

# Deelprogramma Reguloire Pandemische Paraatheid

Eindrapportage deelopdrachten



## Inhoud

1. Introductie .....	3
2. Samenvatting Stimulating Drug Repurposing – towards a marketing authorisation for novel therapeutic indications of existing medicines .....	5
3. Samenvatting Regulatory Pandemic Preparedness in Pharmacovigilance .....	8
4. Samenvatting Remote Monitoring Technologies and Pandemic Preparedness - Regulatory Hurdles and Opportunities .....	11
5. Samenvatting Geneesmiddelen voor Geavanceerde Therapie (ATMP's) in Nederland: Veldverkenning, Knelpuntanalyse en Activiteitenkaart .....	17
6. Overkoepelende aanbevelingen .....	20
6.1 Verbeterd inzicht in het regulatorisch systeem, procedures en vereisten .....	20
6.2 Verbeterde multidisciplinaire kennisamenwerking binnen het regulatorische veld .....	21
6.3 Regulatorische adaptatie op basis van pandemische scenarioplanning.....	23
6.4 Geharmoniseerde dataverzameling en verbeterde toegang tot data voor regulatorische doeleinden.....	25
7. Conclusies .....	26
8. Colofon.....	27
Referenties.....	28

## 1. INTRODUCTIE

De COVID-19-pandemie heeft de noodzaak onderstreept van het tijdig beschikbaar stellen van nieuwe therapieën of vaccins met aantoonbare effectiviteit, veiligheid en kwaliteit om een pandemie het hoofd te kunnen bieden. Dit vereist dat het regulator systeem de capaciteit heeft om, gedurende een pandemie, een snelle beoordeling uit te voeren van de effectiviteit, veiligheid en kwaliteit van innovatieve therapieën met een potentieel beschermende en/of genezende werking tegen de pandemische pathogeen. Met de zogeheten *regulatoire pandemische paraatheid* verwijzen we naar de mogelijkheid van het regulator systeem om adequaat te kunnen reageren op de onbekende pandemische dreiging van morgen.

Zoals beschreven in de kamerbrief over de beleidsagenda pandemische paraatheid van 14 april 2022 zet het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) in op een kennis- en een innovatieklimaat in Nederland dat de infectieziektebestrijding en pandemiebestrijding naar een hoger plan brengt. VWS beoogt in algemene zin innovatie en netwerkvorming tussen innoverende partijen op het domein van pandemische paraatheid te bevorderen. Bij innovatie gaat het om (infrastructuur voor de ontwikkeling van) therapieën en interventies die tijdens een volgende pandemie een rol kunnen spelen in de bestrijding van een pandemie en het verkleinen van de schade die de pandemie veroorzaakt. Omdat we niet weten hoe een volgende pandemie eruitziet, beogen we de therapieontwikkeling en -beoordeling in brede zin te versnellen zodat nieuwe of aangepaste therapieën sneller beschikbaar komen en deze veilig kunnen worden toegepast. Het ZonMw programma Pandemische Paraatheid, waar dit deelprogramma Regulatorische Pandemische Paraatheid onderdeel van uitmaakt, sluit aan op verschillende beleidsopgaven, waaronder “Versterkte publieke gezondheidszorg en infectieziektebestrijding” en “Versterkte leveringszekerheid en toegang tot medische producten”.

Het ZonMw deelprogramma Regulatorische Pandemische Paraatheid heeft ten doel om het huidige regulatorische kader in Nederland, in relatie tot pandemische paraatheid, op cruciale aspecten te evalueren, aanbevelingen te doen met betrekking tot hoe dit versterkt kan worden en waar versnelling mogelijk is innovatoren handvatten te bieden voor het ontwikkelen van innovatieve therapieën. Het evalueren en versterken van de regulatorische pandemische paraatheid heeft zich gericht op een viertal onderzoeksthema's gekozen op basis van hun bijzondere relevantie vanuit regulatorisch perspectief en in het kader van pandemische paraatheid:

1. Drug repurposing, uitgevoerd door Utrecht University, Exon Consultancy en Brabers.
2. Farmacovigilantie, uitgevoerd door het Lareb

3. Remote monitoring technologies (RMTs), uitgevoerd door Stichting Lygature en het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen.
4. Geneesmiddelen voor Geavanceerde Therapie (ATMP's), uitgevoerd door Utrecht University en Universitair Medisch Centrum Utrecht.

De uitvoering van de opdrachten binnen het deelprogramma is gecoördineerd door het Regulatory Science Network Netherlands ([RSNN](#)). FAST ([Centre for Future Affordable and Sustainable Therapy development](#)) heeft een adviserende rol vervuld binnen de uitvoering van het deelprogramma. Het is namelijk de gezamenlijke ambitie van het RSNN en FAST om de leidende rol die Nederland heeft op het vlak van regulatory science (het ontwikkelen en valideren van nieuwe standaarden en tools om therapeutische interventies te evalueren) en regulatoire innovatie te versterken, de verbinding tussen stakeholders te verstevigen, nieuwe professionals op te leiden en innovatieve oplossingen voor actuele vragen te vinden.

Deze overkoepelende eindrapportage van de opdrachten uitgevoerd vanuit het deelprogramma bevat een beknopte beschrijving van de belangrijkste uitkomsten, aanbevelingen en conclusies van de vier bovenstaande onderzoeksthema's (zie hoofdstuk 2-5). De uitvoering van de individuele thema-specifieke onderzoeken heeft tevens geresulteerd in de identificatie van overkoepelende obstakels en aanbevelingen om deze obstakels te verminderen. Het implementeren van deze aanbevelingen zal een positieve invloed hebben op de regulatoire pandemische paraatheid in het algemeen (zie hoofdstuk 6). Voor verdere informatie over de deelprogramma's verwijzen we naar de uitgebreide rapportages van de individuele thema's [Drug Repurposing](#) (Nguyen et al., 2024), [Farmacovigilantie](#) (van Hunsel et al., 2023), [Remote Monitoring](#) (Nies et al., 2023), en [Geneesmiddelen voor Geavanceerde Therapie \(ATMP's\)](#) (Gort et al., 2023).

## **2. SAMENVATTING STIMULATING DRUG REPURPOSING – TOWARDS A MARKETING AUTHORISATION FOR NOVEL THERAPEUTIC INDICATIONS OF EXISTING MEDICINES**

**Auteurs:** Sydan M.T.H. Nguyen<sup>1</sup>, Kevin Klein<sup>2</sup>, Joris Langedijk<sup>3</sup>, Pieter Stolk<sup>2</sup>, Aukje K. Mantel-Teeuwisse<sup>1</sup>, en Marieke L. De Bruin<sup>1</sup>

**Affiliatie:** <sup>1</sup>Utrecht University, <sup>2</sup>Exon Consultancy, <sup>3</sup>Brabers

### **2.1 Achtergrondinformatie**

Dit rapport, dat voortbouwt op de inzichten van de eerdere quick-scan 'Stimulering van Drug Rediscovery' (2012), biedt een overzicht van de barrières bij drug repurposing, samen met een reeks aanbevelingen om deze mogelijk aan te pakken. Bovendien zijn kansen en uitdagingen voor drug repurposing in een pandemie en voor pediatrische toepassingen geïdentificeerd. De bevindingen in dit rapport zijn gebaseerd op een review van relevante literatuur, interviews met belangrijke deskundigen op het gebied van drug repurposing en regulatory science, een survey onder hoofdonderzoekers van ZonMw projecten binnen het programma Goed Gebruik Geneesmiddelen (GGG) over drug repurposing, een analyse van meerdere drug repurposing cases en kennis en ervaring van de auteurs.

De eerste hoofdstukken behandelen een aantal onderwerpen die belangrijk zijn voor een goed begrip van de problemen, zoals een overzicht van de regulering van geneesmiddelen (Hoofdstuk 3), een verkenning van het concept van drug repurposing (Hoofdstuk 4) en de juridische en praktische aspecten van patenten en regulatoire bescherming van innovatie (Hoofdstuk 5). De essentie van het rapport is te vinden in hoofdstukken 6, 7 en 8, waarin de geïdentificeerde barrières en aanbevelingen worden besproken, evenals kansen en uitdagingen voor drug repurposing in een pandemie en voor pediatrische toepassingen.

### **2.2 Belangrijke uitkomsten en aanbevelingen**

Hoofdstuk 6 bevat een overzicht van de barrières bij drug repurposing op basis van literatuur, interviews en de survey. De barrières zijn ingedeeld in vijf categorieën, die in grote lijnen overeenkomen met de ontwikkelingsstadia van (repurposed) geneesmiddelen, waarbij de specifieke barrières van elk stadium worden weergegeven: barrières gerelateerd aan onderzoek & ontwikkeling, barrières gerelateerd aan het verkrijgen van een handelsvergunning, barrières gerelateerd aan marktbescherming, barrières gerelateerd aan prijsstelling en vergoeding en andere barrières.

