

TNO-rapport  
PG/VGZ/2000.022

## Haalbaarheid Centrale Faciliteit voor Vectorproductie

*Een inventariserend onderzoek naar de oprichting van  
een centrale faciliteit voor de productie van klinisch  
proefmateriaal ten behoeve van genterapieonderzoek  
en ander hoogwaardig biotechnologisch onderzoek*

### TNO Preventie en Gezondheid

**Volksgesondheid**  
Gortergebouw: Wassenaarseweg 56  
Postbus 2215  
2301 CE Leiden

Telefoon 071 518 18 18  
Fax 071 518 19 20

Datum

Maart 2000

Auteur(s)

W. Davidse  
P.H.A. Quax  
R. Naaborg

TNO Preventie en Gezondheid  
Gorterbibliotheek

06 APR 2000

Postbus 2215 - 2301 CE Leiden

Het kwaliteitssysteem van  
TNO Preventie en Gezondheid  
voldoet aan ISO 9001.

Stamboeknummer

17.629

Alle rechten voorbehouden.  
Niets uit deze uitgave mag worden  
vermenigvuldigd en/of openbaar  
gemaakt door middel van druk, foto-  
kopie, microfilm of op welke andere  
wijze dan ook, zonder voorafgaande  
toestemming van TNO.

Indien dit rapport in opdracht werd  
uitgebracht, wordt voor de rechten en  
verplichtingen van opdrachtgever en  
opdrachtnemer verwezen naar de  
Algemene Voorwaarden voor onder-  
zoeksopdrachten aan TNO, dan wel  
de betreffende terzake tussen de  
partijen gesloten overeenkomst.  
Het ter inzage geven van het  
TNO-rapport aan direct belang-  
hebbenden is toegestaan.

© 2000 TNO



Auteur

W. Davidse

Projectnummer

40881

ISBN-nummer

90-6743-668-2

Deze uitgave is te bestellen door het overmaken van *f* 27,85 (incl. BTW) op postbankrekeningnummer 99.889 ten name van TNO-PG te Leiden onder vermelding van bestelnummer PG/VGZ/2000.022

## Samenvatting en conclusies

Op verzoek van het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft TNO Preventie en Gezondheid een inventariserend onderzoek verricht naar de haalbaarheid van de oprichting van een centrale faciliteit voor de productie van klinisch proefmateriaal ten behoeve van gentherapie-onderzoek en ander hoogwaardig biotechnologisch onderzoek.

Er is allereerst een inventarisatie verricht van bestaande faciliteiten voor vectorproductie en plannen om tot dergelijke faciliteiten te komen, in Nederland en daarbuiten (in het bijzonder de landen van de Europese Unie). Vervolgens zijn gesprekken gevoerd met een groot aantal deskundigen en andere betrokkenen bij universitaire medische centra en andere onderzoeksinstituten in binnen- en buitenland, enkele fondsen wervende instellingen, patiëntenorganisaties, de overheid, bestaande faciliteiten voor vectorproductie en faciliteiten in aanbouw (in Nederland en daarbuiten) en het bedrijfsleven. Onderwerpen waren de omvang van de behoefte aan vectoren, visie ten aanzien van en argumenten pro en contra de realisering van een centrale faciliteit in Nederland, alsmede praktische ervaringen met het opzetten en operationeel houden van een dergelijke faciliteit. Daarna is een sterktezwakteanalyse uitgevoerd naar verschillende varianten van een centrale faciliteit en tenslotte is een haalbaarheidsplan opgesteld.

Uit het onderzoek mag worden geconcludeerd dat er in meerderheid een voldoende draagvlak bestaat voor het oprichten en instandhouden van een centrale faciliteit voor de productie van vectoren, onder strikte GMP-condities, ten behoeve van klinisch wetenschappelijk onderzoek

De activiteiten van een centrale faciliteit zijn vooral gericht op wetenschappelijk patiëntgebonden onderzoek. Naar de mening van de onderzoekers gaat het niet om dierexperimenteel onderzoek.

Betreffende gentherapie en weesgeneesmiddelen kan het volgende gezegd worden: Voor sommige "orphan diseases" komt gentherapie als behandelmethode in aanmerking. Een voordeel hiervan is dat de ontwikkelingen en productie van vectoren voor gentherapie niet wezenlijk verschilt van de ontwikkeling en productie voor "normale" ziekten. De ontwikkeling en productie van specifieke vectoren voor toepassing als weesgeneesmiddel kan door de grote analogie in de processen, relatief eenvoudig geschieden.

Een centrale faciliteit zoals beoogd, kan verschillende verschijningsvormen hebben. Aan verschillende varianten wordt ruim aandacht besteed. Na een selectie van vier varianten is gekozen voor een groeimodel waarin als eerste stap de realisering van een centraal loket is gedacht, als voorloper voor een productiefaciliteit. Dit loket zou gedurende een bepaalde periode moeten functioneren en gestalte geven aan de wens te komen tot een centrale productiefaciliteit, waarvoor een breed maatschappelijk draagvlak bestaat. Het centrale loket heeft twee essentiële functies, namelijk:

- Het desgevraagd leveren van informatie en advies aan onderzoekers die vectoren willen laten produceren en het verlenen van technische ondersteuning. Tot deze functie hoort ook het geven van informatie aan onder andere patiëntenorganisaties.
- Het bemiddelen bij het verkrijgen van de nodige productiecapaciteit met inachtneming van de GMP-kwaliteitscondities voor het productie proces en de kwaliteitseisen die aan het uiteindelijke product gesteld dienen te worden.

De voorlichtings- en adviesfunctie ten behoeve van onderzoekers is niet alleen van belang met het oog op de productie van vectoren. Van een goede samenwerking tussen onderzoekers en een centrale faciliteit kan een stimulerende werking uitgaan op het wetenschappelijk onderzoek op dit gebied. Dit is in andere landen, met name in de Verenigde Staten, gebleken. Naast stimulering van de wetenschap kan ook sprake zijn van een positieve invloed op de ontwikkeling van de biotechnologie in het algemeen, en startende biotech-bedrijven in het bijzonder (deze bedrijven besteden hun productie in belangrijke mate uit). Voor deze bedrijven kan de beschikbaarheid van een GMP-productie faciliteit een stimulerende werking hebben, geheel in de geest van de in het recent beschreven stimuleringsplan voor startende biotech-bedrijven, actielijn 3: realisatie incubators.

Zoals vermeld besteedt het centrale loket productie van vectoren uit en onderhandelt daarover op zakelijke basis met gegadigden. Het voordeel van deze start is dat met een relatief goedkope faciliteit een snelle start kan worden gemaakt.

Het noodzakelijk om het centrale loket te voorzien van deskundige medewerkers, waaronder een specialist op het gebied van genterapie en een commercieel medewerker die in staat is onderhandelingen op commerciële basis te voeren met de bestaande productiefaciliteiten en bedrijven in binnen- en buitenland. Mede met het oog op het nauwkeurig volgen van de marktontwikkelingen en om te bevorderen dat het centrale loket flexibel kan inspelen op ontwikkelingen op het gebied van vector productie en de veranderende marktomgeving, zal het langer lopende contracten moeten afsluiten en de aard en omvang van de productie van vectoren elders blijven volgen.

Geconcludeerd wordt dat het wenselijk is te komen tot een centrale faciliteit voor vectorproductie, en dat op zo kort mogelijke termijn gestart zou moeten worden met het opzetten van een centraal loket. Deze faciliteit heeft als doel:

- Het beter mogelijk maken van genterapieonderzoek in de kliniek en daarmee het op termijn introduceren van nieuwe therapieën die voor de behandeling van ziekten en het bevorderen van de kwaliteit van leven belangrijk zijn.
- Het stimuleren van de ontwikkeling van de wetenschap op het gebied van genterapie.
- Het stimuleren van het ontwikkelen van genterapeutica als orphan drugs.

- Het leveren van een bijdrage aan de groei van met name startende biotech-bedrijven.

Een centrale faciliteit is alleen te realiseren wanneer de rijksoverheid een stimulerende rol speelt, niet in de laatste plaats in financiële zin. Uitgangspunt bij de exploitatie dient te zijn dat toegankelijkheid voor onderzoekers gegarandeerd is, wat inhoudt dat de door hen te betalen prijs zo laag mogelijk dient te zijn.

Wat betreft de kosten kan gedacht worden aan bedragen in de volgende orde van grootte. De investeringskosten bedragen 22 miljoen gulden bij nieuwbouw en 9 miljoen wanneer wordt aangesloten bij een bestaand laboratorium. De jaarlijkse exploitatiekosten bedragen 8 respectievelijk 6 miljoen.

Het is overigens niet eenvoudig gebleken om een betrouwbare schatting te maken van de omvang van de te verwachten vraag naar de productie van vectoren op grond waarvan de omvang van een centrale productiefaciliteit kan worden ontworpen. Schattingen liggen in de orde van grootte van 5 klinische studies, vanuit Nederland geïnitieerd, per jaar. Hoewel schattingen zijn omgeven met een duidelijke onzekerheid, wordt in dit rapport uitgegaan van een gematigde groei tot 10 tot 15 klinische studies voor de komende jaren. De daarmee samenhangende investeringen en exploitatiegevolgen variëren daarom nogal.

## Aanbevelingen

1. Wil Nederland een belangrijke rol spelen in de verdere ontwikkeling van genterapie, dan is een voortrekkersrol van de overheid bij het beschikbaar komen van vectoren ten behoeve van klinisch onderzoek een conditio sine qua non. Hierbij gaat het niet alleen om vectorproductie en voorlichting daarover in enge zin, maar meer in algemene zin om:
  - Het beter mogelijk maken van genterapieonderzoek in de kliniek en daarmee het op termijn introduceren van nieuwe therapieën die voor de behandeling van ziekten en het bevorderen van de kwaliteit van leven belangrijk zijn.
  - Het stimuleren van de ontwikkeling van de wetenschap op het gebied van genterapie.
  - Het stimuleren van het ontwikkelen van genterapeutica als orphan drugs.
  - Het leveren van een bijdrage aan de groei van met name startende biotech-bedrijven.

Uit deze opsomming vloeit voort dat er een specifieke taak weggelegd is voor verschillende ministeries. Dat geldt in ieder geval voor de ministeries van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, Economische Zaken en Onderwijs, Cultuur en Wetenschappen.

2. Het is van het grootste belang dat zo snel mogelijk wordt gestart met het realiseren van de twee hoofdsfuncties van een centrale faciliteit, te weten advies en voorlichting (technisch advies aan/begeleiding van onderzoekers, informatievoorziening ten behoeve van patiëntenorganisaties) en het beschikbaar komen van vectoren tegen zo laag mogelijke prijs. Gepleit wordt daarbij voor een groeimodel. Op zeer korte termijn dient een begin te worden gemaakt met het opzetten van een centraal loket.
3. Om te beginnen is het daarvoor noodzakelijk een bestuur in het leven te roepen. Het is essentieel dat de universitaire medische centra hierin vertegenwoordigd zijn. Voorts is het wenselijk dat, in ieder geval in het beginstadium, de overheid hierin ook participeert, direct of indirect. Andere relevante partijen waarmee op bestuurlijk niveau contacten wenselijk zijn, zijn patiëntenorganisaties en de fondsen wervende instellingen.
4. Het centrale loket dient vervolgens op zo kort mogelijke termijn te worden opgezet. De personele kern hiervan dient te bestaan uit een specialist op het gebied van genterapie in het algemeen en vectorproductie in het bijzonder en een commercieel medewerker die in staat is onderhandelingen op zakelijke basis te voeren met bestaande faciliteiten/bedrijven in Nederland en het buitenland.
5. Het verdient aanbeveling het centrale loket voor de duur van de startperiode te financieren met overheidsmiddelen, waarbij gedacht wordt aan de ministeries van VWS, EZ en OC & W. Deze wijze van financiering bevordert de noodzakelijke snelheid van verwezenlijking. In de loop van deze startperiode kan besluitvorming plaats hebben over structurele bekostiging op langere termijn. Daarbij kan worden gedacht aan structurele financiële bijdragen van de deel-

nemende universitaire medische centra, genoemde ministeries en de fondsen wervende instellingen.

6. Momenteel is het mogelijk bij een aantal buitenlandse bedrijven vectoren te laten produceren, zij het dat er soms sprake is van een bepaalde wachttijd. De inschatting is dat het over een aantal jaar moeilijker zal zijn vectoren bij commerciële bedrijven te laten maken. Dit komt doordat de productiecapaciteit van deze faciliteiten/bedrijven de komende jaren beter benut zal gaan worden. De verwachting is gewettigd dat zij in die situatie commercieel aantrekkelijke productie zullen prefereren boven productie voor sommige typen wetenschappelijk onderzoek. Het gevolg is dat er dan een zeer reële kans bestaat dat het uitbesteden van productie voor wetenschappelijk onderzoek in het gedrang komt.

Daarom verdient het aanbeveling nu reeds in beginsel te kiezen voor een eigen productiefaciliteit en besluitvorming daarover op korte termijn plaats te laten hebben, inclusief het reserveren van benodigde middelen.

Voordeel hiervan is dat de feitelijke realisatie van deze eigen productiefaciliteit, indien de definitieve besluitvorming wordt afgerond, sneller ter hand kan worden genomen. Een voordeel van een eigen productiefaciliteit is ook dat het onderzoek op het gebied van genterapie in algemene zin daardoor kan worden gestimuleerd.

7. Bij de definitieve besluitvorming over de voor- en nadelen van uitbesteding versus het realiseren van een eigen productiefaciliteit dient een uitgebreide kostenberekening en -raming van de twee varianten te worden gemaakt. De kosten van uitbesteding zijn tegen die tijd nauwkeuriger bekend; daar is dan immers ervaring mee opgedaan. Voor een raming van de kosten van een eigen faciliteit kan door kandidaten een uitgebreide offertes worden opgesteld. Bij deze besluitvorming dient niet alleen naar kosten en opbrengsten te worden gekeken, maar ook naar het economische en technologisch belang voor Nederland van een faciliteit als biotechnologisch bedrijf, alsmede naar het belang voor het wetenschappelijk onderzoek op dit gebied.
8. Bij de definitieve besluitvorming over het opzetten van een eigen faciliteit en het maken van de daarop volgende plannen dient expliciet nagegaan te worden aan welk type vectoren (virale, non-virale) tegen die tijd het meeste belang wordt gehecht (de ontwikkelingen gaan snel). Verder verdient het aanbeveling een GMP-faciliteit te bouwen die geschikt is voor het maken van biotechnologische producten in het algemeen. De reden hiervoor is dat het overgrote deel van de investeringen (lucht- en waterzuiveringsapparatuur, autoclaven etc) hetzelfde is. In een situatie van overcapaciteit kan de faciliteit gebruikt worden voor andere biotechnologische productie, onder meer in opdracht van startende biotech-bedrijven. Deze keuze lijkt goed aan te sluiten bij het recent bekend geworden stimuleringsbeleid met betrekking tot biotechnologie van de Minister van Economische Zaken, met name bij de beschreven "incubator"- constructie<sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup> Tweede Kamer, vergaderjaar 1999-2000, 25518, nr. 20; Brief van de minister van economische zaken, dd. 9 februari 2000, pagina 4

9. Niet alleen bij de investeringen maar ook bij de bekostiging van de faciliteit en daarmee indirect van onderzoeksprojecten verdient het aanbeveling dat de rijksoverheid een voortrekkersrol speelt. Ook andere partijen kunnen een bijdrage leveren. Genoemd kunnen worden de fondsen wervende instellingen, in wier beleid genterapieonderzoek uitstekend past, en de universiteiten die door deze constructie aanzienlijke doelmatigheidswinst kunnen boeken in vergelijking met eigen vectorproductie. Bij dit alles geldt het uitgangspunt dat de kosten voor onderzoekers, dat wil zeggen de kosten die op het projectbudget staan en waar onderzoekers financiering voor moeten vinden, zo laag mogelijk dienen te zijn. Naarmate dit meer het geval is, zullen onderzoekers meer gebruik maken van de faciliteit en zal de ontwikkeling van genterapie gestimuleerd worden. Dit geldt in het bijzonder ten aanzien van 'orphan diseases', aangezien het daar juist moeilijk is hoge bedragen voor vectoren gesubsidieerd te krijgen.  
Op termijn kan het zeker mogelijk worden aanzienlijke opbrengsten te genereren door verkoop van producten aan commerciële bedrijven, en dan met name startende biotech-bedrijven. Naarmate deze inkomstenbron groter wordt, kan de bijdrage van de overheid omhoog.  
Bekostiging van een centrale faciliteit door de farmaceutische industrie is niet erg waarschijnlijk. Toch zijn deze bedrijven van groot belang. Stimulering van het wetenschappelijk onderzoek door een centrale faciliteit zal ertoe leiden dat Nederlandse onderzoekers aantrekkelijker partners worden voor de industrie. Dat heeft op zijn beurt weer positieve gevolgen voor het onderzoek in het algemeen. Op termijn kan dit leiden tot incidentele opbrengsten voor de faciliteit als royalty's.
10. Ten aanzien van de dienstverlening door het centrale loket geldt dat door middel van geformaliseerde contracten waarborgen worden gecreëerd voor het instandhouden van de vertrouwelijkheid die nu eenmaal een overheersende rol speelt bij het verstrekken van informatie, advies en bemiddeling respectievelijk bij de productie van vectoren voor genterapieonderzoek.
11. In Europa bestaan enkele commerciële bedrijven waar vectoren geproduceerd worden. Daarnaast is één publieke centrale faciliteit operationeel in Zweden, overigens met een kleine productiecapaciteit. In andere landen is men bezig faciliteiten op te zetten. Deze plannen verkeren in verschillende fasen van voorbereiding. Te verwachten valt dat binnen 1-2 jaar enkele faciliteiten operationeel zullen zijn. Niettemin mag worden aangenomen dat de snel veranderende markt van vectorproductie ten behoeve van wetenschappelijk onderzoek in de zich snel ontwikkelende wereld van biotechnologie in het algemeen en genterapie in het bijzonder duidelijke kansen biedt voor afzet van vectoren in het buitenland. Dit geldt zowel voor wetenschappelijk onderzoek als voor commerciële bedrijven. Snelheid van besluitvorming is dan wel gewenst.



