
149

Besluit van 23 maart 2012, houdende wijziging van het Besluit aanwijzing bijzondere medische verrichtingen 2007, inzake een vergunningplicht voor celtherapie

Wij Beatrix, bij de gratie Gods, Koningin der Nederlanden, Prinses van Oranje-Nassau, enz. enz. enz.

Op de voordracht van Onze Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, van 17 februari 2012, kenmerk DWJZ-3104791;

Gelet op artikel 2, tweede lid, van de Wet op bijzondere medische verrichtingen;

De Afdeling advisering van de Raad van State gehoord (advies van 7 maart 2012, nummer No. W13.12.0051/III);

Gezien het nader rapport van Onze Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport van 15 maart 2012, kenmerk DWJZ-3108099;

Hebben goedgevonden en verstaan:

ARTIKEL I

Artikel 1 van het Besluit aanwijzing bijzondere medische verrichtingen 2007 wordt als volgt gewijzigd:

1. Voor de tekst van artikel 1 wordt de aanduiding «1.» geplaatst.

2. Onderdeel d wordt vervangen door een nieuw onderdeel, luidende:
d. celtransplantatie, inhoudende het in- of aanbrengen van menselijke cellen bij patiënten om hun gezondheidstoestand te verbeteren, anders dan:

- het in- of aanbrengen van menselijke cellen als onderdeel van orgaantransplantatie als bedoeld onder a;
- autologe en allogene transplantatie van hematopoietische stamcellen uit beenmerg, perifere bloed of navelstrengbloed als bedoeld onder c;
- het in- of aanbrengen van weefsel waarvan de voor het beoogde klinisch gebruik relevante biologische eigenschappen, fysiologische functies of structurele eigenschappen niet zijn gewijzigd; of
- het toepassen van menselijk bloed als zodanig;

3. Er wordt een lid toegevoegd, luidende:

2. In afwijking van het eerste lid, aanhef, en onder d, is het niet verboden om zonder vergunning celtransplantatie toe te passen indien ten aanzien van de gebruikte cellen:

- a. een handelsvergunning op grond van artikel 40, eerste lid, van de Geneesmiddelenwet is verkregen;
- b. op grond van artikel 40, derde lid, onder d of f, van de Geneesmiddelenwet geen handelsvergunning nodig is voor het in voorraad hebben, verkopen, ter hand stellen of invoeren van het geneesmiddel; of
- c. goedkeuring van een bevoegde instantie als bedoeld in artikel 2, tweede lid, van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen is verkregen voor een onderzoeksprotocol als bedoeld in artikel 2, eerste lid, van die wet, waarvan het gebruik van die cellen deel uitmaakt.

ARTIKEL II

Het advies van de Afdeling advisering van de Raad van State wordt niet openbaar gemaakt op grond van artikel 26, zesde lid j° vijfde lid, van de Wet op de Raad van State, omdat het zonder meer instemmend luidt.

Dit besluit treedt in werking met ingang van 1 juli 2012.

Lasten en bevelen dat dit besluit met de daarbij behorende nota van toelichting in het Staatsblad zal worden geplaatst.

's-Gravenhage, 23 maart 2012

Beatrix

De Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport,
E. I. Schippers

Uitgegeven de *twaaalfde* april 2012

De Minister van Veiligheid en Justitie,
I. W. Opstelten

NOTA VAN TOELICHTING

Algemeen

Bijzondere verrichtingen die onder de reikwijdte van het Besluit aanwijzing bijzondere medische verrichtingen 2007 (hierna: het besluit) vallen, zijn ingevolge artikel 2, tweede lid, van de Wet op bijzondere medische verrichtingen (Wbmv) vergunningplichtig. Ingevolge artikel 1, onder c en d, van het besluit zoals dat luidde voor de onderhavige wijziging waren de volgende transplantaties van stamcellen al vergunningplichtig:

1. autologe en allogene transplantatie van hematopoietische stamcellen uit beenmerg, perifeer bloed en navelstrengbloed (hierna: hematopoietische stamceltransplantatie); en
2. transplantatie van stamcellen om ze verder te differentiëren tot cellen voor het genereren of regenereren van weefsels of organen (hierna: stamceltherapie).