De meeste barrières voor productontwikkelaars draaien om (het gebrek aan) een adequate business case. Dit vooruitzicht hangt af van een groot aantal factoren, zoals de kosten en complexiteiten gerelateerd aan onderzoek en ontwikkeling, evenals het verkrijgen van een handelsvergunning, de potentie en zekerheid om (effectieve) bescherming tegen concurrentie te verkrijgen, het krijgen van adequate prijsstelling en vergoeding en de

middelen die nodig zijn om te voldoen aan de verplichtingen na de marktintroductie. Specifieke barrières in de context van academische instellingen worden ook waargenomen, zoals beperkte expertise in regelgeving en het ontbreken van een stimulans of intentie om een aanvraag voor een handelsvergunning in te dienen. Een aantal van de geïdentificeerde barrières speelden ook een rol in de zeven geanalyseerde drug repurposing cases in Annex 1.

Hoofdstuk 7 bevat aanbevelingen om de geïdentificeerde barrières aan te pakken en drug repurposing te stimuleren. De aanbevelingen zijn geordend in vier categorieën.

De meeste aanbevelingen richten zich op het verminderen van investeringen en het verhogen van het investeringsrendement met voldoende zekerheid voor productontwikkelaars. Aanbevelingen zijn onder andere het verlenen van voldoende exclusiviteit na het verkrijgen van een handelsvergunning, het beperken van off-label gebruik, cross-label gebruik en apothekerbereiding, het beter gebruik maken van real-world evidence (RWE) in registratiedossiers, het bieden van vrijstellingen of verminderingen in tarieven voor o.a. het aanvragen van een handelsvergunning en het verlenen van een voorkeurspositie aan repurposed geneesmiddelen in vergoedingssystemen. Naast regelgevende en juridische stimulansen, kan drug repurposing verder worden gestimuleerd door samenwerkingen tussen belanghebbenden te faciliteren en door het voortzetten van de ondersteuning aan (inter)nationale samenwerkingsplatformen. Voor academische instellingen kan de overstap van een aanvrager-gedreven systeem naar een op bewijs-gedreven systeem verdere voordelen bieden.

Verscheidene van deze aanbevelingen vereisen verder onderzoek om hun praktische bruikbaarheid en potentiële impact te beoordelen. Bijvoorbeeld, verdere studies zijn nodig om (1) de haalbaarheid te evalueren van het integreren en vertrouwen op RWE in het dossier voor de aanvraag van een handelsvergunning, en (2) de geschikte duur en vorm van bescherming (markt- en/of data exclusiviteit) te onderzoeken die zekerheid biedt voor een voldoende return on investment voor bedrijven. Daarnaast moet zorgvuldig gekeken worden naar de wijzigingen aan het aanvrager-gedreven systeem die de Europese Commissie heeft voorgesteld in het kader van de herziening van de Europese geneesmiddelenwetgeving. Bovendien, wat betreft academische instellingen, is het essentieel om verder onderzoek te verrichten om te begrijpen waarom onderzoekers niet altijd streven naar het verkrijgen van een handelsvergunning en om strategieën te ontwikkelen die hen daartoe kunnen stimuleren.

Hoofdstuk 8 bespreekt geïdentificeerde kansen en uitdagingen voor drug repurposing in een pandemie en voor pediatrische toepassingen. De COVID-19 pandemie toonde het enorme potentieel van drug repurposing voor het versnellen van het geneesmiddelenontwikkelingsproces om effectieve behandelingen naar patiënten te brengen. Tijdens de COVID-19 pandemie werden veel investeringen gedaan om onderzoek naar nieuwe behandelingen aan te moedigen, waarbij de overgrote meerderheid zich richtte op drug repurposing van bestaande geneesmiddelen (zowel gepatenteerde als niet-gepatenteerde geneesmiddelen). Echter, om het potentieel van drug repurposing in een

pandemie te maximaliseren en om de duurzaamheid en transparantie van onderzoeksinitiatieven te waarborgen, zijn meer internationale samenwerkingen nodig.

Drug repurposing heeft ook een enorm potentieel voor het ontwikkelen van nieuwe toepassingen van bestaande behandelingen voor kinderen met een onvervulde behandelbehoefte (unmet medical need). Echter, pediatrie geneesmiddelenontwikkeling kent nog vele uitdagingen. Publiek gefinancierde onderzoeksinitiatieven spelen een sleutelrol in het ontwikkelen van nieuwe methodologieën voor het genereren van bewijs in kinderen. Tegelijkertijd kunnen houders van een handelsvergunning worden aangemoedigd om informatie te verzamelen over het passende gebruik van bestaande geneesmiddelen bij kinderen. Hoewel er uitdagingen blijven bestaan bij het ontwikkelen van pediatrie formuleringen van geneesmiddelen, vormt drug repurposing een veelbelovende methode voor het ontwikkelen van nieuwe behandelingen bij kinderen.

### **3.3 Conclusie**

Belangrijke ontwikkelingen hebben zich voorgedaan in het domein van drug repurposing sinds de publicatie van het rapport in 2012. Er is aanzienlijke vooruitgang geboekt op het gebied van financiering voor drug repurposing initiatieven en toegenomen bewustzijn voor de mogelijkheden van drug repurposing. Desalniettemin zijn er enkele belemmeringen geïdentificeerd die adequaat moeten worden aangepakt om drug repurposing verder te stimuleren.

### 3. SAMENVATTING REGULATORY PANDEMIC PREPAREDNESS IN PHARMACOVIGILANCE

**Auteurs:** Dr. Florence van Hunsel<sup>1</sup>, Prof. Dr. Eugène van Puijenbroek<sup>1</sup>, Dr. Veerle Smaardijk<sup>1</sup>, Dr. Rana Jajou<sup>1</sup>, Chahid Ouaddouh<sup>1</sup>, Mina Hashimi<sup>1</sup>, Armin Amiri<sup>1</sup>, Dr. Joep Scholl<sup>1</sup>, Dennis Smits<sup>1</sup>, en Dr. Agnes Kant<sup>1</sup>

**Affiliatie:** <sup>1</sup>Lareb

#### 3.1 Achtergrondinformatie

Dit project heeft onderzoek gedaan naar de uitdagingen voor geneesmiddelbewaking tijdens de COVID-19 pandemie en lessen getrokken over hoe we ons beter kunnen voorbereiden bij een volgende pandemie. Dit onderzoek is uitgevoerd door:

1. Het in kaart brengen van de rollen van de partijen bij de geneesmiddelen bewaking van COVID-19 vaccins en geneesmiddelen voor de behandeling van COVID-19, zowel in Nederland als in de Europese context
2. Een analyse over meldingen van vermoede bijwerkingen van COVID-19 vaccins en geneesmiddelen voor de behandeling van COVID-19 in het Nederlandse meldsysteem en cohort event monitoring studie;
3. Het in kaart brengen van nieuwe kennis over bijwerkingen en bijsluiteraanpassingen van COVID-19 vaccins;
4. Een literatuur-review en een internationaal kwalitatief onderzoek naar toekomstbestendige farmacovigilantie methoden en aanbevelingen voor een mogelijke toekomstige pandemie;
5. Onderzoek naar de beoogde maatschappelijke impact van farmacovigilantie in een pandemie en de benodigde samenwerking tussen ketenpartijen.

#### 3.2 Belangrijkste uitkomsten en aanbevelingen

1. Belangrijke rollen in de veiligheidsbewaking van COVID-19 vaccins in Nederland waren belegd bij het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG), Bijwerkingencentrum Lareb, het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) en de fabrikanten van de verschillende vaccins. Andere stakeholders waren onder andere de Gezondheidsraad, het ministerie van Volksgezondheid, VWS en de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ). In Europees verband was er een belangrijke rol voor het Europees Geneesmiddel Agentschap (EMA). Echter, zonder de inspanningen van zorgverleners en gevaccineerde personen zelf, die in grote getalen meldingen gedaan hebben, zou er geen goede veiligheidsbewaking mogelijk zijn.
2. Tijdens de COVID-pandemie was er sprake van een groot aantal meldingen van bijwerkingen over vaccins, doordat een groot deel van de Nederlandse bevolking tegelijkertijd werd gevaccineerd én er veel aandacht voor vaccinveiligheid was. In totaal zijn er t/m mei 2023 233.428 meldingen gedaan over COVID-19 vaccins. Daarnaast zijn er ruim 27.000 gevaccineerde personen gevolgd in een longitudinaal cohortonderzoek van 6 maanden. Het aantal meldingen over



geneesmiddelen die ingezet werden om COVID-19 te behandelen was beduidend lager; in totaal 265 meldingen waaruit bleek dat een deel van de geneesmiddelen off-label is ingezet.