## Inhoud

Samenvatting en conclusies .....	3
Aanbevelingen .....	6
Inhoud .....	9
1 Inleiding .....	11
1.1 Aanleiding en opdracht.....	11
1.2 Fasen van het onderzoek .....	12
1.3 Doel onderzoek.....	13
1.4 Hoofdstuksgewijze opzet van het rapport .....	13
1.5 Werkwijze en verantwoording .....	14
2 Gentherapie.....	15
2.1 Begripsomschrijving.....	15
2.2 Vectoren .....	15
2.3 Gentherapie als Orphan Drug.....	16
2.4 Vector productie .....	16
2.5 Het begrip centrale faciliteit.....	17
3 Gentherapie en Vectorproductie .....	18
3.1 Nederland .....	18
3.2 Initiatieven in Europa .....	19
3.3 Initiatieven buiten Europa .....	21
3.4 Overige informatie.....	23
3.5 Conclusies .....	24
4 Behoeftte aan vectoren, noodzaak centrale faciliteit en draagvlak.....	25
4.1 Omvang behoefte aan vectoren .....	26
4.2 Noodzaak centrale faciliteit.....	28
4.3 Maatschappelijk draagvlak.....	29
4.3.1 Wetenschappers.....	29
4.3.2 Bestuurders van medische faculteiten en academische ziekenhuizen.....	29
4.3.3 Patiëntenorganisaties.....	30
4.3.4 Fondsen wervende instellingen .....	30
5 Sterkte-zwakte analyse.....	32
5.1 Varianten van organisatie.....	32
5.2 Uitgangspunten bij sterkte-zwakte analyse.....	33
5.3 Resultaten sterkte-zwakte analyse.....	34

5.4 Conclusie.....	38
6 Haalbaarheidsplan .....	40
6.1 Marktanalyse.....	40
6.1.1 Omvang van de markt.....	40
6.1.2 Noodzaak centrale faciliteit .....	40
6.1.3 Draagvlak faciliteit.....	40
6.1.4 Kansen en bedreigingen.....	41
6.1.5 Kritische succesfactoren .....	42
6.2 Doelstelling en taken van faciliteit.....	43
6.2.1 Doelstellingen .....	43
6.2.2 Taken .....	43
6.3 Organisatorische voorwaarden.....	45
6.3.1 Organisatie.....	45
6.3.2 Juridische structuur .....	47
6.4 Bedrijfseconomische onderbouwing.....	48
6.4.1 Variant 1: loket + vectorproductie.....	49
6.4.2 Variant 2: loket + uitbesteding.....	55
6.4.3 Tussenvariant .....	56
6.5 Actieplan en implementatietraject.....	56
Bijlage A Overzicht Respondenten.....	59
Bijlage B Samenstelling Begeleidingscommissie.....	63

# 1 Inleiding

## 1.1 Aanleiding en opdracht

In 1994 heeft de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) advies gevraagd aan de Gezondheidsraad over onder meer de stand van de wetenschap met betrekking tot genterapie, de te stellen randvoorwaarden en kwaliteitseisen bij toepassing van genterapie en advies omtrent het vraagstuk van concentratie van genterapie. Onderdelen van het advies van de Commissie Genterapie van de Gezondheidsraad, dat in juni 1997 aan de minister is aangeboden, zijn voor de minister de directe aanleiding om een haalbaarheidsstudie te laten verrichten naar de mogelijkheden van realisering van een centrale faciliteit voor genterapie.

Op basis van een uitgebracht voorstel, d.d. 23 juni 1999, heeft de directeur Genees- en Hulpmiddelenvoorziening van VWS, bij brief van 3 september 1999, aan TNO Preventie en Gezondheid (TNO-PG) de opdracht verstrekt om een "inventariserend onderzoek naar de oprichting van een centrale faciliteit voor de productie en kwaliteitscontrole van klinisch proefmateriaal ten behoeve van genterapieonderzoek en ander hoogwaardig biotechnologisch onderzoek" te verrichten.

Dit onderzoek moet antwoord geven op de navolgende vragen:

- Bestaat er thans voldoende draagvlak voor het oprichten en instandhouden van een centrale faciliteit voor de productie en kwaliteitscontrole van proefmateriaal ten behoeve van onderzoek naar genterapie, andere vormen van risicovolle biotechnologie en weesgeneesmiddelen?
- Welke voorwaarden dienen te gelden met betrekking tot onder meer het werkgebied zoals
  - type onderzoek: fundamenteel-, dierexperimenteel- en/of patiëntgebonden onderzoek;
  - typering onderzoek en materiaal, ingedeeld naar genterapie, weesgeneesmiddelen en risicovolle nieuwe biotechnologie;
  - werkgebied geografisch gezien: nationaal en internationaal.
- Welke vorm dient de centrale faciliteit te krijgen en welke partijen dienen hierin te participeren en welke rol heeft ieder van de partijen? Kan het bedrijfsleven hierin participeren en zo ja op welke wijze? Kan aansluiting worden gezocht bij reeds in gang gezette vergelijkbare initiatieven binnen Nederland dan wel bij bestaande laboratoria?
- Welke rol kan de beoogde centrale faciliteit krijgen in het onderzoek binnen de Europese Unie? Verdient het daarbij aanbeveling te streven naar een centrale faciliteit ten behoeve van de EU? Zo niet, is het dan wenselijk om samenwerkingsverbanden aan te gaan met relevante onderzoeksinstellingen, universiteiten en/of overheden?
- Wie dient met het beheer en wie met het toezicht te worden belast?
- Wat is de te verwachten c.q. te wensen omvang van de centrale faciliteit, rekening houdend met het werkgebied?

- Wat zijn de geraamde investeringskosten voor de totstandkoming van de faciliteit en wat is de aanbevolen financieringswijze?
- Wat zijn de geraamde exploitatiekosten op jaarbasis en uit welke bronnen dienen deze te worden betaald?
- Op welke wijze kunnen waarborgen worden gecreëerd voor het realiseren en instandhouden van vertrouwelijkheid inzake de geproduceerde experimentele geneesmiddelen en andere resultaten van ontwikkeling en productie?

Wat betreft de relatie met weesgeneesmiddelen, is met de begeleidingscommissie afgesproken dat dit project zich zou beperken tot genterapeutica in het algemeen en genterapeutica als weesgeneesmiddel in het bijzonder. Alle andere aspecten van de problematiek van weesgeneesmiddelen komen verder niet aan de orde.

Met betrekking tot andere vormen van risicovolle biotechnologie, waarbij met name is gedacht aan xenotransplantatie, is afgesproken dat dit onderwerp niet thuis hoort in een centrale faciliteit zoals is beoogd. De belangrijkste argumentatie is dat xenotransplantatie een wezenlijk andere outillage behoeft dan de productie van vectoren voor genterapie.

## 1.2 Fasen van het onderzoek

Het onderzoek heeft in een aantal fasen plaats gevonden.

In de *eerste fase* is een inventarisatie uitgevoerd van bestaande faciliteiten voor vectorproductie en plannen om tot dergelijke faciliteiten te komen, in Nederland en daarbuiten (landen van de Europese Unie, Verenigde Staten en overige landen). Daarnaast is ook een inventarisatie gemaakt van vectorproducerende bedrijven in Nederland en in het buitenland..

In de *tweede fase* van het onderzoek zijn gesprekken gevoerd met een groot aantal deskundigen en andere betrokkenen bij universitaire medische centra en andere onderzoeksinstituten in binnen- en buitenland, enkele fondsen wervende instellingen, patiëntenorganisaties, de overheid, bestaande faciliteiten voor vectorproductie en faciliteiten in aanbouw (in Nederland en daarbuiten) en het bedrijfsleven. Onderwerpen waren de omvang van de behoefte aan vectoren, bestaande visies ten aanzien van en argumenten pro en contra de realisering van een centrale faciliteit in Nederland (kortom de vraag of er sprake is van een draagvlak), alsmede praktische ervaringen met het opzetten en operationeel houden van een dergelijke faciliteit.

In de *derde fase* is een overzicht gemaakt van sterke en zwakte punten respectievelijk van belemmerende en bevorderende factoren die een rol kunnen spelen bij de realisering van een centrale faciliteit, zoals beoogd.

In de *laatste fase* van het onderzoek is een haalbaarheidsplan opgesteld en zijn conclusies getrokken en aanbevelingen geformuleerd.

### 1.3 Doel onderzoek

Onderhavig onderzoek heeft als doel het leveren van een bijdrage aan de besluitvorming om in Nederland wel of niet te komen tot de realisering van een centrale faciliteit voor vectorproductie ten behoeve van gentherapie. Deze centrale faciliteit zou dan vooral de productie moeten verzorgen van vectoren voor klinisch wetenschappelijk onderzoek op het gebied van gentherapie. Deze productie moet onder GMP-condities plaatsvinden op een zo doelmatig en effectief mogelijke wijze.

### 1.4 Hoofdstuksgewijze opzet van het rapport

In hoofdstuk 2 ingegaan op enige begripsomschrijvingen. In dit hoofdstuk wordt ook de relatie aangegeven tussen gentherapie en de ontwikkeling van weesgeneesmiddelen (orphan drugs).

Hoofdstuk 3 bevat een overzicht van bestaande centrale faciliteiten en vectorproducerende bedrijven in Nederland en daarbuiten en de wijze waarop in het buitenland het beschikbaar komen van vectoren ten behoeve van onderzoek is georganiseerd. Het hoofdstuk besluit met een toekomstperspectief.

Hoofdstuk 4 bevat het resultaat van de in fase 2 uitgevoerde inventarisatie naar het mogelijke draagvlak voor een centrale faciliteit voor gentherapie onder wetenschappelijke onderzoekers, Raden van Bestuur van relevante onderzoekscentra, patiëntenorganisaties, fondsen wervende instellingen, overheid en commerciële bedrijven. In dit hoofdstuk wordt ook ingegaan op de behoefte aan vectoren en de noodzaak voor een centrale faciliteit.

In hoofdstuk 5 wordt het resultaat van de sterkte-zwakte analyse gepresenteerd. Daarbij wordt op vier varianten van mogelijke productie van vectoren ten behoeve van gentherapie nader ingegaan.

Op de haalbaarheid van de realisering van een centrale faciliteit wordt in hoofdstuk 6 ingegaan. Daarbij wordt van twee relevante varianten en een tussenvariant (eigenlijk de vijfde variant) het resultaat van een marktanalyse weergegeven, de kritische succesfactoren en de doelstellingen en taken van een beoogde faciliteit. Voorts wordt aandacht besteed aan de mogelijke producten, de bedrijfseconomische onderbouwing met als aandachtspunten de investering en financiering, de kosten en bekostiging en mogelijke prijsstelling. Ingegaan wordt op organisatorische voorwaarden en juridische vormgeving. Tenslotte wordt een kort actieplan en een implementatietraject gepresenteerd.

Een samenvatting met conclusies en aanbevelingen completeert de rapportage.

## 1.5 Werkwijze en verantwoording

In een viertal fasen heeft de projectgroep van TNO Preventie en Gezondheid onderhavig project aangepakt en uitgewerkt. Ten behoeve van het onderzoek hebben de onderzoekers een groot aantal personen geïnterviewd en zijn bezoeken gebracht aan verschillende instellingen. Voorts is een groot aantal personen door middel van een gestructureerde vragenlijst om een schriftelijke reactie gevraagd. In bijlage 1 is een specificatie opgenomen van alle respondenten. De onderzoekers danken alle respondenten voor hun bereidwillige medewerking en de verkregen waardevolle informatie.

Mede op verzoek van de projectgroep heeft de opdrachtgever een begeleidingscommissie gevormd van 16 leden. Deze leden zijn afkomstig uit verschillende departementen, enkele koepelorganisaties, universitaire medische centra, enkele onderzoeksinstituten en het bedrijfsleven. In bijlage 2 is de samenstelling van de begeleidingscommissie in alfabetische volgorde weergegeven. De functie van de begeleidingscommissie is vooral die van een klankbordgroep geweest. De onderzoekers hebben graag gebruik gemaakt van deze klankbordfunctie. De begeleidingscommissie heeft door haar enthousiaste inzet en kennis van zaken een belangrijke stimulerende inbreng gehad bij de totstandkoming van dit rapport. De onderzoekers zijn de leden van de commissie dankbaar voor hun inzet.

De begeleidingscommissie is vijf maal bijeen geweest te weten op: 23 september, 11 november en op 10 december 1999 en op 24 januari en 22 februari 2000. Op 27 maart 2000 is het rapport aangeboden aan de Minister van VWS.

## 2 Gentherapie

### 2.1 Begripsomschrijving

De voorzitter van de Nederlandse Vereniging voor Gentherapie formuleerde gentherapie als volgt: "gentherapie houdt in dat een therapeutisch gen, een stukje DNA, wordt ingebracht in een cel. Het doel van een dergelijke behandeling is dat de cel daardoor nieuwe eiwitten gaat aanmaken. Het grote voordeel van deze vorm van productie is dat de eiwitten op die plaats worden gemaakt waar ze nodig zijn. Deze vorm van therapie kan gebruikt worden voor de behandeling van verschillende aandoeningen: bijvoorbeeld bij aangeboren afwijkingen, veroorzaakt door het niet functioneren van een gen (stofwisselingsziekten, hemofilie, etc.) of bij de behandeling van kanker, waar de expressie van genen ontregeld is, of bij hart- en vaatziekten, waarbij nieuwvorming van bloedvaten wordt bevorderd"<sup>2</sup>.

Een meer uitgebreide beschrijving, die overigens aansluit bij de omschrijving van de voorzitter van de Vereniging voor Gentherapie, van het begrip gentherapie, toepassingen en risico's is te vinden in hoofdstuk 2 van het Advies over Gentherapie van de Commissie Gentherapie van de Gezondheidsraad<sup>3</sup>. In dit advies wordt onder meer aangegeven dat gentherapie berust op het idee om een defect gen bij patiënten met een monogenetische erfelijke ziekte te vervangen door een goed functionerend exemplaar. Daarnaast is aangegeven dat de toepassing van genoverdracht ('gene transfer') als therapie voor andere ziekten zoals kanker en hart- en vaatziekten ook tot de gentherapie gerekend kan worden. Vooral op dit laatste gebied is de laatste jaren veel progressie geboekt.

### 2.2 Vectoren

Bij de overdracht van genen wordt gebruikt gemaakt van zogenaamde vectoren. Dit kunnen genetisch gemodificeerde virussen zijn waarmee het stukje therapeutisch DNA in lichaamscellen kan worden ingebracht, maar het kunnen ook non-virale vectoren zijn. Veel gebruikte virale vectoren zijn gebaseerd op een gemodificeerd retrovirus of adenovirus. Daarnaast zijn recentelijk een aantal andere virussen in de aandacht gekomen voor gebruik als vector voor gen overdracht. Dit zijn onder andere adeno-associated virus (AAV), lentivirus, en Semliki-Forest virus. Bij non-virale vectoren wordt gebruik gemaakt van DNA plasmiden en is met name de vorm waarin het DNA verpakt wordt van belang. Dit kan bijvoorbeeld in een liposoom partikel, of in een polymeer complex.

---

<sup>2</sup> Brief, d.d. 22 maart 1999, van dr. W.R. Gerritsen aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, mevrouw dr. E. Borst-Eilers.

<sup>3</sup> Commissie Gentherapie: Gentherapie; rapport van de Gezondheidsraad nr. 1997/12, pag.63

### 2.3 Genterapie als Orphan Drug

Genterapie kan op ideale wijze ingezet worden als weesgeneesmiddel voor de behandeling van specifieke groepen zogenaamde orphan diseases. In het advies Orphan drugs van de Raad voor Gezondheidsonderzoek (RGO 1998) wordt een orphan drug omschreven als 'een geneesmiddel waarvan aannemelijk gemaakt kan worden dat het bestemd is voor de behandeling, diagnose of preventie van een aandoening waaraan op het moment van de aanvraag minder dan één per tweeduizend personen in de Europese Unie lijden. Het gaat hierbij om geneesmiddelen voor aandoeningen waarvoor nog geen medicament bestaat en om geneesmiddelen die naar verwachting effectiever, veiliger of anderszins klinisch superieur zijn aan reeds bestaande. Een tweede, economisch, criterium is dat het geneesmiddel bestemd is voor een levensbedreigende of ernstig besmettelijke aandoening waarvan de ontwikkeling en het op de markt brengen zonder 'incentive' onwaarschijnlijk is om markttechnische redenen'. Deze reden is dat de ontwikkelingskosten op een zeer hoog niveau liggen. Ook is naar verhouding hiermee de frequentie van afname te gering, hetgeen mede wordt beïnvloed door de relatief te korte patentperiode.

Aangezien de ontwikkeling en productie van vectoren voor genterapie in grote lijnen steeds vergelijkbaar is, alleen het stukje DNA dat codeert voor het therapeutisch eiwit is verschillend, kunnen vectoren op relatief eenvoudige wijze omgebouwd worden voor toepassing in de behandeling van een aantal van deze orphan diseases. Hierdoor wordt de ontwikkeling van een therapie voor orphan diseases op basis van genterapie economisch beter haalbaar.

