

# Eindrapportage

## Uitvoering verbeterplan Getherapie

Opgesteld door Bureau GGO

Versie 22 april 2020

## Inleiding

Op 31 oktober 2019 is het verbeterplan genterapie door RIVM/Bureau GGO vastgesteld. Aan de hand van het verbeterplan optimaliseert het RIVM binnen de huidige beleidskaders de vergunningverlening voor toepassingen van genterapie, zonder in te boeten op de waarborging van de veiligheid van mens en milieu. De maatregelen in het verbeterplan richten zich op:

1. het waarborgen dat vergunningverlening altijd binnen wettelijke termijnen plaatsvindt;
2. het optimaliseren van het vergunningverleningsproces.

Met de maatregelen in het verbeterplan worden binnen de geldende wettelijke mogelijkheden van het Besluit ggo, het proces vereenvoudigd en de doorlooptijd verkort van vergunningaanvragen voor medische ggo toepassingen voor de mens in Nederland. Hierbij wordt zo veel mogelijk aangesloten bij de praktijken in andere Europese landen.

Dit document rapporteert over de maatregelen zoals die zijn genomen in het kader van het verbeterplan. Zoals gesteld in het verbeterplan zal het lastig zijn om de opbrengst van de individuele maatregelen te kwantificeren, omdat het samenspel van meerdere maatregelen gezamenlijk bijdraagt aan de uiteindelijk behaalde verbetering. Daarnaast lopen er ook nog buiten het verbeterplan om acties die uiteindelijk van invloed zijn op de uitvoeringspraktijk in Nederland. Zo zal de voorgenomen wijziging van het Besluit ggo een verkorting opleveren van de wettelijke proceduretermijn. Ook loopt er nog inhoudelijk overleg op Europees niveau over de uitbreiding van de huidige Europees afgesproken aanvraagformulieren en milieurisicobeoordelingen.

In het plan zijn 16 maatregelen voorgesteld om te komen tot een verbeterde procesvoering en uitvoeringspraktijk rond de vergunningverlening van genterapie onderzoek. Van deze maatregelen zijn er 13 afgerond, is er nog één maatregel in uitvoering die zal worden afgerond in Q4 2020, en zijn twee maatregelen aangemerkt als doorlopende acties die zijn ingebed in de uitvoeringspraktijk.

Achtereenvolgend worden hierna besproken de afgeronde maatregelen, de nog lopende maatregelen en wordt aandacht besteed aan de impact en de effectiviteit van de uitgevoerde maatregelen.

## Afgeronde acties / maatregelen

### Actie: Capaciteit RIVM is toereikend voor tijdige afhandeling.

Wie: RIVM en IenW

Verbeterplan maatregel: 1

Status: Afgerond

Toelichting: De capaciteit voor vergunningverlening is in goede balans met het huidige activiteitsniveau d.w.z. de huidige stroom aanvragen en voorbereidende activiteiten. Sinds 1 november 2019 zijn alle vergunningaanvragen binnen de wettelijke termijn afgehandeld.

Daarnaast maken de invoering van meer gestandaardiseerde milieurisicobeoordelingen en meer gestandaardiseerde aanvraagformulieren voor specifieke toepassingen een minder inhoudelijke afhandeling van aanvragen mogelijk. Bijkomstig resultaat hiervan is een snellere veergunningverlening van bepaalde ggo-toepassingen. Het gaat hier bijvoorbeeld om systemen met AAV vectoren of lenti/retroviraal getransduceerde cellen (zgn CAR-T cellen).

### Actie: Multicenter studies

Wie: RIVM

Verbeterplan maatregel: 2 + 3

Status: Afgerond

Toelichting: Vergunningen voor klinische studies die in meerdere ziekenhuizen worden uitgevoerd (multicenter studies) kunnen gezamenlijk (maatregel 2) of volgtijdelijk (maatregel 3) worden ingediend. Beide maatregelen zijn al geruime tijd geïmplementeerd. Tot nu toe blijkt een voorkeur voor maatregel drie. Zo hebben in het afgelopen jaar aanvragers gebruik gemaakt van maatregel 3 (kopie-aanvragen nadat de hoofdaanvraag als ontwerpbesluit is gepubliceerd). Enkele aanvragers hebben aangekondigd nieuwe kopie-aanvragen in te dienen conform maatregel 3.