3. Het farmacovigilantie systeem heeft in een korte tijd veel nieuwe kennis opgeleverd over de nieuw beschikbare vaccins. Lareb verspreidde in totaal 57 kennisitems over COVID-19 vaccins en 7 over geneesmiddelen voor de behandeling van COVID-19 met daarnaast nog periodieke informatie op de website en kennispagina's. In totaal werden er 49 nieuwe bijwerkingen toegevoegd aan de bijsluiters van COVID-19 vaccins, waarbij één bijwerking bij meerdere vaccins opgenomen kon worden. De tijdslijnen van deze bijsluiteraanpassingen zijn verder in kaart gebracht alsmede de veiligheidssignalen die bij het Europese veiligheidscomité PRAC zijn besproken maar niet tot een bijsluiteraanpassing hebben geleid.
4. Zowel uit de literatuurreview als kwalitatieve interviews met farmacovigilantie professionals werkzaam bij buitenlandse centra, bleek dat spontane meldsystemen ook voor een toekomstige pandemie belangrijk blijven om belangrijke veiligheidssignalen te genereren. Hierbij is meer automatisering nodig om meldingen te verwerken én te analyseren. Denk aan auto-codering van bijwerkingen en tekst-mining van vrije tekst in meldingen. Ook moet een betere aansluiting gezocht worden tussen zorgsystemen en het meldsysteem om dubbel werk voor zorgprofessionals te voorkomen. In een aantal landen is het mogelijk om veiligheidssignalen die gevonden zijn met spontane rapportage snel te evalueren doordat vaccinatie- en zorgdata toegankelijk zijn en met elkaar gekoppeld. Dit was ten tijde van de pandemie in Nederland niet te realiseren. Tot slot is sociale media een potentieel nieuwe bron van data die in Nederland nog onderbenut is gebleven, o.a. om in kaart te brengen welke vragen rondom veiligheid er bij het publiek spelen en hoe organisaties die betrokken zijn bij veiligheidsbewaking daar antwoord op kunnen geven.
5. Tijdens de COVID-19 pandemie is de farmacovigilantieketen – zoals op dit moment ingericht met verschillende partijen met verschillende rollen – functioneel gebleken. Farmacovigilantie speelt een belangrijke rol bij de totstandkoming van 'onderbouwd vertrouwen' van de maatschappij in de veiligheid van geneesmiddelen en vaccins – dit vertrouwen kwam tijdens de pandemie onder druk te staan. Het bestaan van een onafhankelijk meld- en kenniscentrum voor bijwerkingen bleek tijdens de pandemie extra belangrijk voor het onderbouwd vertrouwen in medisch inhoudelijke veiligheid. Op basis van de COVID-19 pandemie zijn lessen te trekken waarmee de medisch inhoudelijke veiligheid verder kan worden vergroot én waarmee Lareb en de keten kunnen bijdragen aan (meer) onderbouwd vertrouwen. Het nadenken in scenario's over de context van een volgende pandemie en de invloed daarvan op (de beoogde impact van) farmacovigilantie moet onderdeel worden van regulatoire pandemische paraatheid. Hiaten in het farmacovigilantie systeem waren onder andere het beperkte zicht op de veiligheid van geneesmiddelen die (off-label) werden toegepast voor de behandeling van COVID-19 en het gebrek van een data-

infrastructuur om snel vervolgonderzoek te kunnen doen na het vinden van vermoede nieuwe bijwerkingen door analyse van het meldsysteem.

### **3.3 Conclusie**

Als we vooruitkijken naar een mogelijke toekomstige pandemie dan kunnen we lessen trekken uit een triangulatie van de deelonderzoeken van dit project. Het spontane meldsysteem blijft belangrijk voor het vroegtijdig opsporen van nieuwe bijwerkingen, maar investeren in verdere automatisering en koppeling met zorgsystemen is gewenst. Innovatieve technieken voor data-analyse moeten verder ontwikkeld en toegepast worden. Naast het spontane meldsysteem is het gebruik van andere databronnen voor het versterken en evalueren van mogelijke veiligheidssignalen essentieel. Hiervoor is investering in een data-infrastructuur nodig, waarbij data uit zorgsystemen en vaccinatiedata eenvoudiger gekoppeld kunnen worden, om sneller vervolgonderzoek te kunnen doen naar mogelijke risico's.

Tot slot is samenwerking tussen verschillende partijen en vakgebieden essentieel. Voor meer onderbouwd vertrouwen bij het publiek is een goede communicatie vanuit de verschillende partijen in Nederland die met vaccinbewaking te maken hebben nodig, met inachtneming van de eigen rol van elke partij en ingespeeld op de context van de pandemie.

## **4. SAMENVATTING REMOTE MONITORING TECHNOLOGIES AND PANDEMIC PREPAREDNESS - REGULATORY HURDLES AND OPPORTUNITIES**

**Auteurs:** Vera Nies<sup>1</sup>, Robin Verjans<sup>1</sup>, Koen Voskuil<sup>1</sup>, Olenka van Ardenne<sup>1</sup>, Cristien Zonnenberg<sup>1</sup>, Mark Pieters<sup>1</sup>, Keerti Jadoenathmisier<sup>2</sup>, en Marjon Pasmooij<sup>2</sup>  
**Affiliatie:** <sup>1</sup>Stichting Lygature, en <sup>2</sup>College ter Beoordeling van Geneesmiddelen.

### **4.1 Achtergrondinformatie**

De COVID-19-pandemie kan beschouwd worden als dé gezondheids crisis van dit decennium. De pandemie heeft onderstreept dat het nodig is om vanuit verschillende expertises en mogelijkheden te werken aan een versterkte pandemische paraatheid. Het afgelopen decennium wordt ook gekenmerkt door significante technologische ontwikkelingen op het gebied van kunstmatige intelligentie, machine learning, sensoren, processoren, batterijen, gegevensopslag en data-infrastructuur, en displays. Dit heeft geleid tot verschillende technologieën met verschillende voordelen: ze zijn gemakkelijk te dragen of mee te nemen, kunnen via verschillende sensoren gegevens verzamelen, op een continue en gevoelige manier in verschillende omgevingen, ze kunnen gegevens langdurig kunnen opslaan, en ze bieden de mogelijkheid om "slimme" algoritmen te ontwikkelen op basis van de verzamelde data. Deze technologieën hebben hun weg gevonden naar ons dagelijks leven via smartphones, draagbare apparaten en andere consumentenapparaten. Vanwege hun interessante eigenschappen worden deze nieuwe technologieën ook steeds vaker onderzocht vanwege hun potentieel om klinische onderzoeken te verbeteren (bijvoorbeeld onderzoeken naar de veiligheid en werkzaamheid van nieuwe of hergebruikte geneesmiddelen of therapieën) en gezondheidszorg. Een belangrijke eigenschap van deze technologieën is dat ze "op afstand" gegevens kunnen verzamelen en monitoren. In dit rapport wordt de term Remote Monitoring Technology (RMT) gebruikt om te verwijzen naar de combinatie van apparaten, waaronder draagbare of draagbare thuis meters voor gezondheid, met oplossingen voor informatietechnologie (inclusief software) die het mogelijk maken gezondheidsgegevens aan een zorgverlener of onderzoeker te communiceren zonder "real life" contact.

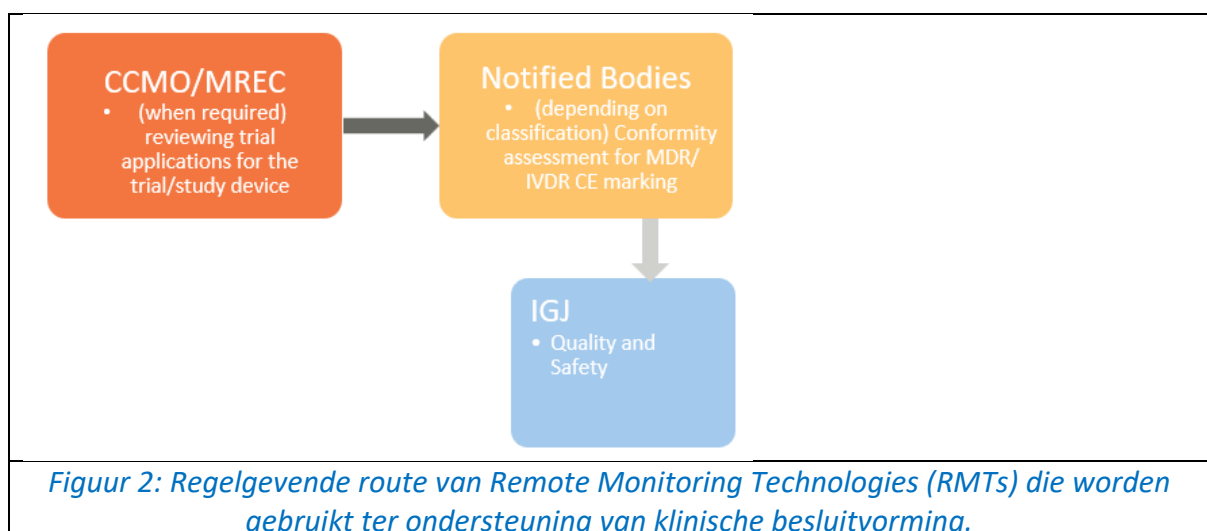
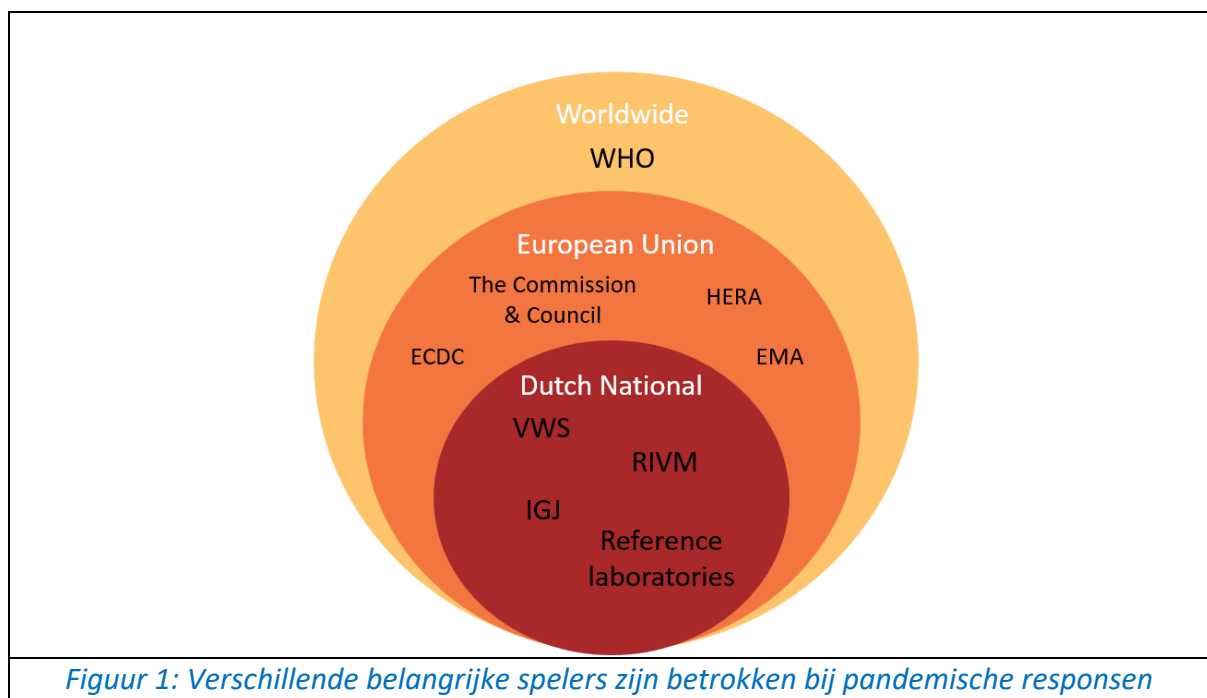
De unieke eigenschappen van remote monitoring technologieën (RMTs), zoals om op afstand en met precisie grote hoeveelheden data te verzamelen, bieden aanknopingspunten voor de inzet van RMTs tijdens toekomstige pandemieën. Technisch kan er inmiddels veel met deze technologieën en zijn de ontwikkelingen razendsnel gegaan. Mede door de snelle ontwikkeling van RMTs is er ook voortdurende ontwikkeling van het regulatoire kader rondom RMTs nodig. Wet- en regelgeving en de inrichting van de organen die toezien op de juiste toepassing van die wet- en regelgeving is er niet voor niks: het uiteindelijke doel

