *Joint Accreditation Committee ISCT-Europe – EBMT* (JACIE). Daarnaast lijkt het niet altijd inzichtelijk hoe de accreditatie- en kwalificatieprocedures van dergelijke expertisecentra plaatsvinden. Hoewel de hoge vereisten voor kwalificatie als een knelpunt worden gezien voor de behandeling met ATMP's in de klinische praktijk, wordt ook benadrukt dat dit verzekert dat ontwikkelaars aan de gestelde standaarden voor de kwaliteit van het productieproces en daarmee de patiëntveiligheid voldoen.

## **4.7. Subgroepanalyse**

Een aantal geïdentificeerde knelpunten en oplossingsrichtingen lijken specifiek betrekking te hebben op het type ATMP, de stakeholdergroep en/of het indicatiegebied. Bovendien zijn er voorzichtig enkele trends in knelpunten en oplossingsrichtingen over tijd waarneembaar.

### **4.7.1. Knelpunten en oplossingsrichtingen per type ATMP**

#### *ATMP-classificatie als celtherapie of weefselmanipulatieproduct*

Voor celtherapieën en weefselmanipulatieproducten is de classificatie als ATMP en daarmee als geneesmiddel als een knelpunt beschreven, met belangrijke gevolgen voor de regulatoire vereisten. Hiervoor blijkt met name de definitie van '*substantially manipulated*' cruciaal, maar die lijkt niet altijd eenduidig toepasbaar. Daarnaast wordt de specifieke classificatie als celtherapie of weefselmanipulatieproduct als knelpunt ervaren, omdat beide bestaan uit cellen waardoor het onderscheid soms lastig te maken is. Dit onderscheid vloeit met name voort uit de beoogde functie van de ATMP, zie ook Box 1. De uitkomst van de classificatieprocedure heeft belangrijke gevolgen voor de regulatoire vereisten, waarbij de eisen voor een gentherapie veelomvattender zijn dan voor een celtherapie of weefselmanipulatieproduct, en (vanzelfsprekend) de eisen voor een ATMP veelomvattender zijn dan voor een product dat niet als geneesmiddel wordt beschouwd. Hoewel de classificatieprocedure van de CAT initieel inzicht biedt in deze classificaties, kan de classificatie ten tijde van indiening voor marktregistratie toch anders zijn vanwege de dan beschikbare kennis en data.

#### *Gentherapie*

Voor gentherapie worden specifieke knelpunten genoemd, met name rond GGO-wetgeving. Wanneer een ATMP als GGO wordt beschouwd, dient voorafgaand aan klinisch onderzoek een milieurisicobeoordeling plaats te vinden. Er wordt echter een verschil in interpretatie van de GGO-

wetgeving tussen EU-lidstaten beschreven, waardoor er onduidelijkheid is of een ATMP wel of niet onder de GGO-wetgeving valt en welke procedures moeten worden doorlopen voor het verkrijgen van een GGO-vergunning. Hoewel ontwikkelaars het nut van de milieurisicobeoordeling over het algemeen onderschrijven, wordt deze niet voor elk type GGO relevant geacht. Daarnaast wordt het proces van verkrijgen van een GGO-vergunning als vertragend gezien in de ontwikkeling van genterapieën. Er zijn inmiddels meerdere initiatieven (geweest) om dit aan te pakken. Zo is het proces van vergunningverlening in 2020 (verder) gestandaardiseerd, is er ingezet op verkorting van doorlooptijd en willen het RIVM en Bureau GGO inzetten op een lerend systeem om samen met veldpartijen tot nieuwe generieke milieurisicobeoordelingen te komen.

Andere genterapie-specifieke knelpunten betreffen veiligheidsrisico's zoals *insertional mutagenesis* en *germline transmission* die samenhangen met het gebruik van de vector waarmee de genetische informatie de cel in wordt gebracht. Het inschatten en in kaart brengen van deze risico's wordt als lastig ervaren. Ook meer recente *genome editing*-methoden zoals CRISPR-Cas9, *base editing* en *prime editing* roepen dergelijke vragen op.

#### 4.7.2. Knelpunten en oplossingsrichtingen per stakeholder

##### *Publieke versus private ontwikkelaars*

Er wordt gesuggereerd dat publieke ontwikkelaars tijdens de vroege (pre)klinische ontwikkeling meer knelpunten ervaren dan private ontwikkelaars. Naast knelpunten in het vinden van financiering voor preklinische en klinische (door)ontwikkeling wordt bovendien specifiek voor academische ontwikkelaars gerapporteerd dat het organiseren en financieren van de valorisatie van ATMP's ingewikkeld is. Dit raakt aan het gebrek van regulatoire kennis en ervaring (*hoofdstuk 4.1 Systeemgerelateerd*) dat met name bij deze ontwikkelaars speelt.

Daarnaast wordt over en door ontwikkelaars benoemd dat de rolverdeling in ATMP-ontwikkeling tussen publieke en private ontwikkelaars beter uitgekristalliseerd kan worden. Zo suggereert men dat academische ontwikkelaars voornamelijk toegerust zijn voor het organiseren en uitvoeren van vroegklinische studies naar ATMP's. Voor academische ontwikkelaars zou het doorontwikkelen bovendien mogelijk ten koste gaan van wetenschappelijke output, wat niet strookt met de academische cultuur. Daarentegen zou voortzetting van de ontwikkeling door middel van laatklinische studies beter uitgevoerd kunnen worden door of in samenwerking met private ontwikkelaars. Op die manier kunnen beschikbare middelen en kennis gebundeld worden. Commerciële belangen en contractuele verplichtingen rondom *Intellectual Property* (IP) worden echter genoemd als knelpunten die dergelijke samenwerkingen en overnames bemoeilijken. Daarentegen wordt voor academische ontwikkelaars juist wel een rol gezien in het doorontwikkelen van ATMP's waarin weinig commerciële interesse is vanuit private ontwikkelaars maar waarvoor wel een hoge unmet medical need bestaat, bijvoorbeeld voor zeer zeldzame aandoeningen. Tot slot wordt de zorg geuit dat academische centra mogelijk niet toegerust zijn om als handelsvergunninghouder te fungeren, met name vanwege de verantwoordelijkheden voor farmacovigilantie en aanvullende studies na marktregistratie.



#### **4.7.3. Knelpunten en oplossingsrichtingen per indicatiegebied**

Er zijn geen duidelijke verschillen in knelpunten en oplossingsrichtingen tussen indicatiegebieden geïdentificeerd.

#### **4.7.4. Knelpunten en oplossingsrichtingen over de tijd**

Over tijd lijkt een aantal veranderingen te hebben plaatsgevonden in de fasen van de geneesmiddellevenscyclus waarvoor knelpunten en oplossingsrichtingen gerapporteerd zijn. Zo lijkt een voorzichtige toename te hebben plaatsgevonden in de rapportage van knelpunten die (door ons als) systeemgerelateerd (geclassificeerd) zijn en knelpunten in latere fasen van de geneesmiddellevenscyclus, terwijl knelpunten in de preklinische fase in recentere jaren relatief minder vaak benoemd zijn.

##### *Translatie naar de klinische ontwikkeling*

Knelpunten met betrekking tot translatie naar de klinische ontwikkeling lijken over de tijd relatief af te nemen. In meer recente jaren lijkt bovendien meer aandacht voor alternatieve preklinische modellen die mogelijk een grotere voorspellende waarde hebben voor klinische effecten in de mens, hoewel de validatie en implementatie daarvan nog beperkt lijken.