### Actie: Versnelde afhandeling kopie-aanvragen

Wie: IenW

Verbeterplan maatregel: 3

Status: Wetswijziging in uitvoering; Van kracht in Q4 2020

Toelichting: Tijdens het overleg op 9 december 2019 met stakeholders is een voorkeur uitgesproken om voor identieke kopie-aanvragen niet langer meer de Uitgebreide Openbare Voorbereidingsprocedure (UOV) te volgen, maar de gewone Awb-procedure. Dit wordt door wijziging van het Besluit ggo gerealiseerd. De wijziging van het Besluit ggo zal in het 4<sup>e</sup> kwartaal van 2020 in werking treden. Het is echter niet mogelijk om vooruitlopend op de inwerkingtreding van die wijziging af te wijken van de geldende procedurevereisten.

### Actie: Invoering Europees afgesproken aanvraagformulieren en milieurisicobeoordelingen in de Nederlandse uitvoeringspraktijk

Wie: RIVM

Verbeterplan maatregel: 4 + 6

Status: Afgerond

Toelichting: Op 29 oktober 2019 heeft de Europese Commissie de vastgestelde Europees afgesproken vergunningaanvraagformulieren beschikbaar gesteld. Vanaf 1 november 2019 zijn deze formulieren via de website van Loket Gentherapie te downloaden. Het RIVM heeft de Europese formulieren onveranderd overgenomen. Wel heeft het RIVM een aanvullend formulier toegevoegd waarin algemene persoonsgegevens vermeld kunnen worden en waarin ondertekening van de aanvraag moet worden gedaan. Dit formulier

dient ter bescherming van privacygevoelige gegevens van individuele contactpersonen en/of milieuveiligheidsfunctionarissen (MVFs).  
Tot op heden zijn nog geen aanvragen ontvangen waarbij gebruik is gemaakt van de nieuwe formulieren.

### Actie: Communiceren over detailniveau informatievereisten

Wie: RIVM

Verbeterplan maatregel: 4 + 11

Status: Afgerond

Toelichting: Conform het verbeterplan heeft het RIVM toelichtingen opgesteld over het detailniveau van de informatievereisten voor aanvragen met AAV, lentiviraal/retroviraal getransduceerde cellen en virale vectoren. In vergelijking met het detailniveau van de eerdere praktijk zijn de vereisten vereenvoudigd. Deze vereisten zijn in overleg met de COGEM tot stand gekomen en de praktische invulling is in diverse bijeenkomsten met veldpartijen besproken. Sinds 10 december 2019 zijn de toelichtingen beschikbaar op de website van Loket Gentherapie. Alle MVFs<sup>1</sup> zijn hierover per email geïnformeerd. Tevens zou dit onder de aandacht worden gebracht tijdens diverse congressen met professionals zoals het jaarlijkse congres van de NVGCT of jaardag van het BVF platform. Vanwege de coronamaatregelen zijn deze presentaties echter geannuleerd en zullen die op een later moment plaatsvinden.

Daarnaast zet Bureau GGO in op 'early engagement' om samen met de aanvragers tot een zo efficiënt mogelijk proces van indiening en beoordeling te komen. Het bespreken van het proces met de aanvrager vindt plaats tijdens het vooroverleg, maar kan ook met informeel overleg tussen Bureau GGO en aanvrager.

### Actie: Brede vergunning voor gentherapie studies

Wie: RIVM

Verbeterplan maatregel: 5

Status: Afgerond

Toelichting: Tijdens verschillende bijeenkomsten met stakeholders is de (al lang bestaande) mogelijkheid besproken voor het indienen van een brede IM-vergunning. Tot op heden werd nauwelijks gebruik gemaakt van deze mogelijkheid. Na afgifte van een dergelijke brede vergunningen hoeft voor klinische studies die binnen de reikwijdte van de brede ggo-vergunning vallen, geen afzonderlijke ggo-vergunning te worden aangevraagd. Hiermee hoeft niet langer meer voor een ggo toepassing die binnen de reikwijdte van de brede vergunning valt een aparte toestemming of melding te worden ingediend bij Bureau GGO. In die gevallen kan dus direct gestart worden met de werkzaamheden. Dit kan voor 50-70% van de IM-vergunningaanvragen voor gentherapie soelaas bieden. De keuze om in plaats van afzonderlijke vergunningen een brede vergunning aan te vragen is aan de vergunningaanvrager. Inmiddels is met een instelling een informeel vooroverleg gevoerd over de specifieke invulling van een dergelijke brede IM-aanvraag.