### 2.4 Vector productie

Het produceren van een vector voor genterapie is derhalve een essentiële stap om op succesvolle wijze genterapie toe te passen. De productie van deze vectoren dient aan een aantal kwaliteitseisen te voldoen om toestemming voor genterapie in de mens te verkrijgen. Om aan deze kwaliteitseisen te voldoen dient de productie onder zogenoemde Good Manufacturing Practice-condities (GMP-condities) plaats te vinden. Om de uiteindelijke productie van de vectoren voor klinische toepassing onder GMP condities mogelijk te maken, dient al in een vroeg stadium van de (preklinische) ontwikkeling rekening te worden gehouden met de eisen die aan de vector worden gesteld voor de uiteindelijke productie. Een goede informatievoorziening in een vroeg stadium is hiervoor van belang. Dit staat los van de eisen die worden gesteld aan de uiteindelijk toediening van de vector in de patiënt, een proces dat ook weer aan strikte kwaliteitseisen dient te voldoen.



## **2.5 Het begrip centrale faciliteit**

In het vervolg komt het begrip centrale faciliteit uitvoerig aan de orde. Daarbij gaat het om twee hoofdfuncties waaraan, zo zal blijken, behoefte bestaat:

- Het geven van advies en voorlichting. Daarbij gaat het om technisch advies aan en begeleiding van onderzoekers, alsmede om informatievoorziening ten behoeve van patiëntenorganisaties.
- Zorgen dat vectoren beschikbaar komen voor klinisch wetenschappelijk onderzoek.

Een centrale faciliteit kan deze vectoren zelf produceren of de productie uitbesteden op zakelijke voorwaarden.

### 3 Genterapie en Vectorproductie

Dit hoofdstuk bevat een verslag van een inventarisatie van activiteiten met betrekking tot genterapie in Nederland en van bestaande bedrijven en faciliteiten en initiatieven om deze op te zetten. De informatie is verkregen tijdens formele en informele contacten met managers of inhoudelijk deskundigen van een aantal bedrijven en faciliteiten. In bijlage 1 staan de namen vermeld van degenen met wie een officieel gesprek heeft plaatsgehad.

Achtereenvolgens komen aan de orde Nederland (paragraaf 3.1), Europa (paragraaf 3.2), buiten Europa (paragraaf 3.3) en overige relevante informatie (paragraaf 3.4). In de laatste paragraaf worden conclusies getrokken.

#### 3.1 Nederland

Naar de mening van de Commissie Genterapie van de Gezondheidsraad (anno 1997) is de ervaring met genterapie nog gering. Genterapie verkeert nog in hoge mate in de ontwikkelingsfase. Uit een inventarisatie van TNO-PG blijkt dat in Nederland verschillende onderzoeksfaciliteiten op het gebied van de ontwikkeling van genterapie functioneren. Verschillende universitaire medische centra hebben een eigen GMP-faciliteit gecreëerd voor de toepassing van genterapie.

Voorbeelden van onderzoek op het gebied van genterapie zijn (in alfabetische volgorde)<sup>4</sup>:

- Amsterdam-AMC: op het gebied van maagdarmziekten, bloedstolling en neurologie
- Amsterdam-AZVU: op het gebied van oncologie, tumorimmunologie, neurochirurgie en killer virus
- Groningen: op het gebied van oncologie, vaatstoornissen, tumorimmunologie en nucleaire geneeskunde;
- Leiden: op het gebied van oncologie, reumatologie, endocrinologie, vaatstoornissen en bloedstolling;
- Nijmegen: op het gebied van oncologie, urologie en tumorimmunologie;
- Rotterdam: op het gebied van hematologie, oncologie, tumorimmunologie en urologie
- Utrecht: op het gebied van hematologie, oncologie, diabetes mellitus, virologie en nierziekten.

---

<sup>4</sup> Bron: Nederlandse Vereniging voor Genterapie

Onderzoek naar toepassingen van genterapie vindt verder plaats in instituten als:

- Centraal Laboratorium voor de Bloedtransfusie: op het gebied van retrovirussen en virusproductie;
- Nederlands Herseninstituut: op het gebied van neurologie;
- Nederlands Kankerinstituut: op het gebied van oncologie en tumorimmunologie;
- TNO Preventie en Gezondheid: op het gebied van vaatstoornissen.

Naast het verrichten van wetenschappelijk onderzoek is in Nederland op het gebied van commerciële vector productie, onder GMP condities, een aantal bedrijven actief. Op het gebied van de virale vector productie zijn dit onder meer IntroGene BV in Leiden en Amsterdam Molecular Therapeutics (AMT) te Amsterdam. Op het gebied van non-virale vector productie zijn dit met name OctoPlus BV te Leiden en Saint BV te Groningen. DSM Biologics te Hoogkerk is ook op dit terrein actief, als onderdeel van het internationaal samenwerkingsverband Valentis Inc. Daarnaast dient opgemerkt te worden dat een faciliteit onder GMP-condities voor biotechnologie, zoals bij het Centraal Laboratorium voor de Bloedtransfusiedienst (CLB) in Amsterdam, relatief gemakkelijk kan worden uitgebreid voor de productie van vectoren ten behoeve van genterapie.

### 3.2 Initiatieven in Europa

In Europa zijn verschillende initiatieven genomen die hebben geleid respectievelijk moeten leiden tot een vorm van een centrale faciliteit zoals in onderhavig onderzoek wordt beoogd.

#### *Zweden*

In Zweden functioneert sedert september 1996 een genterapiecentrum inclusief een productiefaciliteit voor vectoren. Deze faciliteit is verbonden aan het Karolinska Instituut te Stockholm en het academisch ziekenhuis. Het Centrum produceert al een aantal jaren vectoren met name voor onderzoek voor het eigen ziekenhuis. Het Centrum is niet-commercieel van karakter. Het wordt volledig bekostigd uit overheidsmiddelen.

Aan onderzoekers worden geen kosten voor vectorproductie in rekening gebracht.

Inzicht in de bedrijfseconomische kosten kon niet worden verkregen.

#### *België*

In België heeft de "Université Libre de Bruxelles" omvangrijke investeringen gedaan in een GMP-faciliteit, in Gosselies (Wallonië). Een deel van deze faciliteit is gericht op de productie van vectoren. Het centrum werkt niet alleen onder GMP-kwaliteitscondities, maar ook volgens "biosafety regulations". Inspectie op de naleving van de kwaliteitsrichtlijnen geschiedt door de Belgische en internationale (EU en FDA) autoriteiten. Onlangs is deze faciliteit een private

onderneming overgegaan (met steun van de EU)<sup>5</sup>. De faciliteit heeft de ambitie om aan iedere daarvoor in aanmerking komende universitaire onderzoeker de mogelijkheid te bieden om onder meer vectoren te produceren voor eigen onderzoek tegen een redelijke prijs. Daarnaast zal ook voor de commerciële markt geproduceerd gaan worden. Momenteel is deze faciliteit in een validatie fase. De uiteindelijke productie zal rond de 12 vectoren per jaar liggen.

#### *Groot Britannië*

In Groot Britannië is het Bristol Institute for Transfusion Sciences (BITS) in april 1999 geopend. Het Centrum is nog niet volledig operationeel. Men verkeert nog in de uitgebreide testfasen van apparatuur en proces om te kunnen voldoen aan alle GMP-eisen. De oprichting van het Centrum is bevorderd door de Engelse regering, omdat deze vond dat teveel onderzoek op het gebied van gentherapie te versnipperd over het land plaats vond en dat een duidelijke lijn ontbrak. Het Centrum is ondergebracht bij het Bristol Blood Centre (op 20 km afstand), omdat de regering de indruk had dat dit Centrum de vereiste deskundigheid bezat van produceren onder GMP-eisen. Voor de benodigde investering is zorg gedragen door de National Blood Authority. BITS heeft een wetenschappelijke stuurgroep, een soort Wetenschappelijke Raad van Advies, die bestaat uit deskundigen op het gebied van gentherapie en immunotherapie. Deze stuurgroep adviseert over adviesaanvragen.

De exploitatiekosten worden gedekt uit een budget dat door de overheid beschikbaar wordt gesteld. Cijfers konden niet worden verkregen. Voor onderzoekers zijn de kosten momenteel feitelijk nihil. Of dit in de toekomst zal blijven is onduidelijk. Het BITS doet nog geen moeite om aanvragen naar zich toe te halen, omdat men nog volop bezig is met de volledige installatie. Momenteel werken er vijf mensen en daarmee kan deze faciliteit beschouwd worden als een kleine faciliteit, waar bovendien momenteel alleen sprake is van het produceren van monoclonale antistoffen. In de toekomst gaat men misschien ook vectoren maken. Voorts zijn in Schotland twee commercieel werkende vector productie bedrijven actief, Q-One en Bio-Reliance.

#### *Frankrijk*

In Frankrijk is in 1997 het Gene Vector Production Network (GVPN) opgericht. Dit is een groep van non-profit laboratoria, uit publieke middelen betaald (Genethon III, Evry; Gene Therapy Laboratory CHU Nantes; Gene Therapy Centre Institut Paoli-Calmettes, Marseille) met als doelstelling om vectoren voor gentherapie beschikbaar te maken voor de wetenschappelijke en klinische gemeenschap. Via de GVPN service kunnen onderzoekers beschikken over vectoren op basis van Adeno-Associated Virus, Adenovirus, Human Immunodeficiency Viruses (HIV), Murine Leukemia Viruses (MLV) en Baculovirus. GVPN kan ook ondersteuning geven bij de ontwikkeling van de vectoren. Momenteel worden alleen vectoren voor pre-klinisch gebruik geproduceerd. De productie van GMP-grade vectoren voor klinisch gebruik wordt uitbesteed bij

---

<sup>5</sup> Jacobs, P. et al.: A new Belgian GMP production facility accesible to the international scientific community; International Conference on vectors for genetherapy - design, production, use and regulation, Brussels, March 12th-14th, 1998;

commerciële vector productie bedrijven, in Frankrijk (o.a. Transgene en Genopoetic) en daarbuiten. Concrete plannen voor een eigen GMP-productie faciliteit zijn er momenteel niet. De reden is dat men van oordeel is dat men nog niet toe is aan het voldoen aan de GMP-eisen. Indien in Nederland een publieke GMP-faciliteit zou gerealiseerd worden, dan bestaat er vanuit het GVPN zeker interesse om productie van vectoren daar uit te besteden, zo werd expliciet meegegeeld.

#### *Duitsland*

In Duitsland oriënteert een aantal universitaire groepen zich op de mogelijkheden betreffende vectorproductie. Op het gebied van commerciële vector productie is onder andere HepaVec AG actief. Dit bedrijf is gestart als biofarma bedrijf in Berlijn in 1996 en legt zich toe op de productie van onder meer vectoren voor genterapie. Begin 1997 is een investering gedaan van DM 11 miljoen, gefinancierd onder meer met behulp van venture capital, schenkingen voor research en zogenoemde stille deelnamen. Verder is in Duitsland sprake van een commerciële faciliteit in Heidelberg, een onderdeel van Bio-Reliance Inc.(zie onder 3.3).

#### *Overige Landen*

In Oostenrijk bestaat momenteel geen centrale faciliteit; tot nu toe wordt door onderzoekers gebruik gemaakt van de productie faciliteit bij commerciële bedrijven, onder andere Novartis en Intercell. Op lokaal niveau bestaan initiatieven tot realisering van vector productie faciliteit onder andere binnen de universiteit van Wenen, maar deze plannen zijn nog in een pril stadium en bovendien primair gericht op eigen behoefte.

Voor zover bekend zijn er momenteel in Italië geen initiatieven voor een centrale vector productie faciliteit, wel functioneert bedrijf Molmed te Milaan als een commerciële productie faciliteit voor GMP-grade vectoren voor genterapie.

### **3.3 Initiatieven buiten Europa**

#### *Verenigde Staten*

Momenteel zijn er in de VS op 23 plaatsen non-profit vectorproductie faciliteiten, veelal gekoppeld aan een universitair centrum en primair gericht op eigen onderzoekers. Bij al deze centra wordt om de laagdrempeligheid te garanderen de prijs voor de productie van een vector laag gehouden door ver onder de kostprijs te leveren, hetgeen er heeft toe geleid dat veel van deze faciliteiten er financieel niet erg rooskleurig voorstaan.

Een voorbeeld is het Center for Cell and Gene Therapy - CAGT verbonden aan het Baylor College in Texas. Het Centrum bestaat sedert 1998 en is bedoeld om cel en genterapie-onderzoeksmogelijkheden, onder GMP-condities, te bieden aan wetenschappers verbonden aan het Baylor College of Medicine. Het gaat hierbij onder meer om zeven klinische faculteiten en 12 research faculteiten.

In de Verenigde Staten. Verder bestaan verder enkele niet commerciële, landelijk werkende faciliteiten op het gebied van vectorproductie ten behoeve van gentherapie, operationeel. Het betreft met name faciliteiten die zijn gesticht onder de paraplu van het National Gene Vector Laboratories en de National Institute of Health (NIH) te weten:

- National Gene Vector Laboratories verbonden aan de Universiteit van Michigan (NGVL-UM) in samenwerking met de Universiteit van Pennsylvania (NGVL-IHGT) en de Universiteit van Indiana (NGVL-IU).
- Het centrum verbonden aan NVGL-UM heeft een faciliteit voor de productie van niet-virale vectoren voor "human gene studies".
- Het centrum NVGL-IGHT produceert adenovirale vectoren voor klinische toepassingen.
- Het centrum NGVL-IU produceert retrovirale en AAV vectoren.

General Clinical Research Center verbonden aan het Academisch Ziekenhuis in Michigan behoort tot de grootste centra die worden gesponsord door het NIH. Het jaarlijkse budget bedraagt \$ 3,5 miljoen. Het centrum produceert onder meer retrovirussen en adenovirussen voor gebruik in fase 1 en 2 klinische studies. Productie vindt plaats onder GMP-condities.

Het centrum is opgezet met de bedoeling om wetenschappelijke onderzoekers, uit het gehele land, die vectoren gebruiken ten behoeve van gentherapie te faciliteren. Onderzoekers dienen daartoe gedetailleerde onderzoeksprotocollen ter zake voor te leggen. De aanvragen worden zorgvuldig beoordeeld. De onderzoekers van wie aanvragen worden gehonoreerd, krijgen de onder GMP-kwaliteitscondities geproduceerde vectoren gratis tot hun beschikking.

Op het gebied van commerciële vector productie zijn in de Verenigde Staten tal van bedrijven actief zoals Valentis, Bio-Reliance, Qiagen, Genzyme, GenVec, Genovo, Molecular Medicine. Een relatief groot commercieel bedrijf Valentis, Inc., dat uitgebreide samenwerkingsverbanden heeft met talloze farmaceutische bedrijven en universitaire instellingen. Van het bedrijf kon geen informatie worden verkregen over de omvang van investeringen specifiek gedaan in de vectorproductie, noch is informatie verkregen van exploitatiekosten. Wel is uit de verkregen informatie gebleken dat intensief met verschillende bedrijven actief op het gebied van de gentherapie en vector productie, zoals Hoffman-La Roche, Eli Lilly, Glaxo Wellcome, Merck & Co, DSM Biologics/Qiagen NV, Quantum Inc. en Bio-Reliance Inc., wordt samengewerkt. Daarnaast heeft het bedrijf allianties met tenminste acht universitaire onderzoeksinstituten. Veelal biedt Valentis in samenwerking met een farmaceutisch bedrijf het onderzoeksinstituut de gelegenheid klinische studies uit te voeren. Valentis faciliteert en draagt het financiële risico.

Een ander commercieel bedrijf is BioReliance, in Rockville, Maryland. Dit bedrijf biedt contractresearch aan op het gebied van vectoren. Het bedrijf heeft vestigingen in Schotland en in Heidelberg.

### *Japan*

In Japan is in 1995 ten behoeve van de vector productie en ontwikkeling DNAVEC Inc. opgericht in het kader van het twaalfde programma van het R&D stimuleringsprogramma in de

"Pharmaceutical Organization" (een organisatie met een specifieke juridische status) en is gelocaliseerd in Tsukuba, Japan. De kosten worden voor de helft door de overheid (Ministry of Health and Welfare of Japan) en voor de helft door een zevental Japanse farmaceutische ondernemingen gedragen. De missie van dit centrum is om de ontwikkeling en toepassing van vectoren voor genterapie te stimuleren. In hoeverre momenteel al sprake is van productie van GMP-grade vectoren voor klinische toepassing is niet geheel duidelijk.

#### *Israël*

Het Goldyne Savad GeneTherapy Centre in Jerusalem zal naar verwachting omstreeks augustus 2000 een vectorproductiefaciliteit operationeel hebben. De benodigde investeringsmiddelen zijn geheel verkregen uit schenkingen. Dat zal ook gelden voor de bekostiging van onderzoek van genterapie en de productie van vectoren.

Het Centrum werkt hard aan de realisering van de GMP-condities. Het Centrum is ruim opgezet. Er is sprake van flexibel management, hetgeen in deze situatie inhoudt dat tevoren geen onderzoek naar de vraag naar vectoren heeft plaatsgevonden. De directie gaat ervan uit dat wanneer het centrum eenmaal functioneert de vraag naar productiefaciliteit vanzelf los komt. Er is geen businessplan gemaakt, er zijn geen bedrijfseconomische calculaties over te verwachten kosten en kostprijzen gemaakt. Onderzoekers krijgen gratis toegang tot de faciliteit. Wel zal een reeds opgerichte wetenschappelijke adviesraad de aanvragen beoordelen. De overheid draagt noch direct, noch indirect bij aan de bekostiging. Er is geen relatie met farmaceutische industrie. Of die er wel zal komen, kon thans niet worden beantwoord.

Momenteel is het aantal personeelsleden beperkt tot vijf. Het ligt in de bedoeling dat in de toekomst niet veel uit te breiden. De directie is voornemens om onderzoekers cursorisch in te wijden in de GMP-eisen en de naleving ervan. Een eigen GMP-deskundige zal toezien op de effectivering van alle GMP-condities, zo is thans de beleidslijn van de directie van het Centrum.

### **3.4 Overige informatie**

Van de zijde van enkele biotechnologiebedrijven is tijdens informele contacten gesteld dat men niet zelf vectoren produceert maar deze koopt bij bestaande bedrijven of faciliteiten. Wanneer een publieke Nederlandse faciliteit vectoren aanbiedt tegen een redelijke prijs, vindt men dat een aantrekkelijke optie.

