



Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
t.a.v. de Minister voor Medische Zorg
mevrouw P.A. Dijkstra
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

Bilthoven, 14 juni 2024

Betreft: Reactie internetconsultatie uitwerking vergunning- en meldplicht handelingen poliovirus (keten-ID: WGK026536)

Ons kenmerk: EHS/NOHO 06-2024

Geachte lezer,

Bilthoven Biologicals B.V. (Bilthoven Biologicals) en Poonawalla Science Park B.V. (PSP) hebben met belangstelling kennisgenomen van de consultatieversie van de Uitwerking vergunning- en meldplicht handelingen poliovirus.

Met deze brief willen wij in het bijzonder uw aandacht vragen voor de discrepanties die wij zien tussen de Wpg-wijziging, het concept tot wijziging van het Besluit publieke gezondheid (Bpg) en de concept wijziging van de Regeling publieke gezondheid (Rpg) enerzijds, en de containment-richtlijnen van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) en het Global Action Plan to Minimize Poliovirus Facility-Associated Risk (GAPIV) anderzijds. Het is van cruciaal belang dat de Nederlandse regelgeving in lijn is met het standpunt van de WHO en de internationale standaarden, vooral in het licht van de specifieke eigenschappen van de verschillende poliovirus-stammen en -vaccins, zodat de Nederlandse regelgeving niet leidt tot een onevenredige beperking van de mogelijkheden om poliovaccins te produceren en op de markt te brengen. Een betere afstemming met de voorschriften van de WHO zal niet alleen bijdragen aan de wereldwijde inspanningen om polio uit te roeien, maar ook bijdragen aan veilige en effectieve vaccinproductie in Nederland, en de wereldwijde beschikbaarheid van betaalbare poliovaccins.

Inleiding

Graag willen wij allereerst onze waardering uitspreken voor de inspanningen van Nederland om bij te dragen aan de wereldwijde uitroeiing van het poliovirus. Bilthoven Biologicals produceert en levert zowel Inactivated Poliomyelitis vaccin (IPV) en is momenteel de enige Europese producent van Oraal Polio Vaccin (OPV). PSP is betrokken bij het testen voor de vrijgifte van OPV. Bilthoven Biologicals produceert en levert een significant aandeel in de 60 miljoen poliovaccins die jaarlijks door UNICEF onder meer in lage- en middeninkomenslanden worden ingezet om polio wereldwijd uit te roeien, voor een betaalbare prijs. Onze missie is dan ook het ondersteunen van het polio-uitroeingsinitiatief van de WHO, het "Global Polio Eradication Initiative" (GPEI), door betaalbare poliovaccins te leveren.

De GPEI is begonnen met het uitrollen van GAP-eisen. Onderdeel van dit programma is het minimaliseren van de risico's op het vrijkomen en de verspreiding van bepaalde typen van het poliovirus door zoveel mogelijk van het betreffende poliovirusmateriaal te vernietigen dan wel te borgen dat elke "Poliovirus-Essential Facility" (PEF) die met bepaalde typen poliovirusmateriaal werkt, het materiaal gebruikt en bewaart overeenkomstig GAPIV. In GAPIV wordt daarom voorzien in een systeem van certificering.



Bilthoven Biologicals en PSP zijn allebei PEF's. Gezien onze missie en activiteiten ondersteunen wij de introductie van het GAPIV-actieplan dan ook van harte. De afgelopen jaren hebben wij tientallen miljoenen euro's geïnvesteerd in onze productie- en testfaciliteiten, apparatuur en personeel voor wild type poliovaccins om aan de *containment*-richtlijnen van GAPIV te voldoen.

Wij maken ons echter grote zorgen over de wijze waarop Nederland uitvoering wil geven aan WHO Resolutie WHA71.16 en GAPIV.

Eerder hebben wij gereageerd op het conceptwetsvoorstel tot wijziging van de Wet publieke gezondheid (Wpg) inzake de invoering van een vergunning- en meldplicht ten aanzien van handelingen met poliovirus. Graag verwijzen u naar onze eerdere inbreng. Helaas zijn veel van onze bezwaren en zorgen nog steeds niet weggenomen.

De introductie van een vergunningplicht in Nederland, boven op de huidige praktijk van WHO-certificaten, en bovenop alle reeds bestaande (Europese) vergunningplichten voor vaccinproducenten en laboratoria die bij de vrijgifte van vaccins betrokken zijn, een nationaal regime dat bovendien op belangrijke punten afwijkt van de eisen van de WHO, heeft potentieel zeer ingrijpende gevolgen voor onze activiteiten en, belangrijker nog, daarmee voor de beschikbaarheid van poliovaccins wereldwijd.

Mogelijkheid tot betere afstemming Bpg en Rpg op de WHO-resolutie WHA71.16 en GAPIV

Zowel de WHO-resolutie WHA71.16 als GAPIV benoemen, in het licht van de specifieke eigenschappen van de verschillende poliovirusstammen en -vaccins, de noodzaak voor een stam- en type-specifieke aanpak voor containment post-eradicatie.

De huidige WHO containment-richtlijnen worden noodzakelijk geacht voor materiaal Type 2: levend wildtype, vaccine-derived monsters, Sabin Oraal Polio Vaccin en Type 3: levend wildtype en vaccine-derived monsters. Voor alle andere poliovirusstammen en -typen geldt dat de containment-richtlijnen zoals uitgewerkt in GAPIV niet van toepassing zijn.¹ Deze vallen er dus buiten. Verder gaat de WHO-systematiek uit van een certificeringssysteem, en niet van vergunningen en daaraan gekoppelde verboden.

Op dit moment sluiten het concept-Bpg en de concept-Rpg niet aan op het standpunt van de WHO en de GAPIV containment-richtlijnen. Gelet op de opsomming in artikel 17a lid 1 van het concept-Bpg, zal de Nederlandse vergunningplicht namelijk van toepassing zijn op: (a) wild poliovirus type 1, 2 of 3; (b) vaccine-derived poliovirus type 1, 2 of 3; (c) Sabin type 1, 2 of 3; (d) (novel) oral polio vaccine 1, 2 of 3; en (e) door de WHO goedgekeurde novel poliovirus strains. Dit betekent dat Nederland alle poliovirusstammen en -typen onder een vergunningsplicht (en daarmee de GAPIV-eisen) wil gaan brengen. Dit gaat veel verder dan voorzien door de WHO, op grond waarvan alleen een beperkt aantal poliovirussen en -typen onder de containment-richtlijnen en GAPIV vallen, en waarin niet is voorzien in een vergunningplicht.

Nota Bene: Door verwarrend haakjesgebruik in artikel 17a lid 1 Bpg zal mogelijk niet voor iedereen duidelijk zijn dat onder sub (d) oral polio vaccine 1, 2 en 3 én novel oral polio vaccine 1, 2 of 3 vallen. Daarnaast overlapt de opsomming in artikel 17a lid 1 Bpg op sommige onderdelen, zoals onderdeel c (Sabin type 1, 2 of 3) en onderdeel d (oral polio vaccine 1, 2 en 3 en novel oral polio vaccine 1, 2 of 3). Dit leidt tot onduidelijkheid en het risico op verschillende interpretaties.

Afgedood poliovirusmateriaal (PV) valt niet onder de WHO containment-richtlijnen. Zo wordt in