### Actie: Kritisch kijken naar vergunningvoorschriften

Wie: RIVM

Verbeterplan maatregel: 7

Status: Afgerond

Toelichting: Door enkele vergunninghouders zijn voorbeelden aangeleverd om te illustreren dat in voorkomende gevallen vergunningvoorschriften en maatregelen niet

---

<sup>1</sup> Een milieuveiligheidsfunctionaris (MVF) houdt toezicht op alle activiteiten die vallen onder de vergunning en is onder andere eindverantwoordelijk voor de invulling van de wettelijke voorschriften of maatregelen in de vergunning en de naleving hiervan. Een MVF wordt toegelaten door het ministerie van IenW.

proportioneel met de geconstateerde milieurisico's zijn. Voor de aangedragen voorbeelden zijn oplossingen gevonden. De nieuwe informatievereisten (maatregel 4+11) geven ruimte voor een bredere formulering van dit soort maatregelen/handelingen waardoor deze problematiek in toekomstige gevallen wordt voorkomen. Verder is afgesproken dat vergunninghouders nieuwe voorbeelden rechtstreeks bij Bureau GGO kunnen aandragen als er meer van dit soort voorbeelden boven water komen, zodat daarvoor terstond oplossingen kunnen worden gevonden.

#### **Actie: Aanpassen interne werkwijze en procesverbetering RIVM**

Wie: RIVM en IenW

Verbeterplan maatregel: 8

Status: Afgerond

Toelichting: Met deze maatregel is bedoeld om de interne uitvoeringslasten bij Bureau GGO te verkleinen en te zorgen voor een efficiëntere afhandeling van aanvragen. De in het verbeterplan genoemde aanpassingen en optimalisaties zijn inmiddels ingevoerd in de dagelijkse uitvoeringspraktijk, met kortere doorlooptijden tot gevolg.

#### **Actie: Onderzoeken of erkenning van vergunde activiteiten in andere lidstaten mogelijk is en onder welke voorwaarden**

Wie: IenW en RIVM

Verbeterplan maatregel: 9

Status: Afgerond

Toelichting: Uit de juridische analyse blijkt dat voor studies in Nederland altijd een beschikking van de Nederlandse vergunningverlener noodzakelijk is volgens de procedures van Besluit ggo. Dit betekent dat erkennen van een buitenlandse vergunning niet mogelijk is. Echter met de reeds ingevoerde maatregelen en de aanstaande wijziging van het Besluit ggo wordt op andere wijze invulling gegeven aan de wens om snel en eenvoudig een vergunning voor genterapie studies te vergunnen.

#### **Actie: Communiceren over minimaliseren vertrouwelijke informatie in de aanvraag**

Wie: RIVM

Verbeterplan maatregel: 10

Status: Afgerond

Toelichting: De regels ten aanzien van het vertrouwelijk houden van informatie in aanvragen zijn gebonden aan EU-regels en nationale implementatie daarvan. Daar is vanuit de uitvoeringspraktijk lastig iets in te wijzigen. Desondanks zijn er verschillende maatregelen die ook een invloed hebben op de noodzaak om vertrouwelijke informatie op te nemen in een aanvraag. Denk bijvoorbeeld aan de invoering van de Europees afgesproken formulieren, de detaillering van informatievereisten en de mogelijkheid om bepaalde brede formuleringen te hanteren in aanvragen. Deze praktische invulling is besproken met stakeholders op 9 december 2019 en op 4 februari 2020.

#### **Actie: Richtsnoeren voor het verwijzen naar informatie in dossiers van andere vergunningen**

Wie: RIVM

Verbeterplan maatregel: 12

Status: Afgerond

Toelichting: Er zijn richtsnoeren opgesteld voor het gebruik en hergebruik van informatie ten behoeve van het indienen van vergunningaanvragen voor klinische genterapie studies. Het doel van de richtsnoeren is het mogelijk maken van verwijzen naar eerder

aangeleverde "eigen" stukken (dezelfde rechtspersoon (RP)) of stukken van andere aanvragers (dus andere rechtspersonen) voor bijvoorbeeld kopie-aanvragen, maar ook in bredere zin. De richtsnoeren zijn beschikbaar op de website van Loket Gentherapie. Tevens is naar alle MVFs hebben een bericht hierover verstuurd.