De Regeling celtransplantatie 2011 (hierna: de regeling) die per 1 juli 2011 in werking trad (zie Stcrt. 2011, 10728) zorgde ervoor dat naast hematopoietische stamceltransplantatie en stamceltherapie in principe ook celtherapie (het transplanteren van gedifferentieerde menselijke cellen om ziekten of aandoeningen te voorkomen of te bestrijden) vergunningplichtig is geworden. De regeling is vastgesteld op grond van artikel 2, eerste lid, onder a, van de Wbmv. Een dergelijke regeling vervalt ingevolge artikel 2, tweede lid, van de Wbmv na vier jaar. Na het verstrijken van die vier jaar kan een verbod om deze handelingen te verrichten zonder vergunning uitsluitend worden voortgezet als dit in een algemene maatregel van bestuur wordt opgenomen. Dit wijzigingsbesluit voorziet hierin door de definitie in artikel 1, onder d, van het besluit uit te breiden van stamceltherapie naar celtransplantatie. Celtransplantatie omvat in dit besluit zowel stamceltherapie als celtherapie.

Niet elke vorm van celtherapie was door middel van de regeling onder de vergunningplicht op grond van artikel 2, eerste lid, onder a, van de Wbmv gebracht. Hierop waren in de regeling enkele uitzonderingen gemaakt. In het besluit worden deze uitzonderingen overgenomen en gaan ze tevens gelden voor stamceltherapie.

In deze toelichting wordt eerst ingegaan op de reikwijdte van het begrip celtransplantatie, daarna wordt ingegaan op de nieuwe vorm van celtransplantatie die aan het besluit is toegevoegd, namelijk celtherapie, en vervolgens worden de uitzonderingen op de vergunningplicht ingevolge artikel 2, tweede lid, van de Wbmv nader besproken.

Reikwijdte van het begrip celtransplantatie

De definitie van celtransplantatie wordt gegeven in artikel 1, onder d, van het besluit. Celtransplantatie omvat dus naast de al in het besluit opgenomen stamceltherapie nu ook celtherapie. Vervolgens is de reikwijdte beperkt door het opnemen van vier inperkingen. De eerste en de tweede inperking zijn opgenomen om te voorkomen dat uit het besluit een dubbele vergunningplicht zou volgen. De derde inperking is opgenomen om te voorkomen dat het in- of aanbrenge van weefsel waarvan de voor het beoogde klinisch gebruik relevante biologische eigenschappen, fysiologische functies of structurele eigenschappen niet zijn gewijzigd – ofwel transplantatie van niet wezenlijk gemanipuleerd weefsel – onder de vergunningplicht ingevolge het besluit komt te vallen. Bijlage 1 van verordening (EG) nr. 1394/2007¹ (hierna: de verordening) geeft een opsomming van de manipulaties die niet wezenlijk zijn.

¹ Verordening (EG) nr. 1394/2007 van het Europees Parlement en de Raad van 13 november 2007 betreffende geneesmiddelen voor geavanceerde therapie en tot wijziging van Richtlijn 2001/83/EG en Verordening (EG) nr. 726/2004 (PbEU 2007, L 324).

Hieronder vallen bijvoorbeeld snijden en filtreren. De vierde inperking is opgenomen om te voorkomen dat met deze wijziging van het besluit ook het in het kader van een bloedtransfusie intraveneus toedienen van volbloed (ter bestrijding van bloedarmoede en bloedverlies of in het geval van gebrekkige bloedaanmaak) onder de vergunningplicht ingevolge het besluit komt te vallen. Als het echter gaat om het toepassen van uit menselijk bloed geïsoleerde menselijke cellen, valt dit wel onder de definitie van celtransplantatie zoals geformuleerd in artikel 1, eerste lid, onder d, van het besluit.

Het transplanteren van menselijke cellen om ziekten of aandoeningen te voorkomen of te bestrijden (celtherapie)

Medische toepassing bij de mens van menselijke cellen gericht op het bestrijden van ziekten of aandoeningen omvat niet alleen hematopoïetische stamceltransplantatie en stamceltherapie, maar ook celtherapie. Het is van belang om te garanderen dat klinieken die deze vormen van therapie aanbieden, dit uitsluitend doen als dit veilig en werkzaam is. Daarom is ook celtherapie, voor zover dat nodig wordt geacht om verantwoorde zorg te kunnen leveren, onder de vergunningplicht van de Wbmv gebracht. Dat betekent dat voor die onderdelen celtherapie zonder vergunning ingevolge artikel 2, tweede lid, van de Wbmv verboden is. Voor zover celtherapie in de context van klinisch onderzoek wordt uitgevoerd moet dit onderzoek voldoen aan de vereisten van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO).