Daarnaast is men bij het Franse vectorproductie netwerk GVPN in beginsel zeer geïnteresseerd in vectoren van een publieke Nederlandse faciliteit.

### 3.5 Conclusies

In Nederland wordt in verschillende centra aan genterapie gewerkt. Het basale onderzoek staat internationaal zeer goed aangeschreven. Ook in de kliniek bestaan in verschillende centra plannen om genterapie te introduceren.

In de wereld is een flink aantal bedrijven die zich richten op onder andere vectorproductie. Ook is er inmiddels een vrij groot aantal min of meer kleinschalige universitaire (netwerk)faciliteiten, bekostigd uit publieke middelen en donaties en primair gericht op de eigen onderzoekers. Daarnaast zijn er momenteel enkele publieke faciliteiten met een landelijk werkgebied.

Bij alle niet-commerciële initiatieven, die moeten leiden dan wel hebben geleid tot de oprichting van een centrale faciliteit voor genterapie en vectorproductie, binnen en buiten Europa, speelt de overheid direct dan wel indirect (via universiteiten) een belangrijke stimulerende rol. Deze rol betreft niet alleen een initiërende, maar ook een faciliterende. Het doel is in alle initiatieven vectorproductie laagdrempelig beschikbaar te stellen voor medisch wetenschappelijk onderzoek. De laagdrempeligheid houdt overal in dat onderzoekers geen of een lage prijs hoeven te betalen. De toegankelijkheid wordt bepaald door de kwaliteit van het wetenschappelijk onderzoek. De beoordeling van de kwaliteit wordt, bij de beoordeelde initiatieven, in handen gelegd van een wetenschappelijke adviesraad.

De laatste conclusie is dat er voor een Nederlandse faciliteit duidelijk kansen liggen voor afzet van producten in omliggende landen en binnen de landen van de EU. Dit geldt zowel voor wetenschappelijk onderzoekers als voor commerciële bedrijven. Een belangrijke voorwaarde hier is dat de faciliteit snel tot stand moet komen, aangezien aangenomen kan worden dat anders anderen deze rol gaan vervullen.



## **4 Behoeft e aan vectoren, noodzaak centrale faciliteit en draagvlak**

Zoals aangegeven in hoofdstuk 1, maakte een uitgebreide consultatieronde, in de vorm van persoonlijke gesprekken vis-à-vis, telefonische- en schriftelijke interviews, deel uit van dit project. In samenwerking met de begeleidingscommissie is een keuze gemaakt van te benaderen personen en organisaties. Op grond van de beperkt beschikbaar gestelde tijd is het aantal gesprekken waarbij organisaties en personen zijn bezocht beperkt gebleven. Met een aantal personen is een formeel gesprek gevoerd; de namen staan vermeld in bijlage 1. Daarnaast is informeel contact geweest met een aantal personen in het buitenland, veelal telefonisch of per internet.

Uitgangspunt bij de keuze is geweest te bevorderen dat een goede spreiding van relevante deskundigen wordt gerealiseerd. Naar type actoren heeft dit betekend dat in overleg met de begeleidingscommissie is gezocht naar deskundigen (preklinische onderzoekers en clinici) vanuit de universitaire medische onderzoekscentra, rekening houdend met onderzoek naar toepassing van genterapie in bepaalde ziektebeelden, bestuurders van deze centra, deskundigen van andere onderzoeksinstituten en deskundigen in het bedrijfsleven.

De geconsulteerde personen zijn afkomstig uit de volgende kringen:

- Wetenschappers (Nederlandse en buitenlandse)
- Bestuurders medische faculteiten en academische ziekenhuizen
- Patiëntenorganisaties
- Fondsen wervende instellingen
- Binnen- en buitenlandse bedrijven/faciliteiten die vectoren produceren of dat gaan doen.

Hoewel de selectie niet zonder meer aselekt tot stand is gekomen kan, op grond van de grote spreiding van benaderde deskundigen en hun ontvangen reacties, worden aangenomen dat de onderzoekers een betrouwbaar beeld hebben gekregen van de in Nederland levende visies met betrekking tot de haalbaarheid van een centrale faciliteit voor genterapie.

De belangrijkste aan de orde gekomen vragen zijn de volgende, waarbij aangetekend wordt dat niet alle vragen aan alle gesprekspartners zijn gesteld:

- Wat is de omvang van de behoefte aan vectoren, nu en in de komende jaren (zie paragraaf 4.1)?
- Acht men een centrale faciliteit noodzakelijk (zie paragraaf 4.2)?
- Steunt men het idee van een centrale faciliteit, anders gesteld wat is het maatschappelijk draagvlak (zie paragraaf 4.3)?
- Bij enkele actoren is tevens de vraag gesteld of men wil participeren in een centrale faciliteit en zo ja, op welke wijze (zie paragraaf 4.3).
- Welke zijn de concrete ervaringen het opzetten en operationeel houden van een dergelijke faciliteit?
- Onder welke condities komen interacties met onderzoekers op optimale wijze tot stand?

Daarnaast is er ook contact geweest met de Overheid (Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) en Inspectie voor de Gezondheidszorg). Hierbij bleek het overwegende belang dat aan goede kwaliteit moet worden gehecht. Bij de toetsing van onderzoeksvoorstellen door de CCMO bijvoorbeeld worden strenge eisen aan de kwaliteit van vectoren gesteld. In het vervolg van deze rapportage zal dan ook aan de kwaliteit veel waarde worden toegekend.

#### 4.1 Omvang behoefte aan vectoren

Uit de aanvragen bij de CCMO en de COGEM blijkt dat het aantal aanvragen voor klinische trials op het gebied van de genterapie in Nederland de laatste jaren relatief constant is geweest, ongeveer 5 per jaar.

Het is, gezien het ontwikkelingsstadium van genterapie, moeilijk een schatting te maken van het aantal klinische studies op dit gebied in de komende jaren. Informatie uit andere landen, met name de Verenigde Staten, levert weliswaar een indicatief beeld op, maar blijkt niet voldoende aanknopingspunten te bieden voor een echt betrouwbare schatting.

Duidelijk is wel dat de wetenschappelijke ontwikkelingen in de richting wijzen van een forse groei van genterapie. In het bijzonder kunnen de volgende factoren worden genoemd.

In de eerste plaats wijst het groeiend aantal preklinische onderzoeken erop dat een toename van klinische onderzoeken ter verwachten is op korte termijn. De eerder vermelde inventarisatie van genterapieonderzoek in Nederland, uitgevoerd door de Nederlandse Vereniging voor Genterapie, leert dat naast de behandeling van monogenetische ziekten, zoals bijv. hemofilie, de ziekte van Gaucher en taaislijmziekte, veel belangstelling bestaat voor de toepassing van gen therapie bij de behandeling van andere aandoeningen zoals kanker, hart en vaatziekten en reuma. Van belang is hierbij ook dat de kwaliteit van het basale onderzoek in Nederland op een hoog peil staat.

In de tweede plaats verbetert de technologie op dit gebied in snel tempo. Dit is belangrijk omdat juist de technologische ontwikkeling tot nu toe het grootste obstakel is gebleken bij de toepassing van gentherapie.

Ten derde zullen naar verwachting de resultaten van het Human Genome Project leiden tot een verdere versnelling van de ontwikkeling van gentherapie.

En ten slotte laat de vermelde inventarisatie een stijging zien van het aantal min of meer concrete plannen voor klinisch gentherapieonderzoek in Nederland.

Voorts is met name in de Verenigde Staten gebleken dat betere mogelijkheden voor onderzoekers om vectoren tegen lage prijs te verkrijgen, een stimulans zijn voor wetenschappelijk onderzoek en het aantal studies op dit gebied. Op grond hiervan zou een forse groei verwacht mogen worden.

Aan de andere kant gaat de ontwikkeling van gentherapie, zoals dat ook het geval is geweest met monoklonale antistoffen, gepaard met vallen en opstaan. Bovendien heeft een groot aantal farmaceutische bedrijven het potentieel van gentherapie inmiddels onderkend. Deze bedrijven ont-plooien zelf activiteiten op het gebied van vectorproductie of zullen dat gaan doen, al dan niet in samenwerking met (Nederlandse) onderzoekers. Dit kan van grote invloed zijn op de vraagont-wikkeling van vectoren ten behoeve van onderzoek op het gebied van gentherapie.

Hoewel de onzekerheden vrij groot zijn, lijkt het alles afwegend realistisch uit te gaan van een duidelijke groei van de vraag naar klinisch toepasbare vectoren voor gentherapie. Voor de korte termijn evenwel dient naar de mening van de onderzoekers rekening te worden gehouden met een gematigde groei van de vraag naar vectoren. Een belangrijk element hierbij is dat het gaat om de productie van vectoren die voldoen aan de strenge GMP-kwaliteitseisen.

In het vervolg van deze rapportage wordt ervan uitgegaan dat de huidige behoefte in Nederland betrekking heeft op circa 5 studies, vanuit Nederland geïnitieerd, per jaar. Voor de komende vijf jaar wordt een groei voorzien tot circa 10-15 gentherapie studies op jaarbasis.

De vraag welke deel van deze studies betrekking heeft op orphan diseases is op zich interessant, maar bij nader inzien niet erg relevant. Waar het om gaat is de ontwikkeling van de juiste vec-tortechnologie waardoor langdurige expressie van het gen kan worden bewerkstelligd. Zodra dat het geval is valt gentherapie, zoals reeds in hoofdstuk 2 werd uitgelegd, bij een breed scala aan orphan diseases toe te passen.

## 4.2 Noodzaak centrale faciliteit

Onderzoekers in Nederland hebben duidelijk behoefte aan een laagdrempelige manier om vectoren, onder GMP-condities geproduceerd, te verkrijgen. Voor een deel van de onderzoekers geldt dit ook voor de ontwikkeling van vectoren.

Voor een centrale faciliteit, in welke vorm dan ook, kunnen de volgende redenen worden aangevoerd:

- Onderzoekers hebben slechts incidenteel te maken met vectorproductie en kunnen daarom moeilijk op de hoogte zijn van alle relevante aspecten die daarbij spelen. De behoefte van onderzoekers beperkt zich niet tot het verkrijgen van vectoren. Velen wensen ook (technische) ondersteuning bij het maken van een keuze tussen verschillende typen vectoren, alsmede advies over en begeleiding met betrekking tot kwaliteitsaspecten (werken met protocollen met het oog op GMP-condities, de benodigde kwaliteitstests etc) en financiering. Een centrale faciliteit onderscheidt zich op deze punten positief van 'de commerciële markt'.
- Bij een centrale faciliteit kunnen onderzoekers in een vroeg stadium terecht, onder ander voor advisering betreffende het type vector (de meeste commerciële bedrijven werken met één vectorsysteem).
- Hoewel er een toenemend aantal commerciële bedrijven in Europa is die vectoren produceren op contractbasis, levert dat voor onderzoekers niet zelden problemen op. Zo is het mogelijk dat bedrijven eigen prioriteiten stellen, hetgeen de armslag van onderzoekers kan beperken. Problemen doen zich in het bijzonder voor met betrekking tot genterapeutica als orphan drugs. Dit werd enkele jaren geleden geconstateerd door de Commissie Genterapie van de Gezondheidsraad<sup>6</sup> en tijdens onderhavig onderzoek nog eens bevestigd. Voor de productie van vectoren in het kader van onderzoek naar orphan diseases is het noodzakelijk dat de kosten van deze productie in belangrijke mate uit publieke bronnen worden betaald. Daarvoor is een centrale faciliteit, in welke vorm dan ook, nodig.
- Bij een centrale faciliteit is advies in een vroeg stadium betreffende de kwaliteit en veiligheid van vectorontwikkeling en –productie beter realiseerbaar. Met name is van belang het reeds bij de ontwikkeling van de vector door preklinische onderzoekers te anticiperen op GMP-eisen die in een later stadium essentieel zijn. Deze adviesfunctie dient een belangrijk kenmerk van een centrale faciliteit te zijn.
- Juist bij een centrale faciliteit kan over het algemeen in een vroeg stadium sprake zijn van interactie tussen onderzoekers en de faciliteit. De behoefte daaraan is duidelijk uitgesproken. Uit deze contacten kunnen nieuwe ideeën ontstaan voor wetenschappelijk onderzoek. Dat is belangrijk, zeker wanneer in ogenschouw wordt genomen dat het basale onderzoek op dit terrein in Nederland hoog staat aangeschreven. Een centrale faciliteit speelt bij het vertalen van de uitkomsten van dit onderzoek naar de kliniek een belangrijke rol.

---

<sup>6</sup> Gezondheidsraad, commissie genterapie. Advies over genterapie. Rijswijk, 1997.

Op grond van bovenstaande wordt geconcludeerd dat een centrale faciliteit noodzakelijk is. Tijdens de gesprekken bleek overigens dat het begrip centrale faciliteit op verschillende wijze kan worden ingevuld. Daar wordt in het volgende hoofdstuk nader op ingegaan. Van belang voor dit hoofdstuk is dat daarbij twee functies die in de onderzoekswereld van groot belang worden geacht worden uitgewerkt, namelijk enerzijds het (ontwikkelen en) produceren van vectoren en anderzijds de mogelijkheid technisch advies en begeleiding te krijgen.

### **4.3 Maatschappelijk draagvlak**

#### **4.3.1 Wetenschappers**

Onder de voor het onderzoek geraadpleegde wetenschappers bestaat, zoals reeds aangegeven in de vorige paragraaf, grote steun voor een meer toegankelijke wijze van verkrijgen van vectoren, inclusief de daarbij horende (technische) informatie en begeleiding. Wie deze functies vervult, is vanuit het perspectief van onderzoekers minder relevant. Over het algemeen is men in deze kring van oordeel dat de twee genoemde functies, vectorproductie en informatie/begeleiding, alleen kunnen worden gerealiseerd door middel van een centrale faciliteit, waarbij geregeld is dat de door onderzoekers te betalen prijs voor vectoren, advies en begeleiding zo laag mogelijk is.

#### **4.3.2 Bestuurders van medische faculteiten en academische ziekenhuizen**

Alle voorzitters van de raden van bestuur van de academische ziekenhuizen en decanen van de medische faculteiten zijn schriftelijk benaderd. Zonodig is telefonisch gerappelleerd.

Per 1 maart 2000 was een reactie ontvangen van zes van de acht academische centra. Hiervan staan er 3 in beginsel positief ten opzichte van het idee van een centrale faciliteit. De belangrijkste redenen voor deze visie zijn dat men onderzoek op dit terrein zeer belangrijk vindt, terwijl eigen vectorproductie niet doelmatig acht. In één geval wordt daarbij een voorkeur gegeven aan een centrale faciliteit die voornamelijk beperkt is tot de functie informatie en begeleiding. Gezien het stadium waarin een en ander zich bevindt, betreft het voorlopige standpunten. Over onderwerpen als financiering en bekostiging vindt men het nog te vroeg om zich uit te spreken, hoewel één academisch centrum aangeeft het redelijk te vinden dat, onder nader te bepalen condities, universiteiten mee betalen aan de faciliteit.

Van de andere drie centra stelt men zich in één academisch medisch centrum op het standpunt dat, mede vanwege het bestaan van een eigen faciliteit en vanwege de geografische afstanden, een keuze voor een centrale faciliteit niet zonder meer voor de hand ligt en dat het nu te vroeg is om een standpunt in te nemen over de financiering en bekostiging.

In twee centra is men van oordeel dat vectorproductie kan plaatshebben in de eigen GMP-faciliteit (zie de paragrafen 5.3 en 5.4).

Van twee centra was per 1 maart 2000 nog geen reactie binnen. Dit heeft deels te maken met het feit dat men er de voorkeur aan gegeven de gestelde vragen te bespreken met verschillende deskundigen binnen de faculteit of ziekenhuis, hetgeen een langere doorlooptijd vergt. Nagekomen reacties zullen separaat worden gerapporteerd aan de opdrachtgever.

#### 4.3.3 Patiëntenorganisaties

Patiëntenorganisaties dragen gentherapie, als dat de overlevingskansen en de kwaliteit van leven van mensen met – vaak – zeer ernstige aandoeningen kan verbeteren, in beginsel een warm hart toe. Voorwaarde daarbij is wel dat onderzoek plaats heeft binnen een kader waarbinnen kwaliteit, veiligheid en transparantie zijn gegarandeerd. Voorts mag gentherapie vooral nog alleen worden toegepast bij ernstige ziekten of ziekten die invaliderend zijn, de gentherapie moet beter zijn dan beschikbare therapeutische mogelijkheden, experimenten moeten een reële slaagkans hebben, er dient een succesvol preklinisch model te zijn en de belasting van experimentele behandeling moet niet onevenredig zwaar zijn (VSOP 1999)<sup>7</sup>.

Goede voorlichting, zowel publieksvoorlichting als aan individuele patiënten, is essentieel. In de publieksvoorlichting is onder meer van belang gentherapie te onderscheiden van de al genoemde genetische modificatie, maar ook van voorspellend onderzoek waarvan de resultaten ge- of misbruikt zouden kunnen worden door bijvoorbeeld werkgevers en verzekeringsmaatschappijen. Hier ligt een belangrijke taak voor de overheid, maar ook voor patiëntenorganisaties.

De centrale faciliteit dient een belangrijke functie te hebben in de voorlichting en informatie aan onderzoekers, hulpverleners en patiëntenorganisaties.

Voorlichting aan individuele patiënten daarentegen is en blijft een taak voor hulpverleners en de instellingen waar zij werken.