### Actie: Vooroverleg aanvrager stroomlijnen

Wie: RIVM

Verbeterplan maatregel: 13, alsmede 5 + 10 + 11 + 12 + 16

Status: Afgerond

Toelichting: Vanuit de stakeholders zijn drie hoofdpunten voor verbetering naar voren gebracht: 1. De doorlooptijden verkorten, 2. Informatievereisten Europees harmoniseren en 3. Vertrouwelijkheid waarborgen. Vanuit de driehoek van deze drie hoofdpunten zijn verschillende generieke verbetermaatregelen in gang gezet die tot verlichting kunnen leiden. Toepassing van deze generieke maatregelen in individuele vergunningaanvragen kunnen extra aandacht vragen. Daarom zullen deze aspecten en bijbehorende maatregelen stelselmatig aan de orde komen tijdens het vooroverleg. Zo zal 'early engagement' in de vorm van een informeel vooroverleg tussen de aanvrager en de vergunningverlener bijdragen om voor de individuele vergunningaanvragen de meest effectieve oplossingen te bespreken. Aspecten die in het vooroverleg aan bod kunnen komen zijn bijvoorbeeld een mindere strikte koppeling tussen de ggo-vergunningen en klinische protocollen, het detailniveau van de aan te leveren informatie of het vermijden van vertrouwelijke informatie door waar mogelijk algemene formuleringen te hanteren. Dit informele vooroverleg is bedoeld om het formele proces van vergunningverlening soepel en binnen de termijnen te laten verlopen.

### Actie: Nieuwe werkwijze met ontvankelijkheidsverklaring

Wie: IenW en RIVM

Verbeterplan maatregel: 16

Status: Afgerond

Toelichting: Hanteren van een strikte werkwijze t.a.v. de ontvankelijkheid van aanvragen voorkomt herhaaldelijke vragen om aanvullende informatie waarmee de doorlooptijd kan worden bekort. Echter het resulteert ook in inflexibiliteit die een pragmatische uitvoeringspraktijk in de weg kan staan. Nu de meeste verbetermaatregelen zijn ingevoerd is de inschatting van zowel Bureau GGO als veldpartijen dat dit niet langer meer een knelpunt vormt en dat deze nieuwe werkwijze niet langer nodig is. Het belang van 'early engagement' wordt benadrukt om eventuele knelpunten in de (concept)aanvraag voorafgaand aan een formele indiening efficiënt op te lossen.

## Lopende acties / maatregelen

### Actie: Betere aansluiting met uitvoeringspraktijk van andere EU-lidstaten

Wie: RIVM

Verbeterplan maatregel: 14

Status: Afgerond, en als doorlopende actie onderdeel van uitvoeringspraktijk

Toelichting: Om beter aan te sluiten met uitvoeringspraktijken in andere EU-landen zou RIVM/Bureau GGO een nader onderzoek uitvoeren met een tweeledig doel:

1. Inventarisatie van de mate waarin de proceduretermijnen voor gentherapie aanvragen in Nederland afwijken van die in andere EU-landen en wat er nodig is om invulling te geven aan de ambitie om tot de snelst vergunnende landen in de EU te behoren;
2. Nu er Europees afgesproken aanvraagformulieren beschikbaar zijn is het mogelijk om de wijze waarop de informatievereisten voor aanvragen in Nederland in de praktijk wordt gehanteerd te vergelijken met die in andere EU-landen.

Het eerste doel lijkt inmiddels achterhaald te zijn door de lopende initiatieven tot invoering van nieuwe verkorte procedure(s) voor ggo-toepassingen met een generieke MRB. Het tweede doel is voor Bureau GGO moeilijker te realiseren omdat dergelijke details alleen middels intensieve gesprekken met andere Europese vergunningverlenende instanties zijn te verzamelen. Bij het leggen van de eerste contacten heeft Bureau GGO als respons teruggekregen dat men pas na de coronacrisis eventueel tijd heeft om hierover met Bureau GGO van gedachten te wisselen. Om die reden lijkt een eerste tussenoplossing dat de veldpartijen hieraan zelf bijdragen. Met de invoering van de Europese formulieren kunnen zij uit eerste hand hun gebruikerservaringen delen met Bureau GGO. Aan de hand van deze ervaringen gaan Bureau GGO en veldpartijen het gesprek aan om de Nederlandse uitvoeringspraktijk verder te optimaliseren.