##### *Hospital exemption*

Rapportage van knelpunten over hospital exemption lijkt toe te nemen over tijd, ondanks dat het al langere tijd een veelbesproken onderwerp is. Terugkomende knelpunten zijn de verschillen in toepassing van hospital exemption tussen EU-lidstaten en het gebrek aan transparantie over bestaande hospital exemptions in Nederland en de EU. Competitie tussen ATMP's met hospital exemption en andere geneesmiddelen, waaronder geneesmiddelen in klinische studies, lijkt recent vaker beschreven. Een recentelijk genoemde oplossingsrichting hiervoor is het gebruiken van hospital exemption om meer structureel en systematisch data te verzamelen over werkzaamheid en veiligheid van ATMP's, waarmee hospital exemption een tussenstap zou kunnen vormen tot het verkrijgen van een handelsvergunning. Bovendien wordt de hospital exemption genoemd als route om ATMP's waar geen of minder interesse vanuit de industrie voor is toch beschikbaar te krijgen voor patiënten.

##### *Betaalmodellen en budget-impact*

Rapportage van knelpunten over betaalmodellen en budgetimpact lijkt te zijn gestegen over tijd. Terwijl aanvankelijk voornamelijk werd gesproken over hoge prijzen en de daaraan verbonden hoge budget-impact van ATMP's, zijn meer recent knelpunten en oplossingsrichtingen met betrekking tot de implementatie van betaalmodellen besproken. Mogelijk reflecteert dit een transitie van probleemstelling (hoge prijs) naar potentiële oplossingsrichtingen (betaalmodellen) en de specifieke knelpunten die hierbij horen. Naarmate meer ATMP's beschikbaar komen, wordt bovendien meer gerapporteerd over de noodzaak de duurzaamheid van het Nederlandse zorgstelsel te bewaken. In deze context wordt ook de voorziene uitbreiden van behandelingen met ATMP's naar meer prevalentie indicaties besproken.

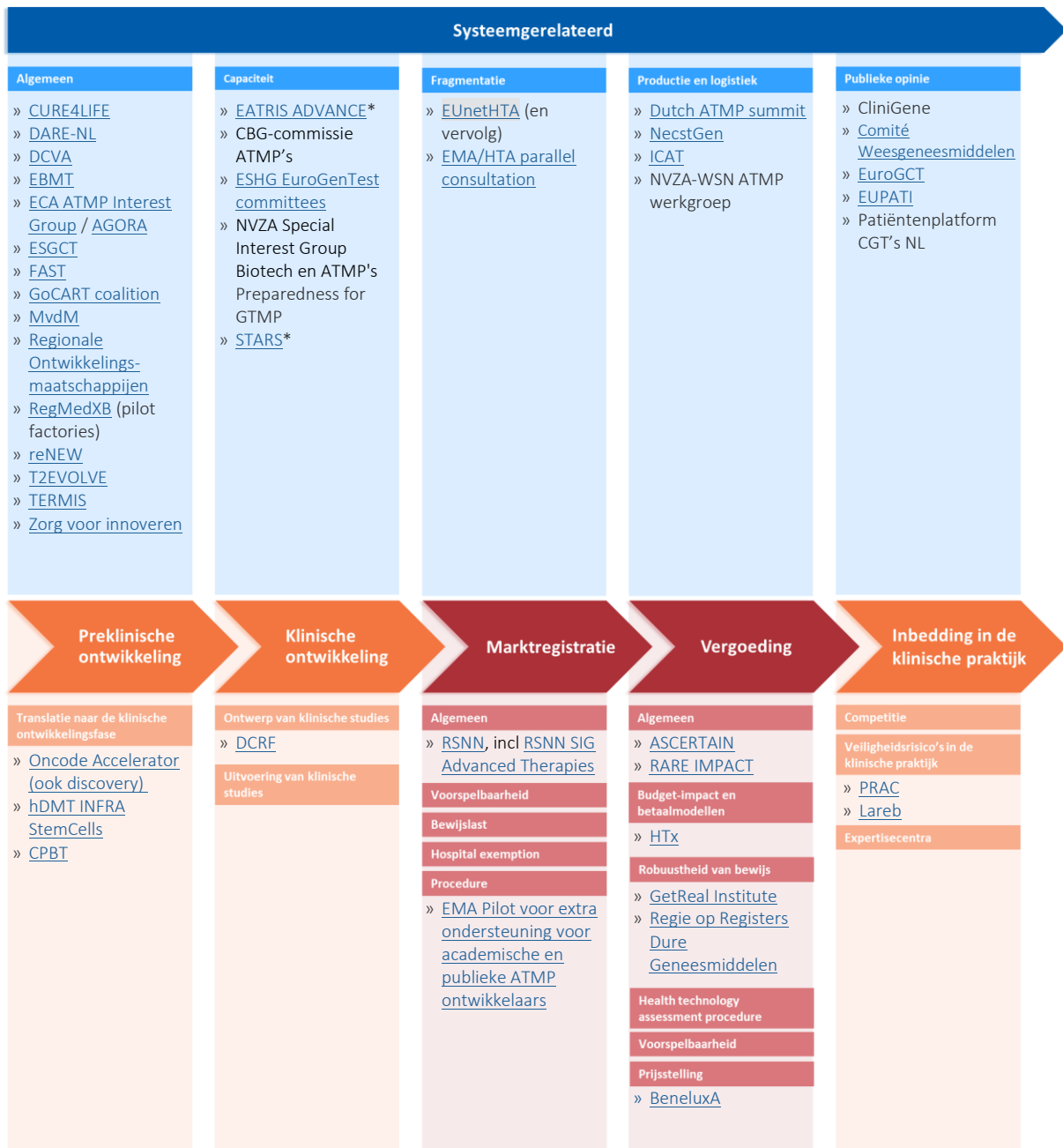
Daarnaast uiten zorgverzekeraars meer hun zorgen over de duurzame betaalbaarheid van ATMP's. Hoewel er een (beperkte) risicoverevening is voor vergoeding van hoge zorgkosten, kunnen verzekerden van zorgverzekeraar veranderen. Zo kan het zijn dat de hoge initiële kosten door de ene verzekeraar gedragen worden, terwijl een andere zorgverzekeraar de besparingen geniet. Oplossingsrichtingen hiervoor zijn nog niet beschreven.

## 5. ACTIVITEITENKAART

In de activiteitenkaart in Figuur 6 zijn de thema's uit de knelpuntanalyse en de geïdentificeerde initiatieven uit hoofdstuk 3.1 aan elkaar gekoppeld. Het inzichtelijk maken van aan elkaar gerelateerde knelpunten en initiatieven is cruciaal, omdat het kan helpen de efficiëntie van en samenwerking tussen gerelateerde initiatieven te bevorderen, onder andere door het voorkomen van dubbel werk voorkomen en het optimaal inzetten van beschikbare middelen. Bovendien kan het richting geven aan het ontplooiën van nieuwe initiatieven om knelpunten te adresseren.

De hier weergegeven initiatieven richten zich primair of grotendeels op ATMP's. Bovendien zijn enkel initiatieven met een duidelijke doelstelling overeenkomend met een van de thema's uit de knelpuntanalyse opgenomen, met uitzondering van de initiatieven die worden genoemd onder Systeemgerelateerd – Algemeen. Deze groep initiatieven beslaan een groot deel van de geneesmiddellevenscyclus en beogen diverse knelpuntthema's te adresseren.