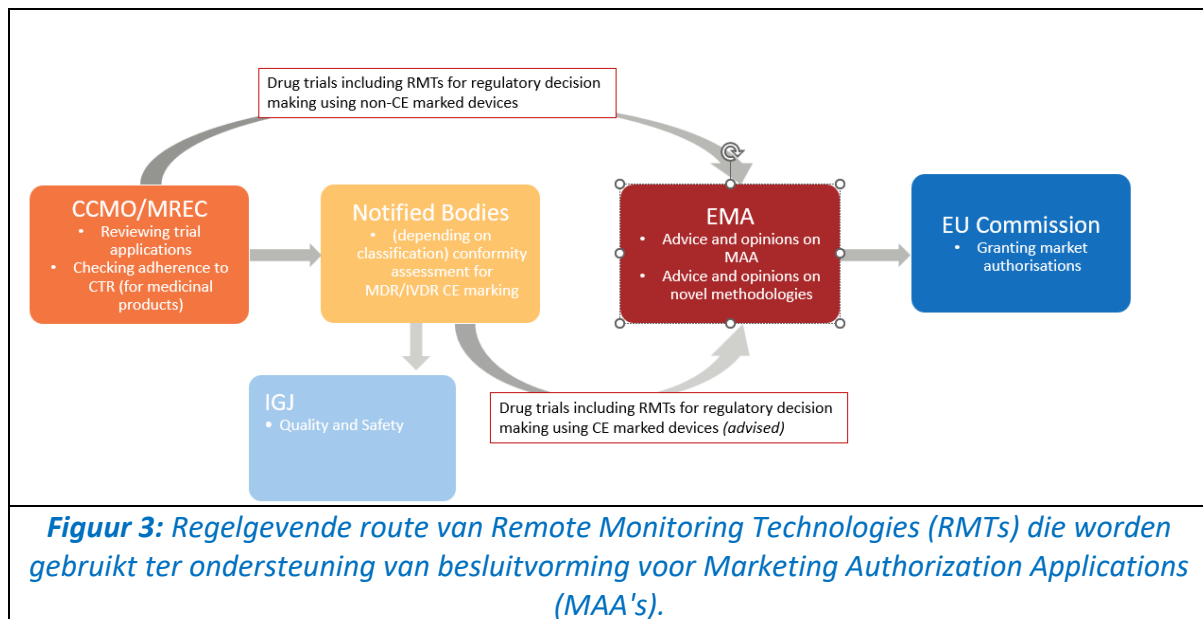
daarvan is om te zorgen dat mensen toegang hebben tot veilige en effectieve technologieën en therapieën, en dat de ontwikkeling daarvan gebeurd is op basis van instemming van de patiënt zonder deze bloot te stellen aan gevaren die te vermijden zijn, zonder zinloze belasting en dat alle onderzoeksstappen en resultaten op de juiste wijze verzameld en gedocumenteerd zijn. Voor de bredere inzetbaarheid van RMTs tijdens zowel non-pandemische als de pandemische periodes is regulatoire acceptatie langs de gehele RMT keten essentieel. Ondanks de potentie van RMTs en de continue ontwikkeling van wet- en regelgeving is het huidige regulatoire RMT-landschap uitgebreid en op punten complex, wat een hindernis kan zijn om RMTs snel te implementeren. Inzicht in de knelpunten die de inzet vertragen of verhinderen, mogelijke oplossingen voor die knelpunten en het delen van deze kennis met de juiste stakeholders dragen bij aan het ontwikkelen van een regulatoir systeem dat beter voorbereid is op een volgende pandemie.

In dit rapport hebben we onderzoek gedaan naar welke regulatoire en juridische knelpunten en kansen bestaan bij de toepassing van RMTs, met name voor het nemen van klinische beslissingen (clinical decision making) of regulatoire beslissingen (regulatory decision making). De *scope* van ons project is het Nederlandse veld, maar de internationale context is ook van belang vanwege Europese wet- en regelgeving en het internationale karakter van pandemieën. Dit hebben we gedaan door een mix van onderzoeksstrategieën toe te passen. We hebben onderzocht welke organisaties in Nederland, Europa en op globaal niveau belangrijke beslissingen nemen over de bestrijding van een pandemie. Ook hebben we onderzocht hoe de toelating van RMTs loopt en welke organen een rol kunnen spelen bij versnelde toelating en gebruik van RMTs. Waar relevant hebben we andere aspecten die relevant zijn voor klinisch onderzoek (zoals ethiek en privacy) meegenomen. Daarnaast hebben we meerdere literatuurstudies uitgevoerd die ingaan op specifieke regulatoire aspecten van RMTs. Om meer inzicht te krijgen in de inzet van RMTs om regulatory decision making voor medicijnontwikkeling te ondersteunen, hebben we de verschillende Qualification Advices, Qualification Opinions en Scientific Advices van de European Medicines Agency onderzocht. Om inzicht te krijgen in het inzetten van RMTs om klinische besluitvorming te ondersteunen, hebben we een literatuurstudie uitgevoerd naar hoe RMTs ingezet zijn tijdens de COVID-19 pandemie. Ons onderzoek hebben we aangevuld met verschillende interviews met stakeholders uit het veld. De geïnterviewde stakeholders omvatten verschillende regulators (CCMO, EMA), een expert op het gebied van beoordeling van medical devices, onderzoekers, een RMT ontwikkelaar en een groot farmaceutisch bedrijf. Tot slot hebben we een aantal overkoepelende bevindingen voorgelegd en bediscussieerd met een expertpanel.

## 4.2 Belangrijkste uitkomsten en aanbevelingen

De resultaten van het rapport hebben geleid tot 3 belangrijke visuele overzichten van het veld en aantal aanbevelingen. De visuele overzichten laten het volgende zien: 1) de belangrijkste spelers die betrokken zijn bij pandemische responsen; 2) regulatoire pad voor RMTs die gebruikt worden bij klinische beslissingen; 3) regulatoire pad voor RMTs die gebruikt worden om aanvragen voor verkooplicenties voor medicijnen (Market authorisation applications – MAAs) te beoordelen (zie hieronder).