Uitzonderingen op de vergunningplicht

Zoals gezegd zijn er enkele generieke uitzonderingen op de vergunningplicht ingevolge artikel 2, tweede lid, van de Wbmv gemaakt. Deze zijn opgenomen in het – geheel nieuwe – artikel 1, tweede lid, van het besluit. Vanwege deze uitzonderingsbepalingen is een vergunning ingevolge artikel 2, tweede lid, van de Wbmv niet vereist voor celtransplantatie indien voor het daarbij toe te passen geneesmiddel een handelsvergunning op grond van artikel 40, eerste lid, van de Geneesmiddelenwet is verkregen, het toe te passen geneesmiddel valt onder artikel 40, derde lid, onder d of f, van de Geneesmiddelenwet of de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) over het onderzoeksprotocol waarvan het gebruik van cellen deel uitmaakt een positief oordeel heeft gegeven. Deze uitzonderingen zullen hierna achtereenvolgens worden toegelicht.

a. Geneesmiddel waarvoor ingevolge artikel 40, eerste lid, van de Geneesmiddelenwet een handelsvergunning is verkregen.

Nieuwe wetenschappelijke vooruitgang op biotechnologisch gebied heeft geleid tot meer geavanceerde therapieën, zoals gen- en celtherapie. Een geneesmiddel voor geavanceerde therapie, in het Engels aangeduid als advanced therapy medicinal product (hierna: ATMP), als bedoeld in de verordening is een geneesmiddel dat wezenlijk gemanipuleerde menselijke cellen of weefsels, of gerecombineerd DNA bevat.

De verordening bepaalt dat een ATMP alleen volgens de centrale procedure, dus via het Europees Geneesmiddelenbureau (European Medicines Agency, EMA), geregistreerd kan worden, en niet nationaal of via een decentrale of wederzijdse erkenningsprocedure. Vanwege de nieuwheid, complexiteit en technische specificiteit van ATMP's, waardoor specifieke deskundigheid en geharmoniseerde regels die noodzakelijk zijn om het vrije verkeer van deze geneesmiddelen in de Europese Unie te waarborgen, bleek het nodig deze ATMP's apart te regelen in een verordening.

De Committee for Medicinal Products for Human Use (CPMH) is het onderdeel van het EMA waarin alle lidstaten van de Europese Unie vertegenwoordigd zijn. De CPMH is verantwoordelijk voor de wetenschappelijke beoordeling van de kwaliteit en de afweging van de veiligheid versus de werkzaamheid van een geneesmiddel dat is aangemeld voor de centrale registratieprocedure. Voor de beoordeling van ATMP's is binnen het EMA een Comité voor geavanceerde therapieën (Committee for advanced therapy medicinal products) ingesteld, dat verantwoordelijk is voor het adviseren van de CPMH als het gaat om de beoordeling van ATMP's.

Na een positieve beoordeling door de CPMH verleent de Europese Commissie uiteindelijk de handelsvergunning en mag het geneesmiddel in het handelsverkeer worden gebracht. Hieraan is in Nederland uitvoering gegeven in artikel 40, eerste lid, van de Geneesmiddelenwet.

ATMP's, uitgezonderd de weefselmanipulatieproducten, die op 30 december 2008 overeenkomstig de nationale of communautaire wetgeving rechtmatig in de Europese Unie in de handel waren, moesten uiterlijk op 30 december 2011 aan de bepalingen van de verordening voldoen. Weefselmanipulatieproducten die overeenkomstig op 30 december 2008 geldende nationale of communautaire wetgeving rechtmatig op de markt van de Europese Unie in de handel waren, moeten uiterlijk op 30 december 2012 aan de bepalingen van de verordening voldoen.

b. Het toe te passen geneesmiddel valt onder artikel 40, derde lid, onder d of f, van de Geneesmiddelenwet.