#### 4.3.4 Fondsen wervende instellingen

Vanuit de fondsen wervende instellingen wordt gesteld dat gentherapie een belangrijke ontwikkeling is en dat goed (klinisch) onderzoek op dat gebied steun verdient. Uit de gevoerde gesprekken valt te concluderen dat dit standpunt breed wordt gedragen. Belangrijke organisaties als de Nederlandse Hartstichting en het Koningin Wilhelmina Fonds geven prioriteit aan onderzoek waarbij de resultaten van preklinisch onderzoek daadwerkelijk leiden tot onderzoek in de kliniek. De verdere ontwikkeling van het gentherapie-onderzoek in Nederland past uitstekend in deze

---

<sup>7</sup> Y. S. Poortman (red). Genetisch onderzoek; mensen, meningen en medeverantwoordelijkheid. Fontein, Baarn en de Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties (VSOP), Soestdijk, 1999

beleidslijn. Van de zijde van beide organisaties wordt dan ook gesteld dat men op projectbasis een financiële bijdrage wil leveren aan het beschikbaar komen van vectoren, mits dat geschiedt in het kader van onderzoek dat op grond van hun eigen beoordelingsprocedure in aanmerking komt voor financiering.

Goede publieksvoorlichting wordt belangrijk geacht vanwege de onbekendheid van het grote publiek met deze materie en omdat het gevaar bestaat dat gentherapie op een lijn wordt gesteld met genetische modificatie in bijvoorbeeld de voedingsmiddelenindustrie.

Wat betreft een eventuele participatie van fondsen in een centrale faciliteit, stelt men zich op het standpunt dat het aantrekkelijk lijkt in bestuurlijke zin bij een faciliteit betrokken te zijn. Zoals aangegeven zullen financiële bijdragen op projectbasis gegeven kunnen worden. Financiering en bekostiging van de infrastructuur ligt niet voor de hand, aangezien daar niet de primaire taak ligt.

## 5 Sterkte-zwakte analyse

Hoewel in eerste instantie werd gesproken over een 'centrale faciliteit', bleek gaandeweg dat het wenselijk is verschillende varianten te onderscheiden. Daarbij gaat het, zo bleek in het vorige hoofdstuk, niet alleen om het verkrijgen van vectoren maar ook om het krijgen van (technisch) advies en begeleiding. Een viertal varianten daarvoor is geformuleerd. Deze worden beschreven in paragraaf 5.1.

In de sterkte-zwakte analyse zijn deze varianten getoetst aan een aantal uitgangspunten die voor onderhavige materie van belang zijn (zie paragraaf 5.2). De resultaten van de sterkte-zwakte analyse worden in paragraaf 5.3 gepresenteerd. In paragraaf 5.4 tenslotte worden conclusies getrokken, waarbij een keuze wordt gemaakt van varianten die in het volgende hoofdstuk nader worden uitgewerkt.

### 5.1 Varianten van organisatie

De vier varianten kunnen als volgt worden gekarakteriseerd.

#### *Variant 1*

Een geheel nieuw op te zetten centrale faciliteit met 2 hoofdfuncties:

- Advies en begeleiding van onderzoekers (in het vervolg te noemen 'centraal loket').
- Productie van vectoren. Met betrekking tot de inrichting van een dergelijke productiefaciliteit moet een keuze worden gemaakt ten aanzien van de producten van virale en/of van non virale vectoren. Deze keuze hangt samen met verschillen in kwaliteitssystemen en groeisystemen. Deze productiefaciliteit wordt opgezet als een multifunctionele faciliteit waarin ook andere biotechnologische producten dan vectoren worden gemaakt, zoals bijvoorbeeld monoclonale antistoffen, vaccins of recombinante eiwitten.

Het strategisch beleid van de centrale faciliteit ligt in handen van een bestuur waarin in ieder geval zitting hebben de universitaire medische centra en, in de startfase, de rijksoverheid (Ministeries van VWS, EZ, OCW), direct of indirect. In een later stadium kan de overheid zichzelf eventueel op afstand plaatsen.

#### *Variant 2*

Centrale faciliteit die bestaat uit een centraal loket waar aanvragen voor productie van vectoren van onderzoekers binnenkomen. Het centrale loket geeft eventueel advies en besteedt vervolgens op zakelijke basis de productie van vectoren uit aan Nederlandse en/of buitenlandse faciliteiten/bedrijven die ook t.b.v. andere organisaties/commerciële bedrijven produceren, een en ander onder GMP-kwaliteitscondities.



### *Variant 3*

De productie ligt in deze variant geheel in handen van commerciële bedrijven. In deze variant is geen sprake van een centrale faciliteit, noch van een centraal loket dat faciliterend optreedt. Onderzoekers doen op individuele basis zaken met de betreffende bedrijven.

### *Variant 4*

Een decentrale organisatie inclusief bestuur en beheer, per academisch ziekenhuis. De vectorproductie kan plaatshebben in de reeds in enkele academische ziekenhuizen tot stand gekomen GMP-faciliteiten dan wel in apart op te zetten GMP-faciliteiten. In deze variant wordt geproduceerd voor klinisch onderzoekers binnen het eigen academisch ziekenhuis. Al dan niet in een soort netwerkstructuur kan ook geproduceerd worden voor onderzoekers elders, indien men in het bezit is van een bereidingsvergunning ex Wet op de geneesmiddelenvoorziening.

## **5.2 Uitgangspunten bij sterkte-zwakte analyse**

In de sterkte-zwakte analyse zijn de vier varianten getoetst aan een aantal uitgangspunten die bij de vormgeving van een faciliteit in acht dienen te worden genomen. Het betreft de volgende uitgangspunten:

1. *Hoogwaardige kwaliteit:* de vectoren dienen geproduceerd te worden onder GMP-condities. Zoals reeds in het advies van de Commissie Getherapie van de Gezondheidsraad (GR 1997) uitvoerig is beargumenteerd, is dit een conditio sine qua non. Getherapeutica dienen beschouwd te worden als geneesmiddelen; vanaf de eerste klinische toepassingen (fase 1 studies) is het vereist dat ze onder GMP-condities worden geproduceerd. De GMP-eisen schrijven onder meer voor dat voor de productie gebruikt gemaakt dient te worden van een vaste kern van medewerkers.
2. *Laagdrempeligheid.* Ook deze eis werd in genoemd advies van de gezondheidsraadcommissie benadrukt en tijdens de gesprekken met onderzoekers onderschreven. Hierbij kan onderscheid gemaakt worden tussen:
  - Informatieverstrekking aan onderzoekers.
  - Informatieverstrekking overig.
  - Contacten tussen onderzoekers en een centrale faciliteit enerzijds en tussen een centrale faciliteit en ziekenhuisapothekers anderzijds. Het is van groot belang deze contacten in een zo vroeg mogelijk stadium te leggen.
  - Financiële aspecten: voorlichting aan onderzoekers over kosten van vectorproductie, mogelijke financieringsbronnen en informatie en advies betreffende intellectuele eigendom.
  - Financiële aspecten: kosten begeleiding onderzoekers

3. Mogelijkheden voor de ontwikkeling van genterapeutica als *orphan diseases*. Vectorproductie ten behoeve van onderzoek naar aandoeningen met een lage prevalentie is een belangrijk uitgangspunt.
4. *Flexibiliteit*. Voor de ontwikkeling van wetenschappelijk onderzoek is het van belang dat onderzoekers desgewenst kunnen beschikken over verschillende typen vectoren. Er dient snel te kunnen worden gereageerd op nieuwe ontwikkelingen.
5. Mede in het verlengde van het vorige punt is het gewenst dat de mogelijkheden van vectorproductie en advies en voorlichting gekoppeld zijn aan een *academische omgeving*.
6. *Transparantie en verantwoordelijkheid*. Maatschappelijk draagvlak is een belangrijk uitgangspunt. Dit houdt onder meer in dat het voor buitenstaanders zonder al te veel inspanning zichtbaar moet zijn wat er in de faciliteit gebeurt. Nodig is dat een faciliteit periodiek verantwoording aflegt van wat zij doet. Op deze wijze kan bijvoorbeeld voorkomen worden dat er in de bevolking onnodige onrust ontstaat.
7. *Vertrouwelijkheid*. Het garanderen van de vertrouwelijkheid is een belangrijk punt, zeker op een sterk innovatief terrein als het onderhavige.
8. *De kosten van financiering en exploitatie* dienen, gegeven de vereiste kwaliteit van de productie en gegeven het feit dat de kosten op een hoog niveau zullen liggen, niet hoger te zijn dan strikt noodzakelijk.

In een eerder stadium zijn ook aspecten als prioritering en het wettelijk kader aan de orde geweest. Deze aspecten spelen, hoewel ze ongetwijfeld van belang zijn, geen grote rol in de keuze voor een van de varianten. Een ander punt betreft de juridische structuur van een centrale faciliteit. Daar wordt in paragraaf 6.3.2 nader op ingegaan.

### 5.3 Resultaten sterkte-zwakte analyse

Zoals vermeld zijn de verschillende varianten getoetst aan de geformuleerde uitgangspunten. Daarbij is gekeken naar sterke en zwakte punten van de varianten met betrekking tot de verschillende uitgangspunten. De belangrijkste uitkomsten laten zich als volgt samenvatten.

1. *Kwaliteit*. In de varianten 1 en 2 is dit goed te sturen en te beheersen. In de commerciële marktvariant is in beginsel ook excellente kwaliteit mogelijk. De ervaring leert dat dit in het verleden niet bij alle faciliteiten/bedrijven in het buitenland het geval was, zeker wanneer het belangrijke punt van aard en type van benodigde kwaliteitscontroles daarbij wordt betrokken. In variant 4 kan de schaalgrootte in relatie tot de GMP-eisen een probleem zijn. Deze GMP-conditions zijn voor de productie van vectoren zeer strikt (bijvoorbeeld de eis van een vaste

kern van medewerkers). Terzijde: de eisen voor vectorproductie zijn veel strikter dan voor de toepassing van gentherapie bij patiënten die in de universitaire faciliteiten wordt gerealiseerd.

## 2. *Laagdrempeligheid.*

- Informatieverstrekking aan onderzoekers: het scala aan productie en informatie en advies is zeer breed in de varianten 1 en 2. In variant 3 zijn onderzoekers afhankelijk van het productiepakket van de betreffende bedrijven. Daardoor zal de informatie onvermijdelijk selectief zijn. Bovendien geldt hier dat het initiatief bij de onderzoeker zal liggen. In een aantal gevallen is dat geen bezwaar, in andere daarentegen wel omdat onderzoekers slechts incidenteel te maken met vectorproductie en daardoor moeilijk op de hoogte kunnen zijn van alle relevante aspecten die daarbij spelen. In dit verband kan nogmaals gewezen worden op de duidelijke behoefte van veel onderzoekers aan goede informatie en begeleiding. Op deze punten zijn de varianten 3 en 4 in het nadeel, omdat advies en begeleiding daar geen 'core business' zijn.
  - Informatieverstrekking overig: in de varianten 1 en 2 is dit betrekkelijk eenvoudig te realiseren. In de varianten 3 en 4 zal dit hoogstwaarschijnlijk een lage prioriteit hebben, aangezien het geen 'core business' is.
  - Vroege contacten: in de varianten 1, 2 en 4 valt dit in beginsel goed te regelen. Ten aanzien van variant 3 kunnen zich op dit punt het probleem voordoen dat commerciële bedrijven niet altijd geïnteresseerd zijn in de vroege stadia van vectorontwikkeling, zeker niet als het gaat om orphan diseases.
  - Kosten voor onderzoekers: de varianten 1, 2 en 4 kunnen zo uitgewerkt worden dat er sprake is van subsidiëring, hetgeen de kosten voor onderzoekers drukt. In variant 3 is daar geen sprake van, met als gevolg dat hier de kosten voor onderzoekers hoger zullen uitvallen. In variant 4 hangen de kosten die onderzoekers moeten betalen af van enkele andere factoren. Gezien de kleinschaligheid van deze variant zullen de totale kosten per hoeveelheid productie aanzienlijk hoger zijn dan in de andere varianten. De vraag is welke kosten aan onderzoekers doorberekend zullen worden, waarbij overigens een verschil kan ontstaan tussen 'eigen' onderzoekers en onderzoekers van andere universiteiten. Min of meer hetzelfde geldt voor de kosten van eventuele begeleiding. In variant 3 is dat niet van toepassing omdat dit geen 'core business' is. In variant 4 hangt het weer af van gemaakte afspraken.
3. Mogelijkheden voor de ontwikkeling van genterapeutica als *orphan diseases*. Voor de producent maakt het niet uit of vectoren gemaakt worden ten behoeve van gentherapie bij zeldzame dan wel ten behoeve van relatief vaak voorkomende aandoeningen. In geval van subsidiëring zijn de varianten 1, 2 en 4 hier in het voordeel omdat daar in het kader van landelijk beleid onderzoekers tegen zo laag mogelijke kosten vectoren kunnen laten

4. *Flexibiliteit*. Commerciële bedrijven kunnen snel inspelen op nieuwe ontwikkelingen; variant 3 is wat dit punt betreft dan ook in het voordeel. In variant 1 kan het gevaar bestaan dat een centrale productiefaciliteit door de organisatie en een relatief gebrek aan financieringsmiddelen te rigide zal zijn. In variant 2 hangt de mate van flexibiliteit in belangrijke mate af van de wijze van functioneren van het loket. Als men de ontwikkelingen goed volgt, kan men op flexibele wijze vectoren inkopen. Een voorwaarde om goed te kunnen functioneren is dat het loket langer lopende contracten afsluit met bestaande faciliteiten/bedrijven, waarbij voor de duur van het contract productiecapaciteit wordt gereserveerd. Dit kan de flexibiliteit weer verminderen. Variant 4 is door de geringe schaalgrootte in het nadeel; hier is het minder goed mogelijk snel nieuwe expertise in te zetten.
5. *Academische situering*. Aan dit uitgangspunt kan in de varianten 1, 2 en 4 eenvoudig worden voldaan. Voor commerciële bedrijven is dat soms wel, maar vaak niet het geval.
6. *Transparantie en verantwoordelijkheid*. In de varianten 1 en 2 valt deze eis ook vrij eenvoudig te realiseren. Contacten met onder meer patiëntenorganisaties kunnen in deze varianten gemakkelijk tot stand komen. In variant 3 is dat veel minder tot in het geheel niet (buitenlandse bedrijven) het geval. In variant 4 valt dit uitgangspunt in beginsel wel te regelen, maar doordat er een aantal faciliteiten zijn zal dat naar verwachting moeilijker te realiseren zijn dan in de varianten 1 en 2.
7. *Garanderen van betrouwbaarheid*. Dit uitgangspunt kan in alle varianten geregeld worden, door goede afspraken hierover te maken.
8. *Kosten van financiering en exploitatie*. Variant 4 is op dit punt duidelijk in het nadeel, vanwege de geringe schaalgrootte. De kosten van variant 1 zullen naar verwachting ook hoog zijn (dit wordt in het volgende hoofdstuk nader uitgewerkt). Variant 2 is in het voordeel ten opzichte van de eerste variant, om enkele redenen. Het loket onderhandelt met derden (faciliteiten, bedrijven) over de prijs van te produceren vectoren. De betreffende bedrijven kunnen de kostprijs drukken door de omvang van de productie (namelijk ook productie voor het eigen bedrijf of voor andere opdrachtgevers). Het loket moet in staat zijn daarvan gebruik te maken, zeker wanneer het aanbod groter is dan de vraag. Variant 3 is moeilijker te beoordelen. Commerciële bedrijven kunnen zeer efficiënt produceren, maar individuele onderzoekers hebben niet zelden een zwakke onderhandelingspositie.

In tabel 5.1 worden de resultaten van deze toetsing schematisch weergegeven. Een + houdt in dat iets goed mogelijk is of positief. Een – daarentegen betekent dat het niet goed mogelijk is of negatief.

*Tabel 5.1 Uitkomsten sterkte-zwakte analyse*

	Variant 1 Centrale faciliteit	Variant 2 Centraal loket met uitbesteding	Variant 3 Commerciële markt	Variant 4 Decentraal, per acad- misch ziekenhuis
GMP-kwaliteit	+	+	+	+
	Te sturen	Te sturen	Op zich is ++ mogelijk, geen zicht daarop	Minder zicht op faciliteit klein vergt extra inspannin- gen
Laagdrempelig: Informa- tieverstrekking aan onderzoekers	+	+	-	+/-
			Alleen informatie over eigen vectoren	Kwaliteit hangt af van hoe ze geëquipeerd zijn
Laagdrempelig: Informatieverstrekking aan voorlichters	+	+	-	-
	Te regelen en te sturen	Te regelen en te sturen	Geen 'core business'	Geen 'core business'
Laagdrempelig: Contac- ten in zo vroeg mogelijk stadium	+	+	+/-	+
			Vaak drempel: afstand groter, vaak buitenland	
Laagdrempelig: Informatie over financi- ele kwesties	+	+	-	+/-
	Te regelen	Te regelen	Geen 'core business'	Gefragmenteerd
Laagdrempelig: Door onderzoekers te betalen bedrag voor vectoren	+	+	-	+ of +/-
	subsiëring mogelijk	subsiëring mogelijk	Geen subsidies	Bij eigen faciliteit: + Bij faciliteit elders waarschijnlijk duurder Hangt af van landelijke afspraken over subsidi- ering
Laagdrempelig: Door onderzoekers te betalen bedrag voor begeleiding	+	+	-	+/-
	Taak faciliteit Subsidies	Taak faciliteit Subsidies	Geen core business	Geen 'core business', tenzij afspraken Evt. subsidie

Tabel 5.1 *Uitkomsten sterkte-zwakte analyse (vervolg)*

	Variant 1	Variant 2	Variant 3	Variant 4
	Centrale faciliteit	Centraal loket met uitbesteding	Commerciële markt	Decentraal, per academisch ziekenhuis
Mogelijkheden voor orphan drugs	+	+	-	+/-
	Kosten onderzoekers laag bij subsidie	Kosten onderzoekers laag bij subsidie	Geen subsidies	Hangt af van subsidies
Flexibiliteit	-	+	+	-
	Expertise ligt vast Rigide organisatie Zal men alle typen vectoren maken, gegeven de hoge kosten?	Inkoop naar behoefte Expertise groot Contracten voor langere periode (remt flexibiliteit)	Inkoop naar behoefte	Naar behoefte 'eigen' onderzoekers Inhuren expertise problematisch
Academische situering	+	+	-	+
Transparantie en verantwoording	+	+	-	+/-
	Te sturen	Te sturen	Geen invloed op	Minder invloed en controle
Garanderen vertrouwelijkheid	+	+	+	+
Lage investeringskosten	+/-	+	?	-
	Hangt af van al dan niet nieuwbouw. Indien nieuwbouw, kosten hoger	Kosten rusten ook op vectorproductie voor bedrijfsleven	marktconform	Relatief kostbaar (investering op verschillende locaties)
Exploitatiekosten	+/-	+	?	-
	Hangt af van al dan niet nieuwbouw. Indien nieuwbouw, kosten hoger	Personeel wordt ook ingezet bij vectorproductie voor bedrijfsleven	marktconform	Relatief erg kostbaar (iedere locatie heeft eigen – vaste kern – personeel)

## 5.4 Conclusie

Uit de vorige paragraaf kan geconcludeerd worden dat toetsing aan de uitgangspunten duidelijk het gunstigst uitvalt voor de varianten 1 en 2. Deze dienen dan ook in het volgende hoofdstuk nader uitgewerkt te worden.