De aanbevelingen die uit ons onderzoek naar voren zijn gekomen, zijn de volgende:

- 1) Bij het opstellen van pandemic preparedness en pandemic response plannen, de relevante governance structuren mee te nemen in de strategie en verantwoordelijkheden en mandaten van tevoren af te stemmen;
- 2) Een Ethics Advisory Board op te stellen dat in tijden van een pandemie de complexe besluitvorming kan ondersteunen, zowel nationaal als internationaal;
- 3) Verder te verkennen of er een platform kan worden opgezet (wellicht onder EUDAMED) om snel inzicht te kunnen geven in beschikbare RMTs die vervolgens tijdens een pandemie ingezet kunnen worden;
- 4) De verschillende vrijstellingen die in dit rapport genoemd worden verder te onderzoeken voor hun toepasbaarheid tijdens een pandemie;
- 5) De activiteiten rondom het versnellen en verbeteren van klinische trials op de voet te volgen;
- 6) (specifiek voor innovators) Om zo vroeg mogelijk tijdens de ontwikkeling van nieuwe technologieën of therapieën de regulatoire paden mee te nemen, een strategie daarvoor te ontwikkelen en onderzoeksprotocollen te ontwikkelen die lijn zijn met latere regulatoire vereisten;
- 7) Verder te onderzoeken of er onder de CTR mogelijkheden zijn om relevante clinical trial applications te fast-tracken ten tijden van een gezondheids crisis of pandemie;
- 8) Verder uit te zoeken hoe verschillende medical devices en in vitro diagnostic devices (inclusief software) geëvalueerd worden onder de MDR en IVDR, waar

- de complexiteit van de nieuwe wetgeving voor problemen zorgt, en te onderzoeken of de wetgeving in sommige gevallen wat minder stringent kan;
- 9) Verder uit te zoeken of RMTs die gevalideerd zijn voor een specifieke parameter voor een specifieke ziekte, ingezet kunnen worden om dezelfde parameter te meten in andere ziektes;
  - 10) Te investeren in educatie over regulatoire onderwerpen;
  - 11) Verder uit te werken of een platform, groep of systeem opgezet kan worden waar innovators in gesprek kunnen gaan met regulators, en specifieke feedback op hun technologieën kunnen krijgen, vergelijkbaar met de ITF, SA of QA procedures bij de EMA;
  - 12) (specifiek voor RMT gebruik in medicijnontwikkeling) Om op tijd met de EMA contact te zoeken via de passende procedures, en de relevante documentatie en geleerde lessen beschreven in D3, D4, D5 en D7 mee te nemen;
  - 13) (specifiek voor beleidsmakers) Te onderzoeken hoe de aanwezigheid van de EMA verder benut kan worden om het regulatoire ecosysteem te versterken, en vroeger engagement tijdens ontwikkeling gestimuleerd kan worden;
  - 14) (specifiek voor RMT gebruik in medicijnontwikkeling) Om zorg te dragen dat het gebruik van RMTs voldoende onderbouwd is en een data management plan beschikbaar is;
  - 15) Wanneer er klinische trials met gedecentraliseerde elementen opgezet worden (wat nuttig kan zijn voor of tijdens een pandemie) om van te voren goed de verschillende procedures, guidelines, en verantwoordelijkheden door te lopen en af te stemmen;
  - 16) Onderzoeken of verdere harmonisatie tussen EU lidstaten mogelijk is op het gebied van implementatie en uitvoering van wetgeving om klinische studies in verschillende landen makkelijker te maken;
  - 17) Te onderzoeken of er verdere harmonisatie mogelijk is tussen de verschillende "checkpoints" die relevant zijn voor medicijnontwikkeling met RMTs of RMT ontwikkeling op zichzelf dat niet alleen de regulators, maar ook innovators (zoals farmaceutische bedrijven) streven naar dezelfde standaarden.
  - 18) Andere overwegingen die we in het rapport kort benoemen hebben te maken met ethische en privacy overwegingen, kostenoverwegingen, de druk op het zorgsysteem tijdens een pandemie en inclusiviteit.

### **4.3 Conclusie**

Alles in ogenschouw nemend verschaft dit rapport inzicht in de verschillende regulatoire knelpunten die inzet van RMTs belemmeren. Daarnaast dragen we een aantal opties aan om deze belemmeringen op te heffen of te verminderen. De aanbevelingen vormen een basis om

verder te bouwen aan een regulatorisch systeem wat bijdraagt aan een verbeterde pandemische paraatheid.



## **5. SAMENVATTING GENEESMIDDELEN VOOR GEAVANCEERDE THERAPIE (ATMP'S) IN NEDERLAND: VELDVERKENNING, KNELPUNTANALYSE EN ACTIVITEITENKAART**

**Auteurs:** Jurriaan Gort<sup>1a</sup>, Christine van Hattem<sup>2a</sup>, Lourens Bloem<sup>2b</sup>, en Renske ten Ham<sup>1b</sup>  
**Affiliatie:** <sup>1</sup>UMC Utrecht, en <sup>2</sup>Universiteit Utrecht.  
<sup>a,b</sup> Gelijke bijdrage

### **5.1 Achtergrondinformatie**

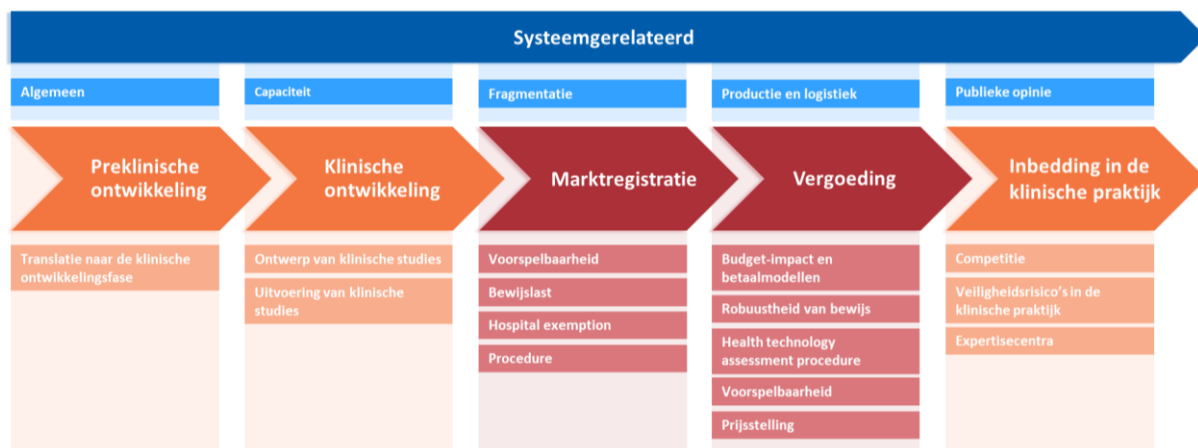
Geneesmiddelen voor geavanceerde therapie, ook wel advanced therapy medicinal products (ATMP's) genoemd, bieden nieuwe behandelmogelijkheden voor voorheen slecht behandelbare en onbehandelbare aandoeningen. ATMP's worden onderverdeeld in gentherapieën, somatische celtherapieën, weefselmanipulatieproducten en gecombineerde ATMP's. Als onderdeel van het ZonMw-deelprogramma Reguloire 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.

Vervolgens is een activiteitenkaart gemaakt waarin knelpuntthema's zijn gekoppeld aan recente en lopende initiatieven in het ATMP-veld. Deze biedt inzicht in knelpuntthema's waarvoor momenteel aan oplossingen wordt gewerkt en de thema's waarvoor mogelijk behoefte is aan nieuwe initiatieven. Deze activiteitenkaart is terug te vinden in hoofdstuk 5 van het volledige rapport. Tot slot zijn aanbevelingen geformuleerd voor acties om openstaande knelpunten te adresseren.

### **5.2 Belangrijkste uitkomsten en aanbevelingen**

Een overzicht van de knelpuntthema's geïdentificeerd in de knelpuntanalyse is grafisch weergegeven in Figuur 4. Daarnaast zijn de aanbevelingen voor acties om openstaande knelpunten te adresseren weergegeven in Figuur 5 en 6.



Figuur 4. De fasen van de geneesmiddellevenscyclus en geïdentificeerde knelpunthema's.

#### 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.

Figuur 5. Aanbevelingen aan alle belanghebbenden.

## 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 geïdentificeerd, (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, ROM'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 autoriteiten

*Ontwikkelaars*

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

*Figuur 6. Aanbevelingen aan specifieke belanghebbenden.*

## 5.3 Conclusie

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. Met de overzichten en inzichten gepresenteerd in het rapport biedt het 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.

## 6. OVERKOEPELENDE AANBEVELINGEN

De strijd tegen een pandemie brengt de noodzaak met zich mee om nieuwe therapieën met een aantoonbaar effectieve, veilige en kwalitatieve werking tegen de pandemische ziekteverwekker op korte tijd beschikbaar te stellen aan een grote populatie. De mogelijkheden om een adequate en tijdige regulatoire beoordeling uit te voeren ten tijde van een pandemie worden gecompliceerd door verschillende factoren. De individuele deelprogramma's hebben geresulteerd in thema-specifieke bevindingen, aanbevelingen en conclusies zoals beschreven in hoofdstuk 2-5 (Voor verdere informatie zie thema-specifieke rapportage van Drug Repurposing (Nguyen et al., 2024), Farmacovigilantie (van Hunsel et al., 2023), Remote Monitoring (Nies et al., 2023) en Geneesmiddelen voor Geavanceerde Therapie (ATMP's) (Gort et al., 2023)). Daarnaast zijn in dit hoofdstuk thema-overstijgende regulatoire belemmeringen beschreven welke een fundamentele rol kunnen spelen tijdens een toekomstige pandemie en zijn aanbevelingen geformuleerd om deze weg te nemen om zodoende de regulatoire pandemische paraatheid van Nederland te versterken.