Uit de activiteitenkaart blijkt dat de meeste initiatieven knelpuntthema's in meerdere fasen van de geneesmiddellevenscyclus beogen te adresseren. Bovendien hebben deze initiatieven vaak tot doel onderzoek te doen en zijn veel initiatieven geïnitieerd door academische partijen. Waar meerdere initiatieven aan dezelfde knelpuntthema's werken, is mogelijk behoefte aan meer coördinatie ten behoeve van samenwerking en kennisuitwisseling (zie *hoofdstuk 6 Conclusie en aanbevelingen*). Daarnaast vallen enkele knelpuntthema's op waarvoor geen initiatieven geïdentificeerd zijn. Hoewel dergelijke 'gaten' voorzichtig geïnterpreteerd moeten worden – mogelijk ontbreken slecht publiekelijk vindbare initiatieven – bieden deze knelpuntthema's vermoedelijk een basis voor nieuwe initiatieven (zie *hoofdstuk 6 Conclusie en aanbevelingen*).



Figuur 6: Activiteitenkaart waarin initiatieven zijn gekoppeld aan de knelpunthema's die deze adresseren. Indien beschikbaar is een webadres gelinkt aan het initiatief voor meer informatie. Een asterisk (\*) duidt aan dat het desbetreffende initiatief reeds afgerond is, indien bekend. Voor de afkortingen van de initiatieven zie hoofdstuk 3.1 Stakeholders. Blauw betreft systeemgerelateerde knelpunthema's, oranje en rood de knelpunthema's gerelateerd aan de fasen in de geneesmiddellevenscyclus, waarbij rood het rapportperspectief aangeeft.

## 6. CONCLUSIE EN AANBEVELINGEN

### 6.1. Conclusie

Dit rapport heeft beoogd bij te dragen aan de snelle(re) inzetbaarheid van geneesmiddelen voor geavanceerde therapie (ATMP's) in Nederland, als exemplarische sleuteltechnologieën. Daartoe zijn een uitgebreide veldverkenning en knelpuntanalyse uitgevoerd en zijn deze samengebracht in een activiteitenkaart. Voor het identificeren van stakeholders, knelpunten en oplossingsrichtingen is gebruikgemaakt van bronnen uit het publieke domein. Om de volledigheid van de resultaten te vergroten is het brede Nederlandse ATMP-veld gevraagd om te reflecteren op de methoden en voorlopige resultaten via een veldconsultatie. Daarnaast is een multistakeholderworkshop gehouden om actuele knelpunten en oplossingsrichtingen uit te vragen. De reacties op de veldconsultatie en de input uit de multistakeholderworkshop waren van grote toegevoegde waarde en zijn verwerkt in dit rapport.

Niet eerder zijn voor het Nederlandse ATMP-veld een dergelijke uitgebreide regulatoire veldverkenning en knelpuntanalyse uitgevoerd die alle stakeholdergroepen en de gehele geneesmiddellevenscyclus (van preklinische ontwikkeling tot en met inbedding in de klinische praktijk) in kaart hebben gebracht. Dit rapport biedt een uniek overzicht van ontwikkelaars, overheden en beoordelende organisaties, patiëntenorganisaties, koepel- en beroepsorganisaties, kennisnetwerken, lopende initiatieven, financierende instanties, wet- en regelgeving en markttoegangsroutes in Nederland. Daarnaast biedt het rapport een overzicht van knelpunten en oplossingsrichtingen voor de markttoegang van ATMP's. In vergelijking met de uitkomsten van eerdere inventarisaties zijn weinig nieuwe knelpunten en oplossingsrichtingen geïdentificeerd. De belangrijkste nieuw geïdentificeerde knelpunten betreffen alternatieve preklinische modellen om klinische effecten (beter) te voorspellen, de toepasbaarheid van betaalmodellen en expertisecentra voor de toepassing van ATMP's in de klinische praktijk. Ten opzichte van eerdere inventarisaties biedt dit rapport echter ook een beter inzicht in de stakeholders door wie en de fase(n) van de geneesmiddellevenscyclus waarin knelpunten worden ervaren.

Aan de hand van de veldverkenning en knelpuntanalyse is een activiteitenkaart gemaakt. Hierin zijn geïdentificeerde knelpuntthema's in de geneesmiddellevenscyclus gekoppeld aan gerelateerde initiatieven. Deze activiteitenkaart heeft als doel ontwikkelaars, beoordelaars, beleidsmakers, zorgprofessionals en andere geïnteresseerden in het Nederlandse ATMP-veld concrete aanknopingspunten te bieden voor het identificeren van (ontbrekende) initiatieven rond bepaalde knelpuntthema's. Hiermee faciliteert de activiteitenkaart verbinding tussen gerelateerde initiatieven en geeft deze een eerste indruk van de thema's waarvoor veel activiteit is ontplooid en voor welke thema's (nog) niet. Dit kan helpen bij het prioriteren van nieuw op te zetten initiatieven die beogen knelpunten in de markttoegang van ATMP's te adresseren. Het moet benadrukt worden dat 'gaten' in de activiteitenkaart niet betekenen dat er helemaal geen initiatieven zijn (geweest) voor een knelpuntthema. In de kaart zijn enkel recente en lopende initiatieven opgenomen. Daarnaast hebben de auteurs ervaren dat veel initiatieven niet (makkelijk) vindbaar zijn in het publieke domein. Dit betreft zowel informele initiatieven als formele initiatieven die al wel bekend zijn bij de auteurs. Het is dus goed denkbaar dat er initiatieven ontbreken in de activiteitenkaart.

Op basis van de geïdentificeerde knelpuntthema's in de geneesmiddellevenscyclus van ATMP's en de activiteitenkaart zijn tot slot aanbevelingen geformuleerd voor acties om openstaande knelpunten te adresseren. Deze aanbevelingen volgen hierna.

## 6.2. Aanbevelingen

### Aanbevelingen aan alle partijen

#### 1. *Centrale coördinatie en netwerkvorming*

Het sterk gefragmenteerde en multidisciplinaire Nederlandse ATMP-veld heeft behoefte aan centrale coördinatie en netwerkvorming ten aanzien van een aantal belangrijke aspecten.