Variant 3 valt om de volgende redenen af en wordt niet nader uitgewerkt:

- Deze variant is niet laagdrempelig.
- In deze variant is het moeilijker interactie tussen onderzoeker en producent en begeleiding van onderzoekers te realiseren
- Individuele onderzoekers hebben een zwakke onderhandelingspositie.
- Vectorproductie ten behoeve van orphan diseases is over het algemeen geen 'core business'.

Ook variant 4 zal in het vervolg niet nader uitgewerkt worden. Hierbij kan aangetekend worden dat er ten aanzien van deze variant enkele misverstanden blijken te bestaan. In een aantal academische centra zijn in de afgelopen jaren GMP-faciliteiten voor gentherapie tot stand gekomen (elders spreekt men van klinische gentherapie units). Deze faciliteiten of units zijn nodig voor de toepassing van gentherapie (toediening aan patiënten, behandeling cellen ex vivo). Het produceren van vectoren is een heel andere bezigheid, met zeer specifieke en strenge kwaliteitseisen. De vraag die ten grondslag ligt van variant 4 is of het mogelijk en wenselijk is dat in genoemde faciliteiten of units naast de toepassing van gentherapie ook vectorproductie gerealiseerd wordt. In theorie is het zeker mogelijk om vectorproductie per academisch centrum te realiseren. Het is echter niet wenselijk omdat op voorhand al valt aan te nemen dat:

- Er vraagtekens gezet kunnen worden bij de kwaliteit. Immers, de productie per academisch ziekenhuis is zeer laag. Uitgaande van 5 en over enkele jaren 10-15 klinische studies per jaar in Nederland is de gemiddelde productie per academisch centrum circa 1-2 productie-eenheden per jaar. De vraag is of dit aantal voldoende is om de kwaliteit te kunnen garanderen. Van de zijde van de IGZ is gesteld dat men sterk hecht aan voldoende kritische massa. De auteurs menen dat een aantal van 1-2 vanuit het oogpunt van kwaliteit duidelijk te laag is.
- De kosten per eenheid van productie (investeringskosten en vooral de exploitatiekosten) naar verhouding zeer hoog zullen zijn.

Om deze redenen valt ook deze variant af. Dat laat overigens onverlet het grote nut van de door medische faculteiten/academische ziekenhuizen opgezette en op te zetten faciliteiten. Zoals vermeld zijn deze faciliteiten, onder andere voor het toepassen van gentherapie, zonder meer noodzakelijk. Ze zijn dus niet concurrerend, maar complementair.

Blijven dus over de varianten 1 en 2. In het volgende hoofdstuk worden beide varianten nader uitgewerkt. Daarnaast wordt nog een tussenvariant onderscheiden.

## **6 Haalbaarheidsplan**

In de offerte van TNO-PG aan het Ministerie van VWS is aangegeven dat de laatste stap van het project het ontwerpen en schrijven behelst van een haalbaarheidsplan dat de vorm zal hebben van een businessplan.

Het plan bestaat uit de volgende onderdelen. Begonnen wordt met een marktanalyse (paragraaf 6.1). Een aantal elementen hiervan is al in hoofdstuk 3 aan de orde geweest en zal daarom in dit hoofdstuk slechts zeer summier worden weergegeven.

Vervolgens worden in paragraaf 6.2 doelstelling en taken geformuleerd. In paragraaf 6.3 worden de organisatorische voorwaarden betreffende de gekozen varianten geformuleerd, waarna in paragraaf 6.4 een bedrijfseconomische onderbouwing wordt gegeven van de verschillende varianten. Tenslotte wordt in paragraaf 6.5 aangegeven welke stappen gezet dienen te worden om te komen tot een centrale faciliteit.

### **6.1 Marktanalyse**

#### **6.1.1 Omvang van de markt**

Dit is in paragraaf 4.1 reeds besproken. De huidige behoefte aan vectoren in Nederland betreft circa 5 klinische studies, vanuit Nederland geïnitieerd. Uitgegaan wordt van een gematigd groei-scenario, waarbij een groei voorzien wordt in de komende jaren tot circa 10-15 genterapie studies op jaarbasis.

#### **6.1.2 Noodzaak centrale faciliteit**

In paragraaf 4.2 is uiteengezet dat een centrale faciliteit, in welke vorm dan ook, noodzakelijk is voor het beschikbaar komen van vectoren ten behoeve van genterapie-onderzoek in Nederland. Daarbij gaat het om twee functies: het produceren van vectoren en het geven van (technisch) advies en begeleiding.

Daarnaast is een centrale faciliteit van belang, omdat een dergelijke voorziening een positieve invloed kan hebben op het wetenschappelijk onderzoek op dit gebied, van nut kan zijn voor startende biotech-bedrijven en omdat een centrale faciliteit met de daarbij horende financiering en bekostiging goed past in het orphan drugs beleid.

#### **6.1.3 Draagvlak faciliteit**

Bij onderzoekers, fondsen wervende instellingen en patiëntenorganisaties bestaat er, zo blijkt uit paragraaf 4.3, een groot draagvlak voor een centrale faciliteit.



Wat betreft de bestuurders van medische faculteiten en academische ziekenhuizen valt nog geen definitieve conclusie te trekken. Naast positieve geluiden wordt de opvatting vernomen dat vectorproductie ook in de eigen GMP-faciliteit kan geschieden. Hierbij kan aangetekend worden dat in het vorige hoofdstuk is aangegeven dat deze optie volgens de onderzoekers bepaald geen voorkeur verdient.

#### 6.1.4 Kansen en bedreigingen

Een aantal factoren maakt dat het klimaat thans rijp is voor een keuze voor een centrale faciliteit:

- Gentherapie is een belangrijke stimulans voor de verdere ontwikkeling van de geneeskunde.
- Het vakgebied ontwikkelt zich zeer snel, zeker op het gebied van vectortechnologie.
- De kwaliteit van het basale onderzoek in Nederland is hoogstaand. Verwacht mag worden dat ook in de toekomst vele nieuwe ideeën ontwikkeld zullen worden die voor een centrale faciliteit van belang zijn. Omgekeerd kan het bestaan van een faciliteit een stimulans betekenen voor onderzoeksactiviteiten.
- Onderzoekers en andere betrokkenen (patiëntenorganisaties, fondsen wervende instellingen) zijn zeer positief over een centrale faciliteit.
- Het bieden van een meerwaarde voor de individuele onderzoeker aan de vectorproductie, met name op het gebied van de GMP-kwaliteitseisen (informatie, advies en begeleiding) en, in geval van uitbesteding van productie, de prijsonderhandelingen. Een centrale faciliteit kan in geval van uitbesteding van productie een lagere prijs bedingen dan individuele onderzoekers.
- Afhankelijk van de wijze van financiering en bekostiging kan de kostprijs die onderzoekers moeten betalen omlaag, hetgeen met name van belang is voor gentherapeutica als orphan drugs.
- De commerciële markt kan niet (voldoende) voorzien in de behoeften van onderzoekers (productie, advisering, begeleiding).
- Een centrale faciliteit moet in staat zijn een deel van de productie te verkopen aan commerciële bedrijven, met name startende biotech-bedrijven, in Nederland en daarbuiten, alsmede aan buitenlandse onderzoekers (via een centraal loket aldaar).

Daarentegen zijn er ook factoren die een bedreiging kunnen vormen voor het welslagen van een centrale faciliteit. Bij het opzetten dient men hiermee rekening te houden en te proberen deze factoren ten goede te keren. Het zijn de volgende:

- Het betrekken van vectoren buiten de faciliteit om indien deze geen duidelijke meerwaarde krijgt.
- Een centrale faciliteit is in belangrijke mate afhankelijk van medewerking van betrokken actoren als onderzoekers, bestuurders van medische faculteiten en academische ziekenhuizen, en ook van patiëntenorganisaties. Het is dan ook zeer belangrijk dat geïnvesteerd wordt in (bestuurlijke) betrokkenheid en samenwerking.

- De algemene publiekshouding is een factor waar rekening mee gehouden moet worden. Goede voorlichting, onder andere door de overheid, kan leiden tot meer kennis en begrip. Deze voorlichting kan niet garanderen dat de stemming kritisch of negatief wordt.
- Gebrek aan flexibiliteit indien de faciliteit geen bedrijfsmatige opzet krijgt. Flexibiliteit, zo bleek in hoofdstuk 4, is een noodzakelijke voorwaarde voor het welslagen.
- Zeker met betrekking tot vectorproductie is specialistisch personeel nodig. Dit personeel is schaars en relatief duur.
- De investerings- en exploitatiekosten bij een vectorproductiefaciliteit zijn relatief hoog (zie daarvoor paragraaf 6.4).

### 6.1.5 Kritische succesfactoren

Enkele factoren kunnen worden benoemd die een noodzakelijke voorwaarde vormen voor het welslagen van een centrale faciliteit. Het niet-aanwezig zijn of niet gerealiseerd zijn van deze factoren zou betekenen dat een faciliteit geen succes kan worden. De belangrijkste zijn de volgorde (in willekeurige volgorde):

- Duidelijke financiële betrokkenheid van de rijksoverheid bij het realiseren van de faciliteit. Hetzelfde geldt voor het in stand houden, in ieder geval gedurende de eerste jaren.
- De bestuurlijke organisatie dient goed geregeld te worden. Het is essentieel dat de verschillende actoren (onderzoekers, patiëntenorganisaties, bestuurders) betrokken worden bij de bestuurlijke vormgeving van de faciliteit.
- Flexibiliteit qua type vectoren is een belangrijk uitgangspunt. Niet alleen is het belangrijk dat onderzoekers via de faciliteit alle typen vectoren kunnen verkrijgen. Bij nieuwe ontwikkelingen dient de faciliteit daar snel op in te spelen (bijvoorbeeld m.b.t. nieuwe vectoren als lentivirus).
- Hetzelfde geldt voor laagdrempeligheid. Om meerwaarde te kunnen hebben is het noodzakelijk dat onderzoekers in een zo vroeg mogelijk stadium met hun vragen en ideeën bij de faciliteit terecht kunnen.
- Ook qua besluitvorming dient een faciliteit flexibel en besluitvaardig te zijn. De tijd tussen aanvragen enerzijds en het leveren van diensten en het produceren van vectoren dient zo kort mogelijk te zijn. Eventuele niet-voorzien knelpunten dienen zo snel mogelijk gesignaleerd te worden.
- Een faciliteit dient bemand te zijn met erkende specialisten omdat alleen zij in de ogen van onderzoekers geloofwaardig zullen zijn. Om deze aan te trekken moeten voldoende middelen worden vrijgemaakt.
- Een faciliteit dient het vertrouwen te genieten van participanten en klanten. Het is belangrijk dat onderzoekers de faciliteit zien als een dienstverlenende, klantvriendelijke instelling. Voorkomen moet worden dat de faciliteit als bedreigend wordt ervaren, in de zin van het zich bemoeien met onderzoeksbeleid, het werken met een eigen beleidsagenda e.d.
- De in deze rapportage beschreven aanbevelingen dienen, in geval van een positieve besluitvorming door de opdrachtgever, op een adequate in praktijk gebracht te worden. Dat betekent

onder andere dat bovenstaande factoren gerealiseerd dienen te worden door middel van een planmatige aanpak.

## **6.2 Doelstelling en taken van faciliteit**

### **6.2.1 Doelstellingen**

De faciliteit heeft de volgende doelstellingen:

1. Het realiseren van productie van vectoren (momenteel: adenovirus, retrovirus, AAV, non-virale) ten behoeve van klinisch onderzoek. Ontwikkeling van vectoren is geen taak van de faciliteit, mede omdat daarvoor andere specialisten nodig zijn dan voor productie.
2. Het geven van voorlichting aan en begeleiding van onderzoekers met betrekking tot een aantal aspecten. Hierbij zijn de volgende twee punten van belang:
  - Bevorderen dat iedereen die op dit gebied activiteiten wil ontplooiën volgens standaard protocollen werkt, met het oog op GMP-condities. Lang niet iedereen is aan een dergelijke werkwijze gewend. Voorts kan hier gedacht worden aan informatie over type en aantal benodigde kwaliteitstests.
  - Voorlichting aan de onderzoekers betreffende de laatste stand van de techniek en compatibiliteit van productie proces op research niveau met uiteindelijk grootschalige productie in centrale faciliteit.
3. Het geven van voorlichting aan hulpverleners, in het bijzonder artsen en patiëntenorganisaties. Algemene publieksvoorlichting en voorlichting aan individuele patiënten en burgers is geen taak van de faciliteit.
4. Het spelen van een herkenbare rol met betrekking tot orphan diseases. Door de wijze van financiering is het mogelijk vectorproductie voor onderzoek gericht op deze aandoeningen ter hand te nemen.

### **6.2.2 Taken**

In de vorige paragraaf werd gesproken van het realiseren van productie van vectoren en informatieverstrekking (aan onderzoekers en hulpverleners). Om misverstanden te voorkomen worden deze taken in deze paragraaf nader gespecificeerd. Ook wordt aangegeven wat met betrekking tot het onderzoeksbeleid en verantwoordelijkheden in het algemeen wel of niet een taak of verantwoordelijkheid is van een centrale faciliteit.

### *Informatieverstrekking*

De centrale faciliteit verstrekt desgewenst informatie aan:

- (potentiële) betrokkenen bij genterapeutisch onderzoek zoals onderzoekers, ziekenhuisapothekers, clinici
- personen en instellingen die voorlichting geven aan patiënten of aan het algemene publiek. Genoemd kunnen worden artsen, patiëntenorganisaties en organisaties die gerichte publiekscampagnes organiseren.

Aan individuele patiënten wordt in beginsel geen informatie verstrekt. Dat is de verantwoordelijkheid van hulpverleners, instellingen en patiëntenorganisaties.

### *Realiseren van productie*

Ontwikkeling van vectoren wordt in beginsel verzorgd door basale onderzoekers aan de universiteiten of andere wetenschappelijke instituten. De faciliteit heeft op dit punt geen functie.

De faciliteit zorgt voor de productie van vectoren (zelf in variant 1, door middel van uitbesteding in variant 2). Daarbij gelden de volgende condities:

- Het heeft betrekking op de humane geneeskunde. Toepassingen buiten de humane geneeskunde vallen in beginsel buiten het werkkterrein van de faciliteit.
- Het geldt in de eerste plaats voor klinische toepassingen. Dit betekent dat preklinische toepassingen (proefdieronderzoek) geen prioriteit hebben. In geval van onderbenutting van de capaciteit (in variant 1) kan het laatste wel overwogen worden.
- Vectoren dienen onder GMP-condities te worden geproduceerd. De benodigde kwaliteitstests worden grotendeels zelf uitgevoerd en voor een deel uitbesteed. Hierbij richt men zich op de eisen die de CCMO terzake stelt. Indien vectoren worden geproduceerd ten behoeve van proefdieronderzoek, gelden de GMP-eisen niet.
- De productie van vectoren beperkt zich tot fase 1 en 2 studies. In geval van orphan diseases echter kan ook vectorproductie ten behoeve van fase 3 studies worden gerealiseerd. De aantallen patiënten zijn dan veel lager.

Een centrale faciliteit heeft uitdrukkelijk geen taak bij:

- Het uitvoeren van trials. Dit is en blijft de verantwoordelijkheid van onderzoekers.
- Het genereren van producten, dat wil zeggen beslissen welke genen in welke vectoren ingebouwd worden. Ook dit is de primaire verantwoordelijkheid van onderzoekers, hetgeen niet wegneemt dat de faciliteit daarover kan adviseren.

### *Onderzoeksbeleid*

Het onderzoeksbeleid van de faciliteit richt zich uitsluitend op het productieproces. Gedacht kan hier bijvoorbeeld worden aan activiteiten ter verbetering van de productie van vectoren. In dit verband is het in theorie ook mogelijk dat men van verbeterde productietechnieken intellectuele

eigendom probeert te verkrijgen, met kans op spin-off, wat commercieel aantrekkelijk zou kunnen worden.

Voor het overige is alle onderzoeksbeleid de primaire verantwoordelijkheid van enerzijds onderzoekers en deelnemende universiteiten/wetenschappelijke instituten en anderzijds de organen die in het algemeen verantwoordelijk zijn voor prioritering van onderzoek en de toewijzing van middelen voor wetenschappelijk onderzoek. De centrale faciliteit onthoudt zich van activiteiten op dit gebied. Met name de intellectuele eigendom van genen en hun toepassingen is in beginsel een zaak van onderzoekers en universiteiten/wetenschappelijke instituten.