### 6.1 Verbeterd inzicht in het regulatorisch systeem, procedures en vereisten

Regulatoire belemmering: Het regulatorisch systeem speelt een cruciale rol in het beoordelen van de veiligheid, effectiviteit en kwaliteit van innovatieve therapieën. Met name tijdens een pandemie speelt een snelle en adequate regulatoire beoordeling een fundamentele rol in het zo snel mogelijk beschikbaar maken van veilige en effectieve therapieën, om zo gezondheidsschade en/of maatschappelijke schade door de ziekteverwekker te beperken. Tijdens een pandemie lopen namelijk grote delen van de Nederlandse bevolking het risico ziek te worden en daarom zullen nieuwe therapieën met een beschermende of genezende werking aangeboden worden aan grote aantallen mensen in een korte tijd. Het regulatorisch systeem vervult een belangrijke maar complexe taak met betrokkenheid van verschillende partijen, met ieder hun eigen expertise, ervaringen en perspectieven. Iedere partij heeft een essentiële rol binnen de regulatoire keten, met elk een poortwachtersfunctie door het beoordelen van zijn specifiek kennisonderdeel.

De complexiteit van het regulatorisch systeem is bijvoorbeeld zichtbaar wanneer we het regulatoire kader omtrent remote monitoring als voorbeeld nemen. Hierbij zien we dat iedere Europese lidstaat een bevoegde autoriteit heeft (IGJ in Nederland) die ervoor zorgt dat de vereisten van de regelgeving voor medische hulpmiddelen adequaat worden geïmplementeerd in de nationale wetgeving. Zij benoemen en controleren ook de aangemelde instanties zoals de Notified Bodies (NB's). NB's beoordelen op hun beurt of de claim van de fabrikant dat het hulpmiddel voldoet aan de algemene veiligheids- en prestatie-eisen volgens de Medical Device Regulation (MDR) en In Vitro Diagnostics Regulation (IVDR) (Nies et al., 2023). Wanneer remote monitoring technologies (RMTs) ingezet worden voor regulatoire besluitvorming (bijv. tijdens klinische studies ten behoeve van goedkeuring van nieuwe therapieën) beoordeelt en adviseert het EMA ten aanzien van het gebruik van de RMT voor het meten van de uitkomstmaat (Nies et al., 2023). Bovenstaand voorbeeld toont de

complexiteit van een deel van regulatoire keten aan, met betrokkenheid van verschillende instanties met ieder hun eigen verantwoordelijkheid en expertise. Verbeterde duidelijkheid t.a.v. de bestaande regulatoire spelers, procedures, vereisten en mogelijke (pandemie-specifieke) uitzonderingen kan therapieontwikkelaars helpen om het regulatoire proces te doorlopen.

Aanbeveling ten behoeve van de regulatoire pandemische paraatheid: De uitgevoerde veldverkenningen in de verschillende opdrachten hebben delen van het regulatoir systeem verduidelijkt voor het veld. Het uitvoeren van additionele veldverkenningen voor additionele onderdelen van het regulatoire systeem kan helpen bij het vergroten van het inzicht in het systeem en daarmee de complexiteit verminderen. Daarnaast draagt het bij aan het identificeren van bestaande belemmeringen in therapie ontwikkeling of regulatoire beoordeling. De regulatoire veldverkenning en knelpuntenanalyse zoals beschreven in het ATMP-deelrapport is een concreet voorbeeld van een methode resulterend in overzichten van stakeholders, relevante wet- en regelgeving, beschrijving van markttoegangs- en vergoedingsroutes, knelpunten, oplossingsrichtingen en lopende activiteiten en initiatieven (Gort et al., 2023) . Deze gestructureerde aanpak is een geïntegreerde combinatie van een literatuurstudie, multistakeholderworkshop en diverse interviews, resulterend in een gefundeerde kennisbasis. Bovendien is verbinding gezocht met het ATMP-veld door middel van een veld consultatie ter verificatie en aanvulling van de veldverkenning, knelpuntenanalyse en activiteitenkaart (Gort et al., 2023). De beschreven methodologie is tevens toepasbaar in andere (regulatoire) domeinen. Om de regulatoire pandemische paraatheid te versterken bevelen we daarom aan het inzicht in het regulatoir systeem te vergroten door veldverkenningen uit te voeren in relevante domeinen aan de hand van de beschreven of vergelijkbare methodologieën. Relevante domeinen moeten door het veld geïdentificeerd en geagendeerd worden naar gelang de laatste ontwikkelingen, maar hier kan bijvoorbeeld gedacht worden aan de gevolgen van revisie van de farmaceutische EU-wetgeving, als zowel de wetgeving omtrent het inzetten van data afkomstig uit klinische studies met een complex ontwerp (bijv. basket en umbrella trials) en proefdier-vrije studies.

## **6.2 Verbeterde multidisciplinaire kennissamenwerking binnen het regulatoire veld**

Regulatoire belemmering: Het beoordelen van nieuwe therapieën ten tijde van een pandemie vergt inspanningen, expertise en betrokkenheid van veel partijen en sectoren om de benodigde informatie over de pandemische pathogeen, het klinische ziektebeeld en de nieuwe therapieën te verzamelen. Het feit dat gedurende een pandemie deze kennis beperkt en/of gefragmenteerd is, compliceert het proces. Nieuwe therapieën moeten beoordeeld worden in de context van de nieuwe pandemie, wat additionele informatie over de eigenschappen van de pathogeen (bijv. het type pathogeen, de mutageniteit, de transmissieroute en -snelheid) en het ziekteverloop (bijv. prognose, symptomen, mortaliteit, immuniteit en risicogroepen) vereist. Deze twee verschillende informatiestromen zijn

noodzakelijk voor de regulatoire beoordeling van de therapie om de klinische context van de pandemie en de toepassing te bepalen. Naast deze informatie, is informatie over de effectiviteit, veiligheid en kwaliteit van de nieuwe therapie binnen de pandemische klinische context noodzakelijk om te kunnen beoordelen of deze nieuwe therapie ingezet kan worden tegen de pandemie. Zowel de verzamelde kennis over de pandemische klinische context als de kennis over potentieel effectieve en veilige nieuwe therapieën zijn (deels) gefragmenteerd over verschillende stakeholders binnen het regulatoire veld.

Aanbeveling ten behoeve van de regulatoire pandemische paraatheid: Om een eventuele toekomstige pandemie het hoofd te kunnen bieden en de fragmentatie van de benodigde informatie en expertise over de verschillende stakeholders te verminderen, is een verbeterde multidisciplinaire kennissamenwerking noodzakelijk. Aangezien de kennis over de nieuwe therapie zich met name bij de ontwikkelaars bevindt, wordt aanbevolen dat multidisciplinaire samenwerking zich niet alleen richt op regulatoire instanties onderling maar ook op (vroegtijdige) interactie tussen therapieontwikkelaars en regulatoire instanties. Hierbij is het cruciaal dat deze samenwerking niet beperkt wordt tot het Nederlandse veld. De verschillende deelprogramma's (Gort et al., 2023; Nguyen et al., 2024; Nies et al., 2023; van Hunsel et al., 2023) tonen aan dat interactie en samenwerking over de Nederlandse grenzen heen cruciaal is aangezien andere landen mogelijk beschikken over unieke kennis over de pandemische klinische context en de effectiviteit, veiligheid en kwaliteit van nieuwe therapieën met een potentieel beschermende en/of genezende werking. Daarnaast wordt het Nederlands regulatoir kader beïnvloed door Europese wetgeving, en vice versa, en kan het Nederlands veld invloed uitoefenen op Europese regulatoire besluitvorming. Dit kan een belangrijke rol spelen bij het harmoniseren van wet- en regelgeving tussen de verschillende lidstaten op gebieden waar dit wenselijk is, zoals de hospital exemption (Gort et al., 2023), wetgeving voor klinische studies (waaronder het gebruik van RMTs en voor genterapieën)(Gort et al., 2023; Nies et al., 2023), en vergoedings- en/of beschermingsmechanismen voor drug repurposing producten (Nguyen et al., 2024).

Voor het stimuleren van multidisciplinaire samenwerking binnen het regulatoire veld (incl. ontwikkelaars) worden verschillende pandemie-specifieke interactiemodellen aanbevolen, zoals think-tanks (van Hunsel et al., 2023), discussie platformen (Nies et al., 2023; van Hunsel et al., 2023) en adviesorganen (Nies et al., 2023). Tevens kan lering getrokken worden uit bestaande voorbeelden van (inter)nationale multidisciplinaire samenwerking. Een concreet voorbeeld van een multidisciplinaire samenwerking gedurende de COVID-19 pandemie is de farmacovigilantie-keten met betrokkenheid van consumenten, zorgverleners, Bijwerkingencentrum Lareb, de IGJ, RIVM, het CBG, het EMA en marktvergunninghouders (van Hunsel et al., 2023). Deze keten werd gedurende de COVID-19 pandemie uitgebreid met de betrokkenheid van het Ministerie van VWS voor het bepalen van de vaccinatiestrategie, de Gezondheidsraad voor het adviseren over wie welk vaccin ontvangt en de Gemeentelijke gezondheidsdiensten (GGD's) voor het uitvoeren van de vaccinaties (van Hunsel et al., 2023).