- Ten eerste is het van belang dat een centrale partij de uitgebreide overzichten in dit rapport actueel houdt en laagdrempelig beschikbaar maakt ten behoeve van het Nederlandse ATMP-veld. Dit betreft de overzichten van stakeholders, wet- en regelgeving en markttoegangsroutes en de activiteitenkaart waarin knelpuntthema's en gerelateerde initiatieven weergegeven zijn. Het actueel en laagdrempelig beschikbaar houden van deze overzichten faciliteert efficiënte samenwerking tussen initiatieven met vergelijkbare doelstellingen, voorkomt duplicatie van activiteiten en helpt ongeadresseerde knelpuntthema's te prioriteren. Uiteindelijk resulteert dit in betere kennisdeling, netwerkvorming tussen stakeholders en efficiënt gebruik van schaarse middelen, personeel en tijd. De meest substantiële inspanning is vermoedelijk het actueel houden van de overzichten van wet- en regelgeving, met het oog op de aankomende herziening van de EU Farmaceutische wetgeving en de verdere uitwerking van de nieuwe EU HTA-wetgeving.
- Ten tweede kan deze centrale partij een rol spelen bij de totstandkoming van een *regulatoire helpdesk* en een of meerdere zogenaamde routekaarten op basis van de overzichten in dit rapport. Een regulatoire helpdesk heeft tot doel verschillende stakeholders – in het bijzonder kleine private en publieke ontwikkelaars – op laagdrempelige wijze antwoorden te bieden op regulatoire vragen; vragen over het regulatoire kader voor ATMP's, betrokken partijen en hoe het regulatoire kader te navigeren. Routekaarten kunnen hierbij helpen door de te ondernemen stappen visueel inzichtelijk te maken.
- Ten derde is het van belang dat een centrale partij een actieve rol speelt bij (het stimuleren van) i) samenwerking tussen gerelateerde initiatieven en ii) het opzetten van nieuwe initiatieven met betrekking tot knelpunten in het Nederlandse ATMP-veld. Door samenwerking tussen gerelateerde initiatieven te stimuleren, worden kennisuitwisseling, inzet van middelen en capaciteitsopbouw mogelijk gemaakt en bevorderd. Nieuwe initiatieven zouden ofwel tot een beter begrip van knelpunten moeten leiden – bijvoorbeeld door middel van *root cause analyses* of verdere analyse van de ogenschijnlijke gaten in de activiteitenkaart – ofwel op oplossingsrichtingen voor ongeadresseerde knelpunten moeten focussen. Aangezien dit rapport de inzichten bundelt van alle knelpuntanalyses die door de jaren heen zijn uitgevoerd, verdient het aanbeveling om te stoppen met dergelijke algemene knelpuntanalyses en over te gaan tot (gecoördineerde) actie.
- Ten vierde is het van belang dat een centrale partij oog heeft voor de potentieel bredere problematiek die aan de in dit rapport geïdentificeerde knelpunten in het Nederlandse

ATMP-veld ten grondslag ligt. Hoewel wij hebben gefocust op ATMP-specifieke knelpunten, blijkt dat veel knelpunten ook relevant zijn voor andere geneesmiddelen dan ATMP's. Voorbeelden hiervan zijn knelpunten gerelateerd aan weesgeneesmiddelen, transplantatieproducten, betrokkenheid van academische ontwikkelaars, nieuwe of relatief onbekende indicaties, fragmentatie van wet- en regelgeving en stijgende zorgkosten.

Een dergelijke centrale partij is idealiter goed ingebed in het Nederlandse ATMP- en bredere geneesmiddelontwikkelingsveld en duurzaam gefinancierd, zodat activiteiten systemisch en duurzaam ondernomen kunnen worden. Een voorbeeld van een dergelijke partij buiten Nederland is ATMP Sweden (<https://atmpsweden.se/>).

## **2. *Borgen van patiëntbetrokkenheid***

In de bronnen onderliggend aan de knelpuntanalyse is veel over patiënten gesproken maar patiënten lijken zelden actief als stakeholder meegenomen te zijn. Hoofdstuk 3.1.3 toont een overzicht van patiëntenverenigingen die potentieel betrokken kunnen worden bij ATMP-ontwikkeling en -beoordeling. We bevelen aan patiënten structureel en betekenisvol te betrekken, vanaf vroege ontwikkelingsfasen. Dit draagt bij aan transparantie en acceptatie en kan helpen bij het prioriteren van patiëntrelevant onderzoek.

## **3. *Inspraak in wet- en regelgeving***

Aangezien zowel de voorziene EU Farmaceutische wetgeving als de nieuwe HTA-wetgeving ruimte bieden voor inspraak in de wettekst en/of de specifieke uitvoering, bevelen we belanghebbenden aan hun specifieke behoeftes, inclusief de behoefte aan harmonisatie en aansluiting van wet- en regelgeving (zie '*Harmonisatie en aansluiting van wet- en regelgeving*'), actief in te brengen bij dergelijke inspraakmomenten.

## **4. *Publiek versus private rollen en samenwerkingen***

Innovatie en vroege ontwikkeling van ATMP's vindt veelal plaats in academische centra terwijl handelsvergunninghouders (grote) farmaceutische bedrijven zijn. Hoewel dit een ATMP-specifieke observatie is, groeit ook voor andere geneesmiddelen de rol van de academische geneesmiddelontwikkeling. We bevelen aan deze veranderende rollen van publieke en private ontwikkelaars te onderzoeken, alsmede de implicaties ervan en de mogelijkheden voor geneesmiddelontwikkeling, en hierin bestaande initiatieven te betrekken.

## **5. *Publieke opinie***

De perceptie en acceptatie van nieuwe medische technologieën en toepassingen kunnen erg verschillen tussen maatschappelijke groepen en individuen. Het is daarom belangrijk om de ethische en sociale aspecten van de ontwikkeling, het gebruik, de acceptatie en de betaalbaarheid van ATMP's en onderliggende technologieën te (blijven) onderzoeken. Wanneer ATMP's als behandeling van grotere aandoeningen beschikbaar komen, is kennis en acceptatie van deze geneesmiddelen nodig om daadwerkelijke inbedding in de klinische praktijk te faciliteren. Daarom bevelen we aan laagdrempelige communicatie over de ontwikkelingen in het ATMP-veld een integraal onderdeel te laten vormen van communicatiestrategieën van betrokken stakeholders, waaronder overheden,

beoordelende organisaties en ontwikkelaars. Hierbij is nadrukkelijk nuancering noodzakelijk om geen onrealistische verwachtingen te scheppen, ten aanzien van werkzaamheid, effectiviteit, veiligheid en betaalbaarheid.

### **Aanbevelingen aan specifieke partijen**

#### **6. *Overheid en beoordelende organisaties: harmonisatie en aansluiting van wet- en regelgeving***

Het meest genoemde knelpunt omtrent wet- en regelgeving is fragmentatie van documenten, vereisten, loketten en procedures, zowel binnen Nederland als tussen EU-lidstaten. Dit omvat ook een ervaren gebrek aan onderlinge aansluiting van wet- en regelgeving en procedures tussen verschillende beoordelende organisaties in de geneesmiddellevenscyclus. In de context van ATMP's is het zeer wenselijk om:

- Te verkennen of GGO-procedures en -vereisten binnen de EU verder te harmoniseren zijn;
- De uitvoering van hospital exemption tussen EU-landen te harmoniseren, inclusief beoordelingsprocedures en -vereisten;
- Procedures, tijdslijnen en vereiste bewijslast voor markregistratie- en vergoedingsbeoordelingen binnen Nederland en tussen EU-lidstaten aan te laten sluiten.

#### **7. *Overheid en beoordelende organisaties: transparantie***

Gebrek aan transparantie over ontwikkelings- en beoordelingsprocessen, stakeholders/initiatieven en verantwoordelijkheden in de geneesmiddellevenscyclus is een breed gepercipieerd knelpunt. Hoewel bepaalde informatie wel publiek beschikbaar is, is deze veelal gefragmenteerd en daardoor onvindbaar en onbruikbaar. Het verdient aanbeveling informatie (beter) te ontsluiten en te centraliseren, onder meer met betrekking tot:

- Producten die de EMA ATMP-classificatieprocedure hebben doorlopen, maar niet als ATMP zijn geclassificeerd, inclusief de specifieke argumentatie. Deze informatie is beschikbaar op de EMA-website, maar slecht te vinden en te begrijpen.
- Uitkomsten van wetenschappelijke adviestrajecten van beoordelende organisaties die voor een breed publiek van ontwikkelaars van belang kunnen zijn. Hoewel sommige informatie vertrouwelijk is, voorkomt het periodiek openbaar maken van (geaggregeerde) antwoorden op vaak gestelde vragen dat de individuele ontwikkelaar het wiel opnieuw moet uitvinden.
- De ATMP's die in Nederland beoordeeld en goedgekeurd zijn onder hospital exemption.
- De processen, partijen en overwegingen die een rol spelen in de vergoeding van ATMP's via het open systeem, inclusief de ATMP's die zijn goedgekeurd onder hospital exemption.