### Actie: Voorlichting aanvragers

Wie: RIVM

Verbeterplan maatregel: 15

Status: Afgerond, en als doorlopende actie onderdeel van uitvoeringspraktijk

Toelichting: Dit onderwerp is 'going concern'. RIVM/Bureau GGO zou op symposium Nederlandse Vereniging voor Cel- en Gentherapie een presentatie geven, maar deze bijeenkomst is geannuleerd i.v.m. de coronamaatregelen. Dit geldt ook voor de bijeenkomst van het BVF platform eind mei, deze is ook verschoven. Gedurende de coronamaatregelen zullen de MVFs en andere veldpartijen vooral op de hoogte worden gehouden van ontwikkeling middels de website het Loket Gentherapie en mailberichten naar MVFs. Verder beraadt Bureau GGO zich op andere acties om de voorlichting naar het veld vorm te geven als de coronamaatregelen daar ruimte voor geven.

## Impact en effectiviteit van uitgevoerde maatregelen

Om de effectiviteit en impact van de maatregelen op de uitvoeringspraktijk inzichtelijk te maken wordt de proceduredtijd uitgesplitst naar verschillende typen aanvragen weergegeven over verschillende perioden.

Het betreft de volgende typen aanvragen:

- Nieuwe aanvraag conform de Europees vastgestelde MRB voor AAV en gm-cellen
- Nieuwe aanvraag overige toepassingen (overige virale vectoren, bacteriën, naakt DNA)
- Kopie-aanvragen
- Wijzigingen van bestaande vergunningen

De perioden betreffen voornamelijk:

- Heel 2018
- 1 januari 2019 - 1 juli 2019
- 1 juli 2019 – 1 november 2019 (aanloop tot vaststelling verbeterplan)
- 1 november 2019 t/m 1 mei 2020 (uitvoering verbeterplan)

De getallen geven weer het aantal afgegeven beschikkingen in een bepaalde periode met de daarbij behorende termijndagen.

Hoewel de meeste maatregelen gereed zijn, zijn er tot op heden nog te weinig aanvragen behandeld om een duidelijke trend te onderscheiden. De verwachting dat met name de wetwijzigingen die eind 2020 van kracht worden zullen leiden tot een significante reductie doorlooptijden per aanvraag.

		AAV/GM cellen	Overige toepassingen	Kopie- aanvragen	Wijzigingen
2018	Gemiddelde	125	134	95	0
	Termijndagen + (# aanvragen)	(#4)	(#1)	(#4)	(#0)
	Range termijndagen	98-140	134	92-101	Nvt
1-1-2019 1-7-2019	Gemiddelde	131	206	89	0
	Termijndagen + (# aanvragen)	(#3)	(#1)	(#7)	(#0)
	Range termijndagen	113-149	206	77-106	Nvt
1-7-2019 1-11-2019	Gemiddelde	117	176	105	22
	Termijndagen + (# aanvragen)	(#3)	(#1)	(#7)	(#1)
	Range termijndagen	100-136	176	69-100	22
1-11-2019 1-5-2020	Gemiddelde	107	111	105	29
	Termijndagen + (# aanvragen)	(#5)	(#1)	(#4)	(#10)
	Range termijndagen	103-118	111	98-109	6-44

In de afgelopen periode is door RIVM/Bureau GGO stevige inzet gepleegd langs twee belangrijke sporen. Ten eerste om alle aanvragen binnen de wettelijke termijn af te handelen. Hierin is Bureau GGO geslaagd en er zijn geen termijn overschrijdingen meer te melden. Ten tweede is parallel hieraan ingezet op het voorbereiden, uitwerken, en implementeren van de verbetervoorstellen zoals in deze rapportage beschreven en heeft RIVM/Bureau GGO het ministerie van IenW inhoudelijk ondersteund met de wetwijzigingen ten einde (werk)procedures op een toekomstbestendige wijze te verbeteren, verkorten en te vereenvoudigen. Ook hierin is RIVM/Bureau GGO geslaagd. Wel heeft deze inzet als gevolg gehad dat er verminderde inzet op het onderdeel kopie-aanvragen heeft kunnen plaatsvinden en dus voor dat type aanvragen nog niet de beoogde termijnreductie is behaald.