Bij uitzondering kunnen ook geneesmiddelen die (nog) niet zijn toegelaten op grond van de verordening worden voorgeschreven voor klinische bereiding en toepassing buiten de context van onderzoek. Hierbij kunnen worden onderscheiden:

– Ziekenhuisuitzondering in Nederland: de zgn. hospital exemption

In bepaalde situaties kan een uitzondering worden gemaakt op de eis dat voor het ATMP een handelsvergunning via de centrale Europese procedure moet zijn verleend. Eén van die uitzonderingen wordt omschreven als de zogenaamde «ziekenhuisuitzondering» (meestal aangeduid met de Engelse term «hospital exemption»²). Voor Nederland is in de Geneesmiddelenwet omschreven onder welke voorwaarden op een ATMP een hospital exemption van toepassing kan zijn. Artikel 40, derde lid, onder d, van de Geneesmiddelenwet omschrijft deze als: «geneesmiddelen voor geavanceerde therapie die met toestemming van het Staatstoezicht op de volksgezondheid worden bereid door een fabrikant volgens een recept voor een op bestelling gemaakt geneesmiddel dat voor een bepaalde patiënt op niet routinematige basis volgens specifieke kwaliteitsnormen en binnen dezelfde lidstaat in een ziekenhuis wordt gebruikt onder de exclusieve professionele verantwoordelijkheid van een arts». In concreto betekent dit dat de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) de bereiding en het gebruik van producten onder de hospital exemption moet goedkeuren voordat het product mag worden toegepast.

– Compassionate use programma

Een andere uitzondering op de eis dat het ATMP een handelsvergunning via de centrale Europese procedure moet hebben, is het zogenaamde «compassionate use» programma.³ Het moet dan gaan om

² Dat de handelsvergunning niet van toepassing is voor de ziekenhuisuitzondering is neergelegd in Richtlijn 2001/83/EG van het Europees Parlement en de Raad van 6 november 2001 tot vaststelling van een communautair wetboek betreffende geneesmiddelen voor menselijk gebruik (PbEG 2001, L 311).

³ Dat een handelsvergunning niet van toepassing is op een compassionate use programma is neergelegd in Verordening (EG) nr. 726/2004/EG van het Europees Parlement en de Raad van 31 maart 2004 tot vaststelling van communautaire procedures voor het verlenen van vergunningen en het toezicht op geneesmiddelen voor menselijk en diergeneeskundig gebruik en tot oprichting van een Europees Geneesmiddelenbureau (PbEU 2004, L 136). Hierin wordt duidelijk gemaakt dat het hier om een nationale bevoegdheid gaat.

een nog niet geregistreerd ATMP voor een chronische of levensbedreigende aandoening, waarvoor geen bij de patiënt minstens even goed werkend alternatief geregistreerd geneesmiddel op de markt is en het schrijnende gevallen van patiënten betreft. De goedkeuring voor een zogenaamd «compassionate use» programma wordt verleend door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) op voorwaarde dat het een geneesmiddel – in dit geval ATMP – betreft waarvoor een aanvraag voor een handelsvergunning is ingediend of waarvoor de klinische proeven nog gaande zijn. De Geneesmiddelenwet biedt in artikel 40, derde lid, onder f, de mogelijkheid om het ongeregistreerde middel tijdelijk voor een bepaald cohort toe te staan.

c. Uitzondering op grond van de WMO

Naast bovengenoemde uitzonderingen is er nog een derde uitzondering gemaakt. Het gaat om klinische toepassing van celtransplantatie in het kader van onderzoek dat aan de vereisten van de WMO voldoet. Zo'n toepassing valt nu niet meer onder de vergunningplicht ingevolge artikel 2 van de Wbmv. Onderzoek naar celtransplantatie is al op andere wijze afdoende wettelijk geregeld. Op grond van de WMO dient een onderzoeksvoorstel te worden voorgelegd aan een bevoegde commissie die daarover haar positieve oordeel moet hebben gegeven voordat het onderzoek mag worden uitgevoerd.

Administratieve lasten en bedrijfseffecten

De invloed van dit besluit op de administratieve lasten en de bedrijfseffecten is verwaarloosbaar klein nu het naar verwachting slechts om enkele vergunningen per jaar zal gaan. Daarbij komt dat ingevolge het gewijzigde besluit het medisch-wetenschappelijk onderzoek met menselijke cellen niet langer onder de vergunningplicht ingevolge artikel 2, tweede lid, van de Wbmv valt. Dit levert enige verlichting op.

Inwerkingtreding

Wat betreft de inwerkingtreding van dit besluit is aangesloten bij het kabinetsbeleid inzake vaste verandermomenten van regelgeving.

De Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport,
E. I. Schippers