#### **8.a. *Overheid: capaciteit en inbedding***

Gebrek aan kennis van en ervaring met ATMP-ontwikkeling en -beoordeling is voor verschillende knelpunthema's besproken. Hoewel dit in het bijzonder geldt voor sommige hooggespecialiseerde functies in het ATMP-veld is ook breder in de geneesmiddellevenscyclus een tekort aan mensen met een relevante opleiding en ervaring gesignaleerd. We bevelen aan op centraal niveau in te zetten op een versterking van *human capital* en hierbij kennisinstellingen, bedrijven en bestaande onderwijsprogramma's te betrekken.



### *8.b. Universiteiten en universitair medische centra: capaciteit en inbedding*

Vooral academische ontwikkelaars ervaren een gebrek aan onder andere regulatoire, economische en juridische kennis en ervaring. Voor het vergaren van benodigde kennis en het betrekken van de juiste expertise ligt enerzijds verantwoordelijkheid bij een ontwikkelaar zelf. Anderzijds kan uitwisseling, organisatie en opbouw van kennis omtrent productiecapaciteit, wet- en regelgeving, marktregistratie, HTA, IP en business development binnen en tussen kennisinstellingen gestimuleerd worden. Hier ligt een belangrijke taak voor onder andere goed geïnformeerde en uitgeruste TTO's, Regionale Ontwikkeling Maatschappijen, *science parks* en *start-up incubators*.

### *9. Overheid en subsidieverstrekking: financiering*

Voor geneesmiddelonderzoek in het algemeen en onderzoek met ATMP's in het bijzonder is voldoende en consistente financiering essentieel om het geneesmiddel door te ontwikkelen. Specifieke aspecten waarvoor financiering als ontoereikend en beperkend wordt ervaren, zijn de preklinische ontwikkelingsfase en valorisatie, waaronder regulering, HTA, IP en business development. Dit is deels gerelateerd aan de sterke representatie van academische en kleine ontwikkelaars in het ATMP-veld. Investering in uitbreiding van kennis en innovatie ten aanzien van preklinische ontwikkeling en valorisatie komt echter ook private ontwikkelaars ten goede. Gebrek aan financiering, specifiek ten aanzien van deze twee aspecten, zorgt ervoor dat doorontwikkeling van therapieën, al dan niet door overname of samenwerking, gehinderd wordt. We bevelen daarom aan de financieringsstructuren voor de uitvoering van preklinisch onderzoek en valorisatie te verbeteren. Bestaande initiatieven kunnen een rol spelen bij het duurzaam inbedden en delen van deze kennis. Subsidieverstrekkingen kunnen daarnaast in een vroeg stadium als voorwaarde stellen dat specifieke (translationele) expertise wordt betrokken. Een voorbeeld van bestaande valorisatiefinanciering zijn de KWF *Proof of Concept*-subsidie en het voucherinitiatief van RegMedXB.

### *10. Ontwikkelaars: vroegtijdige interactie met beoordelende organisaties*

Gedurende een traject dat leidt tot beoordeling van een klinische studie, marktregistratie of vergoeding zijn interacties met de beoordelende organisaties mogelijk over bijvoorbeeld bewijslast en onderbouwing. De afgelopen jaren zijn hiervoor nieuwe interactiemogelijkheden ontwikkeld, waaronder enkele voor specifieke doelgroepen zoals publieke ATMP-ontwikkelaars, bijvoorbeeld door de EMA. We bevelen aan actief en vroegtijdig gebruik te maken van dergelijke interactiemogelijkheden en tegelijkertijd de mogelijkheden hiervoor actief te communiceren.

## 7. REFERENTIES

1. European Union. *Regulation (EC) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004*. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=celex:32007R1394> (2007).
2. Meij, P., Veltrop, L. A. & de Wilde, S. P. *Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs) naar de reguliere klinische zorg Knelpunten en Mogelijkheden*. [https://www.zonmw.nl/sites/zonmw/files/typo3-migrated-files/Rapport\\_-\\_ATMPs\\_naar\\_de\\_reguliere\\_klinische\\_zorg.pdf](https://www.zonmw.nl/sites/zonmw/files/typo3-migrated-files/Rapport_-_ATMPs_naar_de_reguliere_klinische_zorg.pdf) (2016).
3. Meij, P., Canals, J. M., Lowery, M. & Scott, M. *Advanced Therapy Medicinal Products*. <https://www.leru.org/files/LR-BP-ATMP.pdf> (2019).
4. Coppens, D. G. M., la Fontaine-Ros, W., van Gils, C. H. & Mewe, R. *Cel- en gentherapie naar de oncologische klinische praktijk Kansen en knelpunten voor innovatie vanuit de academie*. <https://www-newacc.kwf.nl/sites/default/files/2021-09/KWF-rapport-cel-en-gentherapie.pdf> (2021).
5. ten Ham, R. M. T. *et al.* Challenges in Advanced Therapy Medicinal Product Development: A Survey among Companies in Europe. *Mol Ther Methods Clin Dev* **11**, 121–130 (2018).
6. de Wilde, S., Guchelaar, H.-J., Zandvliet, M. L. & Meij, P. Clinical development of gene- and cell-based therapies: overview of the European landscape. *Mol Ther Methods Clin Dev* **3**, 16073 (2016).
7. Dutch Association Innovative Medicines. *Advanced therapy medicinal products. A guidebook for companies in the Netherlands from clinical trials to market access*. (2020).
8. European Union. *Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use*. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A02001L0083-20220101> (2001).
9. ten Ham, R. M. T. *et al.* Key Considerations in the Health Technology Assessment of Advanced Therapy Medicinal Products in Scotland, The Netherlands, and England. *Value in Health* **25**, 390–399 (2022).
10. Gomes, K. L. G., da Silva, R. E., da Silva, J. B., Bosio, C. G. P. & Novaes, M. R. C. G. Post-marketing authorisation safety and efficacy surveillance of advanced therapy medicinal products in Brazil, the European Union, the United States and Japan. *Cytotherapy* **25**, 1113–1123 (2023).
11. Morrow, D., Ussi, A. & Migliaccio, G. Addressing Pressing Needs in the Development of Advanced Therapies. *Front Bioeng Biotechnol* **5**, (2017).
12. Abou-El-Enein, M. *et al.* Good Manufacturing Practices (GMP) manufacturing of advanced therapy medicinal products: a novel tailored model for optimizing performance and estimating costs. *Cytotherapy* **15**, 362–383 (2013).
13. Imran, M. & Almusharraf, N. *Qualitative Research Methods*, by Monique Hennink, Inge Hutter, and Ajay Bailey. London: SAGE Publications. *Quality & Quantity*. 57 (2023).
14. Europese Unie. Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency. (EUR-Lex, 2004). → deze moet eruit: check of rest dan nog doorgetrokken moet worden? Of extra ref ertussen als 13...
15. European Union. *Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products*. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex:32000R0141> (1999).
16. European Union. *Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and amending Regulation (EEC) No 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004*. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex:32006R1901> (2006).

17. European Medicines Agency. Support for advanced-therapy developers. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/advanced-therapies/support-advanced-therapy-developers> (2023).
18. European Medicines Agency. Advanced therapy medicinal products - ATMP pilot for academia and non profit organisations. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/advanced-therapy-medicinal-products-overview#atmp-pilot-for-academia-and-non-profit-organisations-section> (2023).
19. European Medicines Agency. PRIME: priority medicines. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines> (2023).
20. López-Paniagua, M. *et al.* Advanced Therapy Medicinal Products for the Eye: Definitions and Regulatory Framework. *Pharmaceutics* **13**, 347 (2021).
21. European Union. *Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 on setting standards of quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells.* <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex:32004L0023> (2004).
22. European Union. *Regulation (EU) 2017/745 of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on medical devices, amending Directive 2001/83/EC, Regulation (EC) No 178/2002 and Regulation (EC) No 1223/2009 and repealing Council Directives 90/385/EEC and 93/42/EEC.* <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32017R0745> (2017).
23. European Medicines Agency. *European Medicines Agency pre-authorisation procedural advice for users of the centralised procedure (EMA/821278/2015).* [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/european-medicines-agency-pre-authorisation-procedural-advice-users-centralised-procedure\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/european-medicines-agency-pre-authorisation-procedural-advice-users-centralised-procedure_en.pdf) (2023).
24. European Medicines Agency. *Guideline on the scientific application and the practical arrangements necessary to implement Commission Regulation (EC) No 507/2006 on the conditional marketing authorisation for medicinal products for human use falling within the scope of Regulation (EC) No 726/2004 (EMA/CHMP/509951/2006, Rev.1).* (2016).
25. European Medicines Agency. Conditional marketing authorisation. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/conditional-marketing-authorisation>. (2023).
26. European Medicines Agency. *Guideline on procedures for the granting of a marketing authorisation under exceptional circumstances, pursuant to article 14 (8) of regulation (EC) No 726/2004 (EMEA/357981/2005).* (2005).
27. Ministerie Volksgezondheid Welzijn en Sport. *Geneesmiddelenwet.* <https://wetten.overheid.nl/jci1.3:c:BWBR0021505&z=2022-01-31&g=2022-01-31> (2007).
28. European Medicines Agency. Compassionate use. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compassionate-use> (2023).
29. College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Compassionate use programma. <https://www.cbgmeb.nl/onderwerpen/hv-compassionate-use-programma> (2023).
30. Zorginstituut Nederland. *Informatiemateriaal over de stand van de wetenschap en praktijk (SWP).* <https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/zinl/documenten/publicatie/2023/04/11/beoordeling-swp-2023/Informatiemateriaal+over+de+Stand+van+de+Wetenschap+en+Praktijk.pdf> (2023).
31. Zorgverzekeraars Nederland. Formulieren: CieBAG. ZN Formulieren. <https://www.znformulieren.nl/formulieren?folderid=6829604864&title=CieBAG> (2022).
32. Zorginstituut Nederland. Horizonscan Geneesmiddelen. <https://www.horizonscangeneesmiddelen.nl> (2023).

33. van Lessen Kloek, K. *Pricing & Reimbursement Laws and Regulations 2023 | Netherlands. Pricing & Reimbursement Laws and Regulations 2023*. <https://www.globallegalinsights.com/practice-areas/pricing-and-reimbursement-laws-and-regulations/netherlands> (2023).
34. Eerste Kamer der Staten-Generaal. Bijlage: *Uitgebreide (technische) toelichting van de ontwikkelingen en knelpunten rondom ATMP's*. [https://www.eerstekamer.nl/nonav/overig/20220401/uitgebreide\\_technische\\_toelichting/document](https://www.eerstekamer.nl/nonav/overig/20220401/uitgebreide_technische_toelichting/document) (2022).
35. Zorginstituut Nederland. Voorwaardelijke toelating weesgeneesmiddelen, conditionals en exceptionals. <https://www.zorginstituutnederland.nl/werkagenda/voorwaardelijke-toelating-weesgeneesmiddelen-conditionals-en-exceptionals> (2023).
36. Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie. *Drug Access Protocol*. <https://www.nvmo.org/wp-content/uploads/2022/04/20211223-Drug-Access-Protocol-NVMO-NVALT-definitief-v2.pdf> (2022).
37. Minister van Volksgezondheid Welzijn en Sport. *Kamerbrief Geneesmiddelenbeleid (29 477, nr. 757)*. <https://zoek.officielebekendmakingen.nl/dossier/kst-29477-757.html> (2022).
38. European Commission. Regulation on Health Technology Assessment. *Health Technology Assessment* [https://health.ec.europa.eu/health-technology-assessment/regulation-health-technology-assessment\\_en](https://health.ec.europa.eu/health-technology-assessment/regulation-health-technology-assessment_en) (2021).

## 8. APPENDIX

Tabel A1: Begrippen

Begrip	Toelichting
<b>Advanced Therapy Medicinal Product (ATMP)</b>	Een ATMP is een biologisch geneesmiddel voor menselijk gebruik. Volgens de European Regulering (EC) No 1394/2007 worden ATMP's onderverdeeld in vier groepen: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gene therapy medicinal product (GTMP);</li> <li>- Somatic cell therapy medicinal product (sCTMP);</li> <li>- Tissue engineered medicinal product (TEP);</li> <li>- Combined Advanced Therapy Medicinal Product (cATMP)</li> </ul>
<b>Financierende instanties</b>	Met een financierende instantie wordt een publieke of private organisatie bedoeld die financiering verstrekt voor onderzoeks- en ontwikkelingsdoeleinden van ATMP's.
<b>Kennisnetwerken</b>	Met een kennisnetwerk wordt verwezen naar een groep van experts, een onderzoeksinstituut, of zorgorganisatie welke richtlijnen biedt voor de ontwikkeling, regulering, vergoeding en/of het gebruik van ATMP's, met ten minste één Nederlandse partner, en welke volledig binnen Europa is gevestigd (e.g., onderzoeksconsortia, public-private partnerships of ATMP-commissie).
<b>Klinisch onderzoek</b>	Het geneesmiddel wordt in een gecontroleerde omgeving op proefpersonen getest op veiligheid en effectiviteit
<b>Klinische praktijk</b>	Het product wordt door patiënten in de klinische praktijk gebruikt.
<b>Knelpunt</b>	Een factor of situatie welke ervaren wordt als ingewikkeld of vertragend voor de ontwikkeling, markttoegang, goedkeuring, vergoeding, implementatie in een klinische richtlijn of een ander aspect in de levenscyclus van een ATMP in Nederland.
<b>Geneesmiddel-levenscyclus</b>	De levenscyclus van ATMP's, zoals geadresseerd in deze studie, spant van preklinische ontwikkeling tot inbedding in de klinische praktijk (zie Figuur 1).
<b>Marktregistratie</b>	Op basis van preklinisch en klinisch onderzoek wordt het product beoordeeld op kwaliteit, veiligheid en effectiviteit. Op basis van de <i>benefit-risk</i> balans wordt het product toegelaten op de (Europese) markt.
<b>Markttoegang</b>	Wanneer een product zowel marktregistratie als vergoeding heeft verkregen.
<b>Ontwikkelaar</b>	Een bedrijf, academisch centrum, onderzoekscentrum, samenwerking of een andere onderneming wordt beschouwd als een ontwikkelaar indien deze gedurende de periode van 2008 – 2023 betrokken was in een of meerdere (vroeg) klinische onderzoeksfases van ATMP's voor menselijk gebruik en/of een aanvraag voor marktregistratie heeft ingediend, of houder is van een handelsvergunning, of een ATMP onder hospital exemption heeft.
<b>Oplossingsrichting</b>	Een factor of situatie welke ervaren wordt als faciliterend, bevorderend, of vereenvoudigend voor de ontwikkeling, markttoegang of beoordeling van een ATMP in Nederland.
<b>Overheid en beoordelende organisaties</b>	Een (overheids)organisatie die verantwoordelijkheid draagt rondom de beoordeling van ATMP's voor het gebruik in klinische onderzoeken en klinische praktijk, het afgeven van een handelsvergunning of vergoedingsbeslissingen.

<b>Begrip</b>	<b>Toelichting</b>
<b>Preklinisch onderzoek</b>	Met behulp van preklinische modellen wordt de potentiële veiligheid en effectiviteit voor menselijk gebruik onderzocht.
<b>Private ontwikkelaar</b>	Een commercieel bedrijf, onderzoeksfaciliteit, samenwerking of andere partij welke betrokken is (geweest) bij één of meer translationele, (vroeg) klinische onderzoeksfasen van ATMP's voor menselijk gebruik, en/of een aanvraag voor een handelsvergunning heeft ingediend, een handelsvergunning heeft verkregen of van plan is een handelsvergunning of hospital exemption te verkrijgen in Nederland.
<b>Publieke ontwikkelaar</b>	Een non-profitbedrijf, academisch centrum, onderzoeksfaciliteit, samenwerking of andere partij welke betrokken is (geweest) bij één of meer translationele, (vroeg) klinische onderzoeksfasen van ATMP's voor menselijk gebruik, en/of een aanvraag voor een handelsvergunning heeft ingediend, een handelsvergunning heeft verkregen of van plan is een handelsvergunning of hospital exemption te verkrijgen in Nederland.
<b>Regulering</b>	Een reeks afdwingbare eisen die zijn vastgesteld door een overheidsorganisatie die normen voor processen of praktijken verbiedt of specificceert, gericht op markttoegang en vergoeding van ATMP's in Nederland.
<b>Stakeholder</b>	Een stakeholder kan een organisatie zijn (e.g., overheid, of patiëntenorganisatie), autoriteit, of bedrijf, welke in Nederland is gevestigd en/of activiteiten onderneemt die een directe impact hebben op de ontwikkeling van ATMP's. Stakeholders in een adviserende rol, zoals consultants, worden niet geïnccludeerd.
<b>Vergoeding</b>	Wanneer het geneesmiddel marktregistratie heeft verkregen, wordt er beoordeeld door de nationale organisatie of het product kosteneffectief wordt geacht en het vergoed zou moeten worden.

Tabel A2: In- en exclusiecriteria per stakeholdergroep

Code	Stakeholder groep	Inclusiecriteria
1	Ontwikkelaars	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Betrokken in de ontwikkeling van ATMP's zoals beschreven in de ATMP-verordening (EC) 1394/2007 tussen 2008 en 2023</li> <li>- Desbetreffende ATMP is bestemd voor menselijk gebruik</li> <li>- Is een sponsor van klinisch onderzoek dat terug te vinden is in publieke databases;</li> <li>- En/of is een <i>marketing authorization holder</i> (MAH) van een door EMA-beoordeelde ATMP tussen 2008 en 2023</li> <li>- En/of beschikt over een ATMP die goedgekeurd was voor gebruik onder hospital exemption in Nederland tussen 2008 en 2023, wat publiek beschikbare informatie is</li> <li>- En/of is een auteur van een relevante informatiebron.</li> </ul>
1a	Private ontwikkelaars	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Is een ontwikkelaar welke een ATMP op de markt brengt mede om winst te maken.</li> </ul>
1b	Publieke ontwikkelaars	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Is een ontwikkelaar welke een ATMP op de markt brengt zonder winst oogmerk.</li> </ul>
2	Overheid en gerelateerde organisaties	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Betrokken bij de beoordeling van klinisch onderzoek met ATMP's, welke uitgevoerd worden in Nederland;</li> <li>- Betrokken bij de beoordeling tot MA van ATMP's;</li> <li>- Betrokken bij de beoordeling tot vergoeding van ATMP's;</li> <li>- Is een inspectie met betrekking tot ATMP's;</li> <li>- Is een onderzoeksfaciliteit die de ATMP-ontwikkeling onderzoekt.</li> </ul>
3	Patiëntenorganisatie	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Betrokken of baat hebbend bij de ontwikkeling van ATMP's;</li> <li>- Kan geïdentificeerd worden via publiek toegankelijke databases (e.g., zorgkaart.nl, patiëntenfederatie.nl).</li> </ul>
4	Kennisnetwerken	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Is een netwerk dat betrokken is bij de ontwikkeling van ATMP's in Nederland;</li> <li>- Is een netwerk dat erkend is door het wetenschappelijk werkveld;</li> <li>- Is een werkgroep met betrekking tot advies, beoordeling of ontwikkeling van ATMP's;</li> <li>- Is een werkgroep die (deels) Nederland vertegenwoordigt in, e.g., internationale werkgroepen, met een Nederlands lid.</li> </ul>
5	Koepelorganisaties	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Een organisatie die de belangen behartigt van stakeholders, zoals hier genoemd (ontwikkelaars, overheid en gerelateerde organisaties, patiëntenorganisaties en/of kennisnetwerken);</li> <li>- Een organisatie erkend door het wetenschappelijke werkveld.</li> </ul>
6	Financierende instanties	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Een instantie die financiering (e.g. subsidies) verstrekt voor de ATMP-ontwikkeling in Nederland, die geen venture capital is.</li> </ul>

### Tabel A3: Zoekstrategie per stakeholdergroep

In de kolommen de stakeholders, zie ook Tabel A2. In de rijen de gebruikte databases, waarbij een x op de kruising representeert dat de verwachting was de desbetreffende stakeholder in de desbetreffende database te kunnen identificeren.

	1		2	3	4	5	6
	1a	1b					
Clinicaltrials.gov	x	x					
Clinicaltrialsregister.eu	x	x					
Nederlandse wetgeving			x				
Dutch Lifescience Database (Biotechgate)	x						
EMA's SME registry	x						
Grant databases (KWF, ZonMw, CORDIS, NWO)	x	x			x		x
Overton	x	x	x	x	x	x	x
Patiëntenfederatie Nederland (PFN)				x			x
Pubmed.gov	x	x	x	x	x	x	
Regulation (EC) 1394/2007			x				



**Tabel A4: Zoektermen voor het identificeren van stakeholders in relevante databases**

Database	Datum	Zoekterm
Clinicaltrials.gov	27-02-2023	"ATMP" OR "gene therapy" OR "Tissue engineering" OR "cell therapy" OR "Advanced Therapy Medicinal Product" OR "gene therapy" OR "Tissue engineering" OR "cell therapy" OR "Advanced Therapeutic Medicinal Product" OR "Somatic cell therapy products" OR "Tissue engineered products" OR "Combined medical products and devices", results in the Netherlands
EMA SME registry via: <a href="http://www.fmapps.ema.europa.eu">www.fmapps.ema.europa.eu</a>	24-04-2023	ATMP (EC1394/2007), intended for Human Use, country: Netherlands
Clinicaltrialsregister.eu	03-03-2023	"ATMP", OR "gene therapy", OR "Tissue engineering", OR "cell therapy", OR "Advanced Therapy Medicinal Product", "ATMP", OR "gene therapy", OR "Tissue engineering", OR "cell therapy", OR "Advanced Therapeutic Medicinal Product", OR "Somatic cell therapy products", OR "Tissue engineered products", OR "Combined medical products and devices"
NWO via: <a href="http://www.nwo.nl/projecten">www.nwo.nl/projecten</a>	14-03-2023	"Advanced Therapy Medicinal Products" OR "ATMP" OR "Cell Therapy" OR "Tissue engineered product" OR "Gene therapy"
Dutchlifescience database via: <a href="http://www.dutchlifescience.com">www.dutchlifescience.com</a>	25-04-2023	"Advanced therapy medicinal products" OR "Gene therapy" OR "Tissue engineered product" OR "Cell therapy" OR "ATMP"
KWF via: <a href="http://www.kwf.nl/onderzoek/onderzoeksdatabase">www.kwf.nl/onderzoek/onderzoeksdatabase</a>	03-04-2023	"Gentherapie", "gene therapy", "ATMP", "Advanced Therapy Medicinal Products", "Celtherapie", "cell therapy", "Tissue engineering"
CORDIS via: <a href="https://cordis.europa.eu/">https://cordis.europa.eu/</a>	21-04-2023	contenttype='project' AND relatedRegion/region/euCode='NL' AND ('atmp' OR 'advanced therapy medicinal product' OR 'gene therapy' OR 'tissue engineering' OR 'Somatic cell therapy')

- Sommige databases lieten het niet toe om een (uitgebreide) zoekterm te gebruiken. In deze databases werd de relevante informatie handmatig of d.m.v. het zoeken naar de individuele termen geëxtraheerd waarna vervolgens de in- en exclusiecriteria toegepast konden worden.
- Zoektermen werden specifiek aan de database aangepast om zo goed mogelijk de relevante informatie te verkrijgen. Daarbij werden de zoektermen tussen de verschillende databases zo uniform mogelijk gehouden.

**Tabel A5: Zoektermen per database ter identificatie van grijze en wetenschappelijke literatuur**

Database	Datum	Zoekterm
Overton via: <a href="https://app.overton.io/">https://app.overton.io/</a>	28-06-2023	("advanced therapy medicinal product" OR "advanced therapy medicinal products" OR "advanced therapeutic medicinal product" OR "advanced therapeutic medicinal products" OR "ATMP*" OR "celtherapie*" OR "cell therapy" OR "cell therapies" OR "cell-based therapy" OR "cell-based therapies" OR "gentherapie*" OR "gene therapy" OR "gene therapies" OR "tissue engineered medicine" OR "tissue engineered medicines" OR "tissue engineered product" OR "tissue engineered products" OR "combined ATMP") AND ("Europ*" OR "Nederland*" OR "Holland" OR "Dutch" OR "Nederland")
Pubmed via: <a href="http://pubmed.gov">http://pubmed.gov</a>	03-07-2023	(marketing[MeSH Terms] OR approval process, drug[MeSH Terms] OR legislation as topic[MeSH Terms] OR "regulatory approval*" [tiab] OR "regulatory agenc*" [tiab] OR EMA [tiab] OR "regulatory pathway*" [tiab] OR legislat* [tiab] OR benefit-risk* [tiab] OR risk-benefit* [tiab] OR authorization* [tiab] OR licens* [tiab] OR marketing [tiab] OR drug cost [MeSH Terms] OR technology assessment, biomedical [MeSH Terms] OR costs and cost analysis [MeSH Terms] OR "health technology assessment*" [tiab] OR HTA [tiab] OR reimburse* [tiab] OR cost-benefit* [tiab] OR pric* [tiab] OR access* [tiab] OR cost* [tiab] OR intellectual property [MeSH Terms] OR business* [tiab] OR commercial* [tiab] OR IP [tiab] OR "intellectual property*" [tiab])  AND (Dutch OR Netherlands OR EMA OR "European Medicines Agency" OR "Europe*")  AND (("ATMP" OR "gene therapy" OR "Tissue engineering" OR "cell therapy" OR "Advanced Therapy Medicinal Product" OR "Advanced Therapeutic Medicinal Product" OR "Somatic cell therapy products" OR "Tissue engineered products" OR "Combined medical products and devices") Filters: from 2008 – 2023
Embase via: <a href="http://embase.com">http://embase.com</a>	03-07-2023	('law' OR 'regulatory approval' OR 'regulatory agenc*' OR 'regulatory pathway' OR 'risk-benefit*' OR 'authori?ation' OR 'market access' OR 'biomedical technology assessment' OR 'cost benefit analysis' OR 'patent')  AND ('Netherlands' OR 'Dutch: ab,ti OR 'European Medicines Agency' OR 'Europe')  AND ('Advanced Therapy Medicinal Product*' OR 'ATMP' OR 'Advanced Therapeutic Medicinal Product')  AND [2008 – 2023]/py

**Tabel A6: In- en exclusiecriteria voor de grijze en wetenschappelijke literatuur**

	Criteria
<b>Inclusie als het document</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Een niet confidentieel document is met betrekking tot ATMP's voor menselijk gebruik</li> <li>- EN gepubliceerd is tussen januari 2008 en juli 2023</li> <li>- EN een (peer-reviewed) wetenschappelijk artikel is</li> <li>- OF een white paper, green paper, position paper, reflectiepaper, evaluatie, aanbeveling of verklaring is</li> <li>- OF een jaarverslag, trendanalyse, adviesrapport, actieplan of vergelijkbaar document is</li> <li>- OF een samenvatting van een conferentie of workshop is</li> <li>- OF een definitieve versie van een richtlijn is (i.e., exclusie van draft versies en opmerkingen van eerdere versies; cfr. exclusie)</li> <li>- OF een definitieve versie van wet- of regelgeving of richtlijn is voor ATMP's, die van kracht was tijdens de onderzoeksperiode</li> <li>- EN/OF de ATMP-ontwikkeling met een focus op de Europese context als geheel beschrijft</li> <li>- EN/OF de ATMP-ontwikkeling met een focus op de Nederlandse context beschrijft</li> <li>- EN resultaten rapporteert over de ontwikkeling van ATMP's, zoals perspectieven of knelpunten</li> </ul>
<b>Exclusie als het document</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- In een andere taal dan Nederlands of Engels is geschreven</li> <li>- OF hetzelfde document al in een andere taal is geïncludeerd</li> <li>- OF niet gevonden kan worden na redelijke inspanning</li> <li>- OF niet de finale versie is van een wet, beleid of richtlijn (i.e., draftversie die nog niet aangenomen is)</li> <li>- OF een abstract is van een conferentie</li> <li>- OF niet een geneesmiddel bespreekt dat voldoet aan de definitie van een ATMP voor menselijk gebruik, zoals beschreven in de in de ATMP-verordening (EC) 1394/2007</li> <li>- OF niet de ontwikkeling van een ATMP met betrekking tot Europa in zijn geheel of zonder implicatie voor Nederland beschrijft</li> <li>- OF geen knelpunten in de productlevenscyclus adresseert voor ATMP's</li> <li>- OF de mening van een individu of organisatie vertegenwoordigt, welke niet erkend wordt door het wetenschappelijke veld</li> <li>- OF beslissingen rond ATMP's omschrijft die door de autoriteiten zijn genomen (e.g., ACP-advies)</li> </ul>







**Universiteit  
Utrecht**



**UMC Utrecht**