#### *Verantwoordelijkheid*

De verantwoordelijkheid van de centrale faciliteit beperkt zich tot de inhoud van de verstrekte en de technische kwaliteit van vectoren. Preklinische onderzoekers, ziekenhuisapothekers en klinische onderzoekers zijn verantwoordelijk voor alle overige aspecten zoals dat ook het geval is bij geneesmiddelonderzoek in het algemeen.

### **6.3 Organisatorische voorwaarden**

Zoals vermeld in het vorige hoofdstuk, zijn de varianten 1 en 2 plus een tussenvariant nader uitgewerkt. Eerst wordt aandacht geschonken aan de organisatie van de verschillende varianten van de centrale faciliteit (paragraaf 6.3.1). Daarbij zal naast de varianten 1 en 2 een tussenvariant worden onderscheiden. Vervolgens wordt kort ingegaan op de juridische structuur (paragraaf 6.3.2).

#### **6.3.1 Organisatie**

De structuur van de drie varianten laat zich als volgt karakteriseren.

##### *Variant 1: loket + vectorproductie*

Deze organisatiestructuur hiervan bestaat in hoofdlijnen uit een:

- Bestuur, met de volgende taken:
  - Het bepalen van het beleid op hoofdlijnen
  - Het aanstellen van het beheer van de faciliteit (directie)
  - Het houden van toezicht op het beheer, dat daartoe verantwoording verschuldigd is aan het bestuur.

De samenstelling van het bestuur en de wijze van benoeming van bestuursleden dient nader uitgewerkt te worden tijdens het vervolgtraject. Gezien het grote belang van deze actoren

lijkt het logisch dat in ieder geval vertegenwoordigd zijn de universiteiten en academische ziekenhuizen en, in de startfase, de rijksoverheid (Ministeries VWS, EZ, OCW). In een later stadium is het denkbaar dat de overheid zich in bestuurlijke zin op afstand stelt.

- Dagelijks beheer/directie, voor de dagelijkse leiding
- Loket waar onderzoekers terecht kunnen en van waaruit contact wordt gehouden met onderzoekers (inclusief voorlichting over technische aspecten en intellectuele eigendom e.d.). Er komt in verband met aanvragen voor vectorproductie geen aparte toetsingsronde naast de reeds bestaande (CCMO en COGEM).
- Fysiek bestaat de centrale faciliteit bij de start uit een vectorproductiefaciliteit (3 clean rooms), nieuw op te zetten door het beheer, die onder GMP-condities vectoren produceert. Deze is na circa 3 jaar operationeel (vergunningprocedure + bouwen: 1,5 jaar; inbouwen en testen apparatuur: 0,5 jaar; proefruns, operationeel maken en GMP-accreditatie: 1,5 jaar). Indien de faciliteit niet geheel apart wordt opgezet, maar gerealiseerd wordt bij een laboratorium waar reeds onder GMP-condities wordt gewerkt, kan de periode verkort worden met 0,5 – 1 jaar.  
In de opzet zoals hier gepresenteerd voert de faciliteit het overgrote deel van de kwaliteits- en kwaliteits- en veiligheidstests zelf uit; de personeelssamenstelling (zie later) is daarop gebaseerd. Een deel van deze tests zal uitbesteed worden bij gespecialiseerde instellingen en bedrijven.

### ***Variant 2: loket + uitbesteding productie***

De organisatiestructuur van deze variant bestaat in hoofdlijnen uit een:

- Bestuur (zie variant 1)
- Beheersapparaat (directeur)
- Loket (zie variant 1)

Een wezenlijk kenmerk van deze variant is dat de vectorproductie (inclusief kwaliteits-tests) geheel wordt uitbesteed. Het beheer sluit daartoe op strikt zakelijke basis contracten met GMP-gecertificeerde bedrijven en instellingen in Nederland of daarbuiten die ook overigens voldoen aan de CCMO/COGEM criteria. Daarbij zal het nodig zijn een deel van de productiecapaciteit van de betreffende bedrijven/instellingen te reserveren, hetgeen kosten meebrengt.

De contracten hebben een looptijd van langere tijd (bijvoorbeeld 3 jaar, met het recht op verlenging etc). Zo wordt het beschikbaar komen van vectoren voor onderzoek gegarandeerd. Indien zich problemen aankondigen die productie van door bestuur en beheer gewenste vectoren belemmeren of in de voorziene toekomst wellicht gaan belemmeren wordt overgeschakeld op variant 1.

### ***Tussenvariant***

Er is ook een tussenvariant denkbaar, met elementen van beide. Deze bestaat uit een:

- Bestuur (zie variant 1 en 2)
  - Beheersapparaat (directeur)
  - Loket (zie variant 1 en 2)
  - Vectorproductie die in ieder geval de eerste jaren geheel wordt uitbesteed (zie variant 2).
1. Bij aanvang wordt begonnen met het opzetten van een eigen vectorproductiefaciliteit, al dan niet met gebruikmaking van infrastructuur en personeel van andere productie onder GMP-condities, die na enkele jaren enkele of alle vectoren maakt (vanaf dat moment is dit in feite variant 1).  
Voor deze eigen productiefaciliteit wordt in deze variant gekozen op grond van de eerder vermelde inschatting dat commerciële contractbedrijven momenteel weliswaar geïnteresseerd zijn in onderhavige vectorproductie, maar dat dit over enkele jaren wel eens zou kunnen veranderen ten nadele van onderhavige vectorproductie en ten voordele van commercieel meer aantrekkelijke productie.
  2. Een alternatief is eerst enkele jaren ervaring op te doen met uitbesteding. Indien structurele uitbesteding mogelijk blijkt te zijn, wordt voor die variant gekozen (dat is variant 2).

### **6.3.2 Juridische structuur**

Voor de centrale faciliteit dient te worden gezocht naar de meest doeltreffende juridische vormgeving. Daarbij dient mede in de beschouwing te worden betrokken dat het de bedoeling is dat een centrale faciliteit ook op commerciële leveringen van producten en diensten overgaat. Met commercieel wordt hier bedoeld dat blijvend wordt gestreefd naar productie van diensten en vectoren tegen de laagste kosten (met inachtneming van de kwaliteitseisen), waardoor concurrerende prijzen ontstaan. Met commercieel kan ook worden bedoeld dat wordt geproduceerd met winstoogmerk. Indien dit laatste wordt nagestreefd dan kunnen er drempels op de weg liggen indien financiering geheel of ten dele plaats vindt door de overheid met gemeenschapsgelden. Dit zal nader dienen te worden onderzocht. In voorliggende juridische structuur wordt uitgegaan van het begrip commercieel in termen van zo doelmatig mogelijk functioneren zonder winstoogmerk

Bij de keuze van de juridische vormgeving spelen criteria zoals de wijze van bekostiging, wel of geen vrijstelling van BTW heffing, verwantschap van producten en productieprocessen en verwantschap van afnemers een belangrijke rol. Voorts gaat het bij de juridische vormgeving ook om de vraag of voor een vormgeving moet worden geopteerd waarbij vennootschapsbelasting is verschuldigd.

Bij de juridische vormgeving van alle varianten wordt hier uitdrukkelijk gekozen voor de vorm van een stichting. Wanneer een eigen productiefaciliteit is gerealiseerd, kan na verloop van tijd overwogen worden de vorm van een BV te kiezen.

In het vervolgtraject is niet alleen de juridische structuur van belang, maar dienen zeker ook kwesties als productaansprakelijkheid en intellectuele eigendom goed geregeld te worden.

#### **6.4 Bedrijfseconomische onderbouwing**

De keuze en realisering van één van de mogelijke varianten wordt mede bepaald door aard en omvang van de benodigde investeringsmiddelen alsook de omvang van de exploitatiekosten en – opbrengsten.

##### ***Financiering algemeen***

De omvang van de benodigde financieringsmiddelen wordt bepaald door de noodzakelijke investeringen in

- Het gebouw; afhankelijk van de verschillende varianten kan het hier om omvangrijke bedragen gaan (realisering van een geheel nieuw op te zetten centrale faciliteit), dan wel om geringere bedragen indien het gaat om de realisering van alleen het centrale loket.
- De apparatuur; voor apparatuur geldt hetzelfde als bij gebouwgebonden investeringen. De variant van alleen een centraal loket vergt belangrijk minder financieringsmiddelen dan wanneer het gaat om de realisering van een centrale faciliteit inclusief een eigen vectorproductiefaciliteit.
- Het verkrijgen van licenties.

##### ***Exploitatie algemeen***

De exploitatie van een centrale faciliteit dan wel centraal loket genereert zowel kosten als opbrengsten. De omvang van de kosten wordt bepaald door de keuze van de variant 1, 2 of de tussenvariant en de omvang van de bedrijfsdrukke. De volgende kostensoorten worden onderscheiden:

- Personeelskosten
- Kosten materialen
- Kosten vanwege afschrijving en onderhoud gebouw, apparatuur en licenties
- Kosten vanwege rente op geïnvesteerd vermogen

Hieronder worden de verschillende varianten besproken. Daarbij worden aantallen genoemd, aantallen personeelsleden en geldbedragen. Deze aantallen zijn gebaseerd op de informatie die verkregen is van verschillende bestaande faciliteiten en faciliteiten die nu gerealiseerd worden, alsmede van vergelijkbare GMP-faciliteiten. Tussen deze faciliteiten doen zich verschillen voor, die grotendeels verklaard kunnen worden uit de omvang van de faciliteit, het type productie en



omvang en aard van de zelf uit te voeren kwaliteitstests. Wanneer hiermee rekening wordt gehouden, wijst de beschikbare informatie duidelijk dezelfde richting uit. Nochtans dienen deze bedragen opgevat te worden als indicatief. Op een aantal punten ontbreekt namelijk betrouwbare en nauwkeurige informatie. Tijdens onderhavig onderzoek kon die slechts in zeer beperkte mate achterhaald worden. In een vervolgtraject kan die situatie verbeteren zodra onderhandelingstrajecten worden ingegaan op basis van een concreet programma van eisen.

#### 6.4.1 Variant 1: loket + vectorproductie

##### *Personeelssamenstelling*

De personeelssamenstelling van een geheel nieuw op te zetten faciliteit voor informatie/begeleiding en virale vectorproductie (van 15-20 productie-eenheden), waar tevens het overgrote deel van de kwaliteits- en veiligheidstests wordt uitgevoerd, is naar schatting als volgt (in aantallen fte's):

Beheer	1
Quality Control	4
Quality Assurance	2
Hoofd productie (tevens loketfunctie)	1
Productie	4
Ondersteuning	5
Totaal	17

Bij deze omvang en personeelssamenstelling is overwogen dat een vectorproductiefaciliteit een minimale omvang dient te hebben, zowel om te kunnen voldoen aan de hoge kwaliteitseisen (incl. continuïteit) als om een professionele uitstraling te hebben.

Indien de werkelijke productie lager zou zijn dan 15-20 productie-eenheden, kan tijdelijk worden volstaan met minder personeel. Van deze situatie wordt evenwel niet uitgegaan, aangezien ook vectoren voor de buitenlandse markt worden gemaakt en de faciliteit wordt opgezet als een multifunctionele faciliteit waarin ook andere biotechnologische producten dan vectoren worden gemaakt (monoclonale antistoffen, vaccins of recombinante eiwitten).

Het is mogelijk dat ervoor wordt gekozen de faciliteit niet geheel nieuw op te zetten, maar te lokaliseren bij een bestaand biotechnologielaboratorium waar onder GMP-condities wordt gewerkt (bijvoorbeeld productie van monoklonale antistoffen, vaccins of recombinant eiwitproducten). In dat geval kan volstaan worden met minder personeel ten laste van de faciliteit, omdat personeel dan gedeeld kan worden. In de eerste jaren is dat door de lage productie meer het geval dan wanneer de productie gaat stijgen.

In deze situatie dient de toerekening van personeel (centrale faciliteit en 'moederlaboratorium') concreet te worden verbijzonderd. Anders bestaat het gevaar van verschuiving, maar niet van vermindering van kosten, hetgeen een onzuiver beeld oplevert.

Aan deze faciliteit (eveneens met een productiecapaciteit van 15-20 productie-eenheden) kan in deze situatie naar schatting de volgende personeelssamenstelling worden toegerekend (in aantallen fte's):

Beheer	0,5
Quality Control	3
Quality Assurance	1
Hoofd productie (tevens loketfunctie)	1
Productie	3
Ondersteuning	3
Totaal	11,5

Zoals aangegeven gaat het hier om het aantal fte's dat toegerekend moet worden aan de faciliteit. De meeste personeelsleden kunnen, zeker indien zich overcapaciteit mocht voordoen, ook in het 'moederlaboratorium' werken hetgeen een efficiënte inzet van personeel mogelijk maakt.

### Investeringskosten

De benodigde investeringsmiddelen bedragen voor een geheel nieuw op te zetten faciliteit naar schatting:

Gebouw	Mfl.	10
Apparatuur (incl. lucht- en waterzuivering)	Mfl.	10
Licenties	Mfl.	2 *
Totaal	Mfl.	22

\* Uitgaande van 4 virustypen, à Mfl. 0,5 per type.

Wordt ervoor gekozen de faciliteit niet geheel nieuw op te zetten, maar te lokaliseren bij een bestaand biotechnologielaboratorium waar onder GMP-condities wordt gewerkt, dan zijn naar schatting de volgende investeringen nodig:

Gebouw	Mfl.	2
Apparatuur (incl. lucht- en waterzuivering)	Mfl.	5
Licenties	Mfl.	2 *
Totaal	Mfl.	9

\* Uitgaande van 4 virustypen, à Mfl. 0,5 per type.

De grootste besparingen zijn te bereiken op het gebouw en apparatuur voor luchtzuivering. Beide zijn in deze situatie al aanwezig en dienen voor de vectorproductie slechts uitgebreid en aangepast te worden. De investeringen zijn daardoor – eenmalig – laag.

Het verdient aanbeveling dat de faciliteit wordt opgezet als een algemene GMP-biotechnologie faciliteit. Hierdoor kan bij een lage benutting van de productiecapaciteit ruimte en capaciteit gebruikt worden voor andere productie dan vectorproductie. Tevens dient overwogen te worden om in tijden van overcapaciteit de vectorproductie voor preklinisch onderzoek, bijvoorbeeld voor het gebruik in grotere proefdieren, te overwegen. Aangezien het productieproces volledig vergelijkbaar is, behalve dat de kostbare GMP-tests voor de geproduceerde vectoren achterwege kunnen blijven, is dit een aantrekkelijk optie om eventuele overcapaciteit nuttig te gebruiken. Aangezien dit buiten het kader van dit project valt, wordt dit niet verder uitgewerkt.

### Exploitatiekosten

Uitgaande van de personele bezetting en benodigde investeringen bedragen de exploitatiekosten van een geheel nieuw op te zetten faciliteit naar schatting:

Personeelskosten	Mfl. 2,5*
Kosten van materialen	Mfl. 0,5
Kosten voor afschrijving en onderhoud gebouw, apparatuur en licenties	Mfl. 2,8**
Rente op geïnvesteerd vermogen	Mfl. 1,1 ***
Uitbestede kwaliteitstests	pm ****
Totaal	Mfl. 6,9

\* Uitgaande van kf. 150 per persoon per jaar.

\*\* Apparatuur en licenties: 5 jaar = Mfl. 2,5 jaar. Gebouw: 30 jaar = Mfl. 0,3 per jaar.

\*\*\* Stel 5% van Mfl. 22

\*\*\*\* Dit bedrag valt niet goed in te schatten, omdat het afhankelijk is van verschillende factoren (wat men zelf wenst te gaan doen, en van normen die kwaliteitsbeoordelaars als de CCMO en ziekenhuisapothekers (zullen gaan) hanteren. Indien uitgegaan wordt van Mfl.1 op jaarbasis bedragen de totale exploitatiekosten circa Mfl. 8.

Wanneer de faciliteit gelokaliseerd wordt bij een bestaand GMP-laboratorium, zijn ook de exploitatiekosten lager. Wel is het noodzakelijk bij de kosten voor afschrijving uit te gaan van de reëel te verwachten kosten van vervanging.

De exploitatiekosten zullen naar schatting bedragen:

Personeelskosten	Mfl. 1,7*
Kosten van materialen	Mfl. 0,5
Kosten voor afschrijving en onderhoud gebouw, apparatuur en licenties	Mfl. 2,5
Rente op geïnvesteerd vermogen	Mfl. 0,5 **
Uitbestede kwaliteitstests	pm ***
Totaal	Mfl. 5,2

\* Uitgaande van kf. 150 per persoon per jaar.

\*\* Stel 5% van Mfl. 9

\*\*\* Bedrag valt niet goed in te schatten – zie boven. Wanneer ook hier uitgegaan wordt van ongeveer Mfl. 1 bedragen de totale exploitatiekosten ruim Mfl. 6.

#### **Kosten/prijs per eenheid van product**

De productiecapaciteit van deze faciliteit bedraagt 15 à 20 productie-eenheden per jaar.

De behoefte van Nederlandse onderzoekers aan vectoren heeft betrekking op 5 studies (uitgaande van de situatie 1999); hierbij wordt ervan uitgegaan dat de centrale faciliteit de vectorproductie voor al deze studies verzorgt. Er wordt van uitgegaan dat de productiecapaciteit van de faciliteit goed benut wordt (Nederlandse en buitenlandse onderzoekers, commerciële bedrijven).

De kosten per productie-eenheid in een nieuw te bouwen faciliteit bedragen bij het realiseren van een productie van 15 eenheden circa kf. 460 per productie-eenheid (excl. de kosten van een aantal kwaliteits- en veiligheidstests).

Wanneer de faciliteit wordt gelokaliseerd bij een bestaand GMP-laboratorium, zijn de kosten per productie-eenheid lager: bij een productie van 15 eenheden circa kf. 347 (exclusief de kosten van een aantal kwaliteits- en veiligheidstests).