### **6.3 Regulatorische adaptatie op basis van pandemische scenarioplanning**

Regulatorische belemmering: Regulatorische beoordeling gedurende een pandemie vraagt een wendbaarheid van de bestaande regulatorische procedures en vereisten zonder afbreuk te doen aan de grondigheid van de regulatorische beoordeling. Gedurende een pandemie is het overgrote deel van de capaciteit van relevante (regulatorische) instanties toegewijd aan de toegenomen vraag van de reguliere activiteiten en blijft geen tot weinig ruimte over voor additionele activiteiten. Ter illustratie, het Lareb ontving een grote hoeveelheid meldingen over bijwerkingen van COVID-vaccins in vergelijking met andere vaccins. Ervaring leert dat normaliter 2.000-2.500 meldingen van bijwerkingen van vaccins ontvangen worden, terwijl dit aantal significant hoger was voor de COVID-vaccins (233.428 meldingen in mei 2023)(van Hunsel et al., 2023). De toegenomen capaciteitsdruk bij (regulatorische) instanties waar een pandemie mee gepaard gaat, belemmert het uitdenken en toetsen van strategische aanpassingen van het regulatorische systeem in reactie op de nieuwe pandemie ten behoeve van een tijdige en adequate beoordeling van innovatieve therapieën. Vandaar dat het cruciaal is om de koude-fase -het moment waarop géén sprake is van een crisis- optimaal te benutten door regulatorische adaptatie uit te denken en te testen alvorens een volgende pandemie plaatsvindt.

Aanbeveling ten behoeve van de regulatorische pandemische paraatheid: Bij het uitdenken van regulatorische adaptatie in voorbereiding op de volgende pandemie wordt het hanteren van een scenarioplanning geadviseerd (Nies et al., 2023; van Hunsel et al., 2023). Regulatorische adaptatie moet gebaseerd worden op hypothetische scenario's van een pandemie gezien de beperkte kennis over de eigenschappen van de context van de volgende pandemie. Uitwerken van deze regulatorische adaptatie op basis van pandemische scenarioplanning moet minimaal de volgende onderdelen bevatten: A) verschillende pandemische scenario's, en B) regulatorische adaptatiemogelijkheden om de beoordeling van de effectiviteit, veiligheid en kwaliteit van innovatieve therapieën uit te voeren.

Voor onderdeel A) *de verschillende pandemische scenario's* kan gebruik gemaakt worden van reeds ontwikkelde scenario's door nationale (bijv. ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport) en internationale instanties. De World Health Organization en de European Centre for Disease Prevention and Control hebben scenarioplanningen beschreven om op de lange termijn snel en adequaat om te gaan met het verloop van de COVID-19 pandemie (European Centre for Disease Prevention and Control, 2022; World Health Organization, 2022). Deze bronnen beschrijven variabelen die relevant zijn om toekomstscenario's voor de COVID-19 pandemie te voorspellen. Daarnaast worden hier cruciale beslissingen en acties beschreven voor ieder scenario om de nadelige gevolgen voor de bevolking te minimaliseren. Onderdelen van deze scenarioplanning kunnen mogelijk geëxtrapoleerd en aangevuld worden om te komen tot pandemische scenario's.

Om te komen tot de beschrijving van onderdeel B) *de regulatorische adaptatie mogelijkheden om de beoordeling van de effectiviteit, veiligheid en kwaliteit van innovatieve therapieën uit te voeren gedurende een pandemie* (inclusief een beschrijving van de betrokken (regulatorische)

instanties en hun verantwoordelijkheden), kunnen lessen getrokken worden uit de reeds bestaande regulatoire aanpassingen en uitzonderingen toegepast in de reguliere of pandemische situatie. In de strijd tegen COVID-19 zijn verschillende vaccins beoordeeld aan de hand van een aangepaste procedure van het EMA, de zogeheten 'rolling review' (Cavaleri et al., 2021; Marinus et al., 2022; Wagner et al., 2022). Deze regulatoire aanpassing maakt een tijd-geoptimaliseerde beoordeling van het bewijs mogelijk zodra delen hiervan beschikbaar komen i.p.v. één uitgebreide beoordeling op een later moment wanneer alle data beschikbaar komen. De gereduceerde doorlooptijd als gevolg van de regulatoire aanpassing wordt gekarakteriseerd door de recordtijden waarin de COVID-19 vaccins zijn goedgekeurd, variërend van 17 tot 36 dagen (Marinus et al., 2022). Gedurende de COVID-19 pandemie zijn tevens pandemie-specifieke uitzonderingen ingevoerd door de Food and Drug Administration (FDA) om het gebruik van RMTs te stimuleren. Tijdelijke aanpassing van de wetgeving maakte het mogelijk om RMTs welke reeds goedgekeurd waren voor gebruik in een ziekenhuisomgeving, te gebruiken in een thuisomgeving gedurende de COVID-19 pandemie (Nies et al., 2023). Daarnaast zijn als onderdeel van het Remote Monitoring-deelprogramma verschillende hypothetische voorstellen gedaan voor pandemie-specifieke uitzonderingen om het gebruik van RMTs te stimuleren tijdens een volgende pandemie. De haalbaarheid van deze hypothetische, pandemie-specifieke uitzonderingen zijn bediscussieerd in een multistakeholder setting. De voorgestelde regulatoire uitzonderingen hebben als doel het gebruik van RMTs te stimuleren gedurende een volgende pandemie, o.a. om daarmee de druk in de kliniek te verminderen terwijl de veiligheid van de patiënt gewaarborgd wordt (Nies et al., 2023). Een van deze voorgestelde pandemie-specifieke regulatoire aanpassingen is het beoordelen of RMTs, welke reeds gevalideerd en gecertificeerd zijn voor gebruik buiten de kliniek (bijv. een pulse oximeter), in de situatie van een pandemie toegepast kunnen worden voor dezelfde uitkomstmaat (bijv. zuurstofsaturatie van het bloed) buiten de gebruikscontext waarin deze gevalideerd is (bijv. in de context van de pandemie in plaats van de ziekte COPD)(Nies et al., 2023). Deze uitzondering zou het in potentie mogelijk maken om RMTs op korte termijn te implementeren aangezien de bestaande kennis over de veiligheid en kwaliteit van de RMT de onzekerheid deels wegneemt.

Daarnaast wordt bij het uitdenken van de regulatoire adaptatiemogelijkheden geadviseerd rekening te houden met het veranderend regulatoire ecosysteem. Bekende regulatoire aanpassingen geïdentificeerd in de verschillende deelprogramma's welke invloed gaan hebben op beoordeling van nieuwe therapieën tijdens een volgende pandemie zijn o.a. de revisie van de Europese geneesmiddelenwetgeving (Gort et al., 2023; Nguyen et al., 2024; van Hunsel et al., 2023), de invoer van de MDR, IVDR en de Clinical Trial Regulation (CTR)(Nies et al., 2023).



## 6.4 Geharmoniseerde dataverzameling en verbeterde toegang tot data voor regulatoire doeleinden

Regulatoire belemmering: Een pandemie brengt de noodzaak voor kwalitatieve data met zich mee, om geïnformeerde beslissingen te nemen en hypothesen te testen ten behoeve van de ontwikkeling van nieuwe therapieën, repurposing van bestaande therapieën, en het beoordelen van de farmacovigilantie van therapieën. Dit betreft data over de pandemische pathogeen, klinische data over het ziekteverloop, en gegevens over de effectiviteit, veiligheid en kwaliteit van nieuwe therapieën. De benodigde hoogkwalitatieve data bevinden zich bij verschillende instanties met mogelijk een beperkte toegankelijkheid voor externe partijen. Zelfs wanneer deze data toegankelijk zijn, kan de afwezigheid van het gebruik van datastandaarden of het gebruik van afwijkende standaarden het uitvoeren van analyses compliceren.

Aanbeveling ten behoeve van de regulatoire pandemische paraatheid: Geharmoniseerde dataverzameling en verbeterde datatoegang tussen partijen die over data beschikken welke relevant zijn gedurende een pandemie kan kennisdeling en multidisciplinaire samenwerking bevorderen. Om te komen tot een geharmoniseerde dataverzameling en verbeterde toegang tot data, dient bepaald te worden welke datavariabelen, standaarden en modellen relevant zijn en welke data infrastructuur-elementen ontbreken. Hiervoor kan lering getrokken worden uit de COVID-19-pandemie. Welke gegevens waren noodzakelijk om verbeterd inzicht te krijgen in transmissie van het SARS-CoV-2 virus, het COVID-19 ziekteverloop en nieuwe therapieën met een potentieel beschermend effect? Welke instanties beschikten over deze informatie, welke datastandaarden waren gehanteerd, en waarom kon deze informatie wel of niet gedeeld worden? Deze en andere vragen helpen om te komen tot een pandemie-specifiek datamanagement plan ten behoeve van het delen van relevante data om deze vervolgens in te zetten voor regulatoire doeleinden. Bijvoorbeeld, het gebruik van real-world data en het combineren van verschillende databronnen kan de ontwikkeling versnellen van farmacovigilantie methoden voor signaaldetectie van potentiële bijwerkingen en het kwantificeren van risico's. Het combineren van databronnen afkomstig uit de spontaneous reporting systems, cohortstudies en elektronische patiëntendossiers vereist geharmoniseerde dataverzameling door middel van het gebruik van gemeenschappelijke datamodellen en een passende data infrastructuur (van Hunsel et al., 2023). Daarnaast moet gebruik van de data in overeenstemming zijn met de geldende data- en privacywetgeving (van Hunsel et al., 2023). In het kader van drug repurposing wordt het gebruik van real-world data en elektronisch patiëntendossiers aanbevolen voor het faciliteren van onderzoek naar repurposing mogelijkheden en de mogelijke autorisatie en vergoeding van deze therapieën (Nguyen et al., 2024).