Indien de productie van vectoren ten behoeve van wetenschappelijk onderzoek in Nederland en daarbuiten, alsmede in opdracht van biotech-bedrijven, lager is dan de genoemde productieomvang, kunnen de kosten per productie-eenheid in de hand worden gehouden door:

- Het produceren van vectoren ten behoeve van proefdieronderzoek, wanneer de productiecapaciteit niet volledig wordt benut. Het merendeel van de voor GMP vereiste kwaliteits- en veiligheidstests kan hier achterwege blijven.
- Andere productie dan die van vectoren (valt buiten het kader van dit project)

Voorts kunnen de exploitatiekosten omlaag indien subsidie wordt ontvangen voor investeringen. Daardoor kan de post rente omlaag. Hierbij dient wel rekening gehouden te worden met toekomstige vervanging van gebouw en apparatuur.

Tenslotte is het denkbaar dat de directe (personeels)kosten omlaag kunnen door een deel van het werk te laten doen door medewerkers van universiteiten die voor de duur van het betreffende project in de faciliteit komen werken. Gezien de GMP-eisen is dit maar in zeer beperkte mate mogelijk. De uitgespaarde kosten worden overigens wel elders gemaakt, bij de betreffende universiteit.

Overigens is in een situatie van onderbezetting van de productiecapaciteit een faciliteit die bij een bestaand laboratorium wordt gesitueerd, sterk in het voordeel ten opzichte van een geheel nieuw op te zetten faciliteit. De reden is dat men hier een flexibeler inzet van personeel kan bewerkstelligen.

### **Financiering en bekostiging**

Bij investeringsmiddelen, nodig voor het opzetten van een faciliteit, kan gedacht worden aan twee bronnen:

- Aanloopsubsidie van de rijksoverheid en wellicht van andere participanten, waarbij te denken valt aan universiteiten/academische ziekenhuizen.
- Bank- en/of overheidskredieten

Venture kapitaal is geen reële optie, omdat het te verwachten rendement relatief laag is. Na een aantal jaren kan dit overigens anders liggen, zeker wanneer de in faciliteit veel kennis is ontwikkeld met betrekking tot het productieproces.

Voor het dekken van de exploitatiekosten komen de volgende bronnen in aanmerking:

- Structurele subsidies door de rijksoverheid en universiteiten/academische ziekenhuizen. Zeker in de startfase en gedurende de eerste jaren is deze bron essentieel. Wanneer een eigen productiefaciliteit operationeel is en ook produceert voor commerciële opdrachtgevers, kunnen subsidies verminderd of zelfs afgebouwd worden, maar zeker niet eerder. Het voordeel hiervan is dat daardoor de prijs die onderzoekers moeten betalen, drastisch omlaag kan, hetgeen een stimulans is om vectoren te betrekken van de faciliteit. Bij subsidiëring door de rijksoverheid zijn overigens verschillende ministeries betrokken. De ontwikkeling van geneesmiddelen, waarmee ziekten kunnen worden behandeld en de kwaliteit van leven verhoogd, is bij uitstek het terrein van met ministerie van VWS. De stimulerende werking op het wetenschappelijk onderzoek op dit terrein is van belang voor het ministerie van Onderwijs, Wetenschappen en Cultuur, terwijl de relatie met de biotechnologiesector en in het bijzonder het nut dat een faciliteit kan hebben voor startende biotech-bedrijven aansluit op het beleid (incubators) van het ministerie van Economische Zaken.

- Bijdragen van fondsen wervende instellingen. Naar analogie van de huidige situatie met betrekking tot materiaalkosten, kunnen deze aan de betreffende projecten ten goede komen, waarna onderzoekers een vector kopen bij de faciliteit. Ook is het denkbaar dat er rechtstreeks middelen van de fondsen naar de faciliteit gaan.
- Verkoop van producten en diensten (vectoren en begeleiding) aan onderzoekers. In de beginfase is hier uiteraard nog geen sprake van. Ook later kan deze bron nooit afdoende zijn omdat het met het oog op het uitgangspunt 'toegankelijkheid voor onderzoekers' noodzakelijk is de prijs voor onderzoekers zo laag mogelijk te houden. Al eerder is erop gewezen dat met name uit de ervaringen in de Verenigde Staten geconcludeerd mag worden dat het beperkt houden van de kosten voor onderzoekers een stimulans betekent voor het gentherapieonderzoek. Er zou bij het opzetten van een faciliteit naar gestreefd dienen te worden dat onderzoekers voor een vector niet meer hoeven te betalen dan een bepaald bedrag, bijvoorbeeld fl. 50.000.
- Verkoop van producten aan commerciële opdrachtgevers. Hoewel hier zeker kansen liggen, zal dit de eerste jaren naar verwachting maar in beperkte mate het geval kunnen zijn. Later kan dit wellicht een aanzienlijke inkomstenbron worden. In dat geval kunnen de subsidies uit publieke bron verminderd of zelfs afgebouwd worden.
- Donaties. In het buitenland zijn er voorbeelden van centrale faciliteiten die in belangrijke mate bekostigd wordt uit donaties. Donaties komen ook in Nederland op grote schaal voor. Deze komen over het algemeen ten goede aan fondsen wervende instellingen. Het is denkbaar dat een centrale faciliteit daar in de toekomst direct van kan profiteren. Zoals nu te voorzien valt, is dit een onvoorspelbare en dus niet structurele inkomstenbron.
- Royalty's indien er sprake is van commerciële toepassingen. Deze mogelijkheid komt pas in beeld een aantal jaren nadat de daadwerkelijke productie is aangevangen. Gezien de onvoorspelbaarheid van deze mogelijkheid is ook dit geen structurele bron.
- Het valt niet te verwachten dat de farmaceutische industrie direct bij zal willen dragen aan de exploitatiekosten van een centrale faciliteit. Naar de mate waarin een centrale faciliteit bijdraagt aan de groei van het wetenschappelijk onderzoek op dit gebied, zullen Nederlandse onderzoekers interessanter partners van de industrie worden. Dit kan op termijn ook financiële voordelen voor de faciliteit opleveren (royalty's).

## 6.4.2 Variant 2: loket + uitbesteding

### Personeelssamenstelling

De personeelssamenstelling van deze variant, althans van het loket, is als volgt (in aantallen fte's):

• Beheer (commercieel manager)	0,2
• Medewerker kwaliteit	0,2 – 0,4
• Ondersteuning	1,0
Totaal	1,4 - 1,6

Het betreft parttime functies. De medewerker kwaliteit is een vakspecialist die tevens als onderzoeker op het gebied van genterapie werkzaam is.

### Exploitatiekosten

De exploitatiekosten van het centrale loket bedragen naar schatting kf. 400.

Aangezien het loket ook de prijs van de uitbestede productie aan de betreffende faciliteiten/bedrijven betaald (om die vervolgens geheel of gedeeltelijk door te berekenen aan de aanvragers), komen deze kosten ook ten laste van de exploitatie.

Het is moeilijk om een goed beeld te krijgen van de prijs die betaald moet worden voor uitbestede productie. Deze hangt sterk af van enkele essentiële factoren:

- De hoeveelheid en het type kwaliteits- en veiligheidstests die zijn uitgevoerd.
- Het al dan niet werken onder GMP-condities.
- De vraag of de betreffende bedrijven al dan niet de kostprijs in rekening brengen, dan wel daar onder gaan zitten (bijvoorbeeld uit marketingoverwegingen).

Het laatste punt geeft al aan dat het hier gaat om een inkoopprijs, die op basis van onderhandeling tot stand komt. Commerciële bedrijven waarbij productie wordt uitbesteed zullen enerzijds een winstmarge hanteren, maar anderzijds zullen zij een hogere bezetting van de productiecapaciteit hebben dan de faciliteit in variant 1.

Tijdens het onderzoek zijn door bedrijven/faciliteiten en onderzoekers verschillende bedragen genoemd die op de commerciële markt betaald dienen te worden. Deze variëren van kf 350 tot kf 650. Hierbij is niet helemaal duidelijk geworden welke kwaliteit men precies voor die bedragen zal leveren (anders gesteld welke precieze kwaliteits- en veiligheidstests daarbij zijn inbegrepen), noch wat de relatie is tussen deze prijzen en de kostprijs. Gezien deze onzekerheden kan hier geen richtbedrag worden genoemd.

In enkele gevallen hebben Nederlandse onderzoekers van (buitenlandse) bedrijven offerte gekregen waarin sprake is van een bedrag onder de kf. 100. In deze gevallen gaat het om

vectorproductie zonder of met slechts enkele kwaliteitstests en/of levering (ver) beneden de kostprijs (door subsidiëring). Het laatste kan het geval zijn bij deelname aan multicenterprojecten.

In een situatie van uitbesteding is het met het oog op de continuïteit belangrijk dat langlopende contracten worden gesloten een of enkele faciliteiten/bedrijven. Met het oog op de toekomst, wanneer het naar verwachting moeilijker wordt vectorproductie zoals omschreven in dit rapport uit te besteden bij commerciële bedrijven, dient ernaar gestreefd te worden bij uitbesteding een deel van de productiecapaciteit voor de centrale faciliteit te reserveren, hetgeen kosten meebrengt. Hoeveel deze bedragen, valt niet te zeggen, maar dat deze kosten zich voordoen, valt wel te verwachten.

Over de totale exploitatiekosten van deze variant worden in het verlengde van het voorgaande hier geen uitspraken gedaan.

### **Bekostiging**

Voor het dekken van de exploitatiekosten geldt hetzelfde als voor de eerste variant, met dien verstande dat hier veel minder of geen sprake zal zijn van verkoop van producten aan commerciële opdrachtgevers. Op de middellange termijn bezien betekent dit dat de benodigde subsidies uit de publieke sector op een blijvend hoog niveau zullen moeten liggen.

### **6.4.3 Tussenvariant**

Deze variant wordt niet nader uitgewerkt omdat daarin begonnen wordt met variant 2 en eventueel na verloop van tijd overgestapt wordt op variant 1.

## **6.5 Actieplan en implementatietraject**

In deze paragraaf wordt kort aangegeven welke stappen in welke volgorde gezet zouden dienen te worden teneinde een centrale faciliteit te realiseren. Dit gebeurt op grond van de bevindingen in vorige hoofdstukken. De opdrachtgever beslist hierover uiteraard. Er is uitdrukkelijk vanaf gezien namen van bedrijven en/of instellingen te noemen. Ook wordt noch in deze paragraaf noch in de vorige als het ware toegeschreven naar een of enkele bedrijven of instellingen. Die keuze is aan de opdrachtgever en/of aan degene die het vervolgtraject eventueel vorm gaat geven.

De volgende stappen zijn van belang, in onderstaande volgorde:

1. Besluitvorming door opdrachtgever. Wanneer de besluitvorming positief is voor het in het leven roepen van een centrale faciliteit dienen de volgende stappen te worden gezet.
2. Het regelen van de bestuurlijke constellatie. Dit is een belangrijke factor voor een goede voortgang (kritische succesfactor). Hierbij is o.a. de relatie met medische faculteiten en academische ziekenhuizen van groot belang.



Geregeld dient te worden:

- Taken en verantwoordelijkheden van het bestuur
- Vereiste deskundigheden
- Profielen van leden, te beginnen met dat van de voorzitter
- Benoeming voorzitter (eerste keer door de Minister)

3. Het opzetten van de beheersfunctie, door het benoemen van een projectleider (door het bestuur, of de eerste keer door de voorzitter, in verband met de gewenste snelheid). Taken en bevoegdheden van deze projectleider worden vastgelegd.
4. Hierna kan de projectleider de gekozen variant uitwerken en voorbereidingen treffen voor het realiseren van de loketfunctie en eventueel, afhankelijk van de gemaakte keuze met betrekking tot de varianten, van de productiefaciliteit.  
Het betreft de volgende werkzaamheden:

- Selectie en keuze van de locatie. Belangrijkste criterium is dat een faciliteit in een academische omgeving gesitueerd dient te zijn. Het kiezen van een locatie dient niet opgevat te worden als een louter technische keuze. Overleg met belangrijke actoren als universiteiten/academische ziekenhuizen verdient aanbeveling.
- Keuze van type vectoren. Onderzoekers dienen alle typen vectoren ter beschikking te krijgen, ook non-virale. Ingeval van variant 1 wordt begonnen met de productie van virale vectoren en worden non-virale elders gekocht. De ontwikkeling met betrekking van non-virale vectoren wordt nauwlettend gevolgd en indien daar aanleiding toe bestaat, treft de faciliteit maatregelen om productie hiervan te realiseren.
- Realiseren van financieringsvorm en wijze van bekostiging; onderhandelingen met rijksoverheid (genoemde ministeries), universiteiten/academische ziekenhuizen en fondsen wervende instellingen.
- Selectie en keuze van personeel
- Feitelijke realisatie faciliteit
- Het regelen van juridische kwesties als productaansprakelijkheid en intellectuele eigendom.
- Het maken van een strategisch plan voor het bewerken van de Europese markt. Dit dient met voorrang te worden uitgevoerd omdat er nu duidelijke kansen zijn.



## Bijlage A Overzicht Respondenten

De hieronder vermelde personen zijn tijdens het project geconsulteerd. In de meeste gevallen betrof het een vis-à-vis gesprek, in enkele ging het om een telefonisch gesprek, terwijl de bestuurders van de medische faculteiten en academische ziekenhuizen schriftelijk zijn geconsulteerd.

### 1. Wetenschappers

- Academisch Medisch Centrum, dr. P. Bosma (preklinisch onderzoeker), dr. Kastelein, klinisch onderzoeker
- Academisch Ziekenhuis Groningen, dr. G. Hospers (klinisch onderzoeker)
- Academisch Ziekenhuis Maastricht, Prof. dr. M. Daemen (patholoog/preklinisch onderzoeker)
- Academisch Ziekenhuis Nijmegen, Prof. dr. P. H. M. de Mulder (uroloog/(pre)klinisch onderzoeker immunotherapie en genterapie)
- Academisch Ziekenhuis Rotterdam: dr. A. Vulto, dr. P. Janssen en dr. M. Pluim (apothekers).
- Goldyne Savad centrum voor genterapie, Jerusalem, Prof. dr. E. Galun (director) en Prof. dr. D. Gazit (lid scientific board)
- National Vector Laboratories, Verenigde Staten, dr. R. Gerard (Director Vector Core Laboratory Michigan)
- Leids Universitair Medisch Centrum, Prof. dr. R. Hoeben (preklinisch onderzoeker), Prof. dr. P. Vermeij (apotheker, eindverantwoordelijk voor GMP-faciliteit en dr. A. Wafelman)
- Nederlands Kanker Instituut, Prof. dr. A. Berns (directeur)
- NIH, Verenigde Staten, Prof. dr. E. Nabel (Director Clinical Research Programs NIH)

## 2. Medische faculteiten en academische ziekenhuizen

- Academische ziekenhuizen, alle raden van bestuur (schriftelijk)
- Medische faculteiten, alle decanen (schriftelijk)

## 3. Patiëntenorganisaties

- Nederlandse Vereniging van Hemofilie Patiënten, mr. J. Hulst (voorzitter)
- Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties, drs. Y. S. Poortman (directeur), dr. ir. J. C. Defesche (bestuurslid) en drs. C. Terwiel (beleidsmedewerker)
- Werkverband Organisaties Chronisch Zieken (WOCZ), drs. A. van der Zeijden

## 4. Fondsen wervende instellingen

- Koningin Wilhelmina Fonds, dr. G. H. Boerrigter (research coördinator)
- Nederlandse Hartstichting, dr. V. Manger Cats (directeur)

## 5. Overheid

- CCMO, dr. M. J. H. Kenter (secretaris)
- Inspectie voor de Gezondheidszorg, drs. A. van Loosbroek (inspecteur farmacie)

## 6. Bedrijven/faciliteiten

- AMT, dr. J. Boessen (managing director)
- Centraal Laboratorium Bloedtransfusiedienst, ing. P.C. van Mourik (hoofd GMP-faciliteit) en Prof. dr. E. Ruitenbergh (directeur)
- Centrale vectorproductie faciliteit in Bristol, dr. P. Judson (uitgebreide schriftelijke uitwisseling)
- Goldyne Savad centrum voor genterapie, Jerusalem, Prof. dr. E. Galun en Prof. dr. D. Gazit
- Introgene BV, dr. R. Lardenoije (hoofd GMP productie faciliteit)
- OctoPlus BV., dr. J. Holthuis (directeur)
- Saint BV, dr. M. Ruiters (managing director)
- GMP Vector Production Facility Gosselies, België, Dr. P. Jacobs (Director)
- Genethon, Dr.O. Danos (Director)
- Dr. M. Mezzina (Coordinator Gene Vector Production Network (GVPN), Frankrijk)
- Orthogen GmbH, Duitsland, Dr. H. Meier
- Diverse andere buitenlandse faciliteiten/bedrijven, telefoongesprekken en e-mail communicatie.



## **Bijlage B Samenstelling Begeleidingscommissie**

Prof. Dr. W.G. van Aken, CLB/NWO

R. van den Akker, Ministerie OC & W

Drs. J. Blaak, Tailwind BV

Mw.mr. M.H.J. Coppens-Wijn, VSNU

Dr. G. Engel, VAZ

Dr. W.G. Gerritsen, NVG

Ir. J. Hanstede, Stichting BioFarmind

Mw. Drs. S. Knijff, Ministerie LNV

Dr. R.J.G.M. Lardenoije, NIABA Intorogene BV

Ing. P.C. van Mourik, NIABA p/a CLB

Dr. R.W. van Olden, Nefarma; plaatsvervanger: Dr. M. van der Graaff

Drs. R.K.A.P.O. Olie, Ministerie VWS

Dr. G.J. Olthof, Ministerie van VWS

Dr.Ir. F.A.J. van Poelwijk, Bureau GGO RIVM/CSR/Bureau GGO

Ir. P. Verloren van Themaat, Ministerie EZ

Mw. G. Wierenga, NP/CF