Om snel en effectief voortgang te boeken bij het harmoniseren van dataverzameling en verbeteren van de datatoegang kunnen bestaande principes gevolgd worden. Voor verbeterde datatoegang kan lering getrokken worden van de open science- en open access-principes (VSNU, 2024; ZonMw, 2024b). Om harmonisatie van reeds bestaande data en

toekomstige data mogelijk te maken moeten de FAIR (Findable, Accessible, Interoperable, en Reusable) principes gevolgd worden (Wilkinson et al., 2016; ZonMw, 2024a). Hierbij is het cruciaal om aansluiting te zoeken met bestaande initiatieven uit het veld die een rol spelen bij het harmoniseren van data en het ontwikkelen van een nationale gezondheidsdata infrastructuur (zoals [Health-RI](#)).

## 7. CONCLUSIES

De strijd tegen een pandemie brengt een dringende noodzaak met zich mee om nieuwe therapieën met een aantoonbaar effectieve, veilige en kwalitatieve beschermende of genezende werking tegen de pandemische beschikbaar te stellen aan de bevolking. Dit vereist een hoge mate van regulatoire pandemische paraatheid, wat betekent dat het regulator systeem wendbaar moet zijn om ten tijde van een pandemie een adequate en snelle regulatoire beoordeling uit te voeren van nieuwe therapieën. Tevens moet het regulator systeem in staat zijn deze therapieën te monitoren na marktoelating.

Dit rapport beschrijft de belangrijkste bevindingen en aanbevelingen t.a.v. de regulatoire pandemische paraatheid van de thema's [Drug Repurposing](#) (Nguyen et al., 2024), [Farmacovigilantie](#) (van Hunsel et al., 2023), [Remote Monitoring](#) (Nies et al., 2023), en [Geneesmiddelen voor Geavanceerde Therapie \(ATMP's\)](#) (Gort et al., 2023). Ondanks de significante verschillen tussen de onderzoeksthema's in scope, betrokken stakeholders, en regulatoire procedures en vereisten, zijn thema-overkoepelende regulatoire belemmeringen en corresponderende aanbevelingen geïdentificeerd. De belangrijkste aanbevelingen ter versterking van de regulatoire pandemische paraatheid zijn:

- 1) een verbeterd inzicht in het regulator systeem, procedures en vereisten,
- 2) een verbeterde multidisciplinaire kennissamenwerking binnen het regulator veld,
- 3) regulatoire adaptatie op basis van pandemische scenarioplanning, en
- 4) geharmoniseerde dataverzameling en verbeterde toegang tot data voor regulator doeleinden.

De beschreven bevindingen en aanbevelingen zullen door het RSNN gecommuniceerd worden met betrokken (overheids)partijen om zodoende beleidsdiscussies te informeren. Daarnaast vormen de bevindingen uit deze deelprogramma's de basis voor verdere programmering in de vorm van concrete verbeterprojecten en experimenten die bijdragen aan een adaptief regulator ecosysteem dat passend kan reageren bij een toekomstige pandemie.

## 8. COLOFON

Dit rapport is tot stand gekomen in samenwerking met Armin Amiri (Bijwerkingencentrum Lareb), Olenka van Ardenne (Stichting Lygature), Lourens Bloem (Universiteit Utrecht), Marieke L. De Bruin (Utrecht University), Jurriaan Gort (UMC Utrecht), Renske ten Ham (UMC Utrecht), Mina Hashimi (Bijwerkingencentrum Lareb), Christine van Hattem (Universiteit Utrecht), Florence van Hunsel (Bijwerkingencentrum Lareb), Keerti Jadoenathmisier (College ter Beoordeling van Geneesmiddelen), Rana Jajou (Bijwerkingencentrum Lareb), Agnes Kant (Bijwerkingencentrum Lareb), Kevin Klein (Exon Consultancy), Joris Langedijk (Brabers), Aukje K. Mantel-Teeuwisse (Utrecht University), Sydan M.T.H. Nguyen (Utrecht University), Vera Nies (Stichting Lygature), Chahid Ouaddouh (Bijwerkingencentrum Lareb), Marjon Pasmooij (College ter Beoordeling van Geneesmiddelen), Mark Pieters (Stichting Lygature), Eugène van Puijenbroek (Bijwerkingencentrum Lareb), Joep Scholl (Bijwerkingencentrum Lareb), Veerle Smaardijk (Bijwerkingencentrum Lareb), Dennis Smits (Bijwerkingencentrum Lareb), Pieter Stolk (Exon Consultancy), Robin Verjans (Stichting Lygature), Koen Voskuil (Stichting Lygature), en Cristien Zonnenberg (Stichting Lygature).

## REFERENTIES

- Cavaleri, M., Sweeney, F., Gonzalez-Quevedo, R., & Carr, M. (2021). Shaping EU medicines regulation in the post COVID-19 era. *The Lancet Regional Health - Europe*, 9, 100192. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100192>
- European Centre for Disease Prevention and Control. (2022). *Long-term qualitative scenarios and considerations of their implications for preparedness and response to the COVID-19 pandemic in the EU/EE*.
- Gort, J., van Hattem, C., Bloem, L., & ten Ham, R. (2023). *Geneesmiddelen voor Geavanceerde Therapie (ATMP's) in Nederland: Veldverkenning, Knelpuntanalyse en Activiteitenkaart*. <https://www.rsn.nl/sites/rsnn/files/2023-12/UU%20UMCU%20-%20Geneesmiddelen%20voor%20Geavanceerde%20Therapie%20%28ATMP%27s%29%20in%20Nederland%20-%20Dec2023.pdf>
- Marinus, R., Mofid, S., Mpandzou, M., & Kühler, T. C. (2022). Rolling Reviews During COVID-19: The European Union Experience in a Global Context. *Clinical Therapeutics*, 44(3), 352–363. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2022.01.001>
- Nguyen, S. M. T. H., Klein, K., Langedijk, J., Stolk, P., Mantel- Teeuwisse, A. K., & De Bruin, M. L. (2024). *Stimulating Drug Repurposing - Towards a marketing authorisation for novel therapeutic indications of existing medicines*. <https://www.rsn.nl/sites/rsnn/files/2024-02/RPP%20-%20Stimulating%20Drug%20Repurposing.pdf>
- Nies, V., Verjans, R., Voskuil, K., van Ardenne, O., Zonneberg, C., Pieters, M., Pasmooij, M., & Jadoenathmisier, K. (2023). *Remote Monitoring Technologies and Pandemic Preparedness - Regulatory Hurdles and Opportunities*. [https://www.rsn.nl/sites/rsnn/files/2023-12/Pandemic%20Preparedness%20-%20RMTs\\_Full\\_Final\\_embargo.pdf](https://www.rsn.nl/sites/rsnn/files/2023-12/Pandemic%20Preparedness%20-%20RMTs_Full_Final_embargo.pdf)
- van Hunsel, F., van Puijenbroek, E., Smaardijk, V., Jajou, R., Ouaddouh, C., Hashimi, M., Amiri, A., Scholl, J., Smits, D., & Kant, A. (2023). *Regulatory Pandemic Preparedness in Pharmacovigilance*. <https://www.rsn.nl/sites/rsnn/files/2023-12/Pandemic%20Preparedness%20-%20Pharmacovigilance%20FINAL%20Report.pdf>
- VSNU, N. S. and U. (2024, January 3). *Open access principles*. [www.openaccess.nl](http://www.openaccess.nl)
- Wagner, R., Meißner, J., Grabski, E., Sun, Y., Vieths, S., & Hildt, E. (2022). Regulatory concepts to guide and promote the accelerated but safe clinical development and licensure of COVID-19 vaccines in Europe. *Allergy*, 77(1), 72–82. <https://doi.org/10.1111/all.14868>
- Wilkinson, M. D., Dumontier, M., Aalbersberg, Ij. J., Appleton, G., Axton, M., Baak, A., Blomberg, N., Boiten, J.-W., da Silva Santos, L. B., Bourne, P. E., Bouwman, J., Brookes, A. J., Clark, T., Crosas, M., Dillo, I., Dumon, O., Edmunds, S., Evelo, C. T., Finkers, R., ... Mons, B. (2016). The FAIR Guiding Principles for scientific data management and stewardship. *Scientific Data*, 3(1), 160018. <https://doi.org/10.1038/sdata.2016.18>

World Health Organization, T. E. and P. P. and P. (EPP). (2022). *Imagining the future of pandemics and epidemics: a 2022 perspective*.

ZonMw. (2024a, January 3). *FAIR Data Policy ZonMw*. <https://www.zonmw.nl/en/fair-data-policy>

ZonMw. (2024b, January 3). *Open Access Policy ZonMw*. <https://www.zonmw.nl/en/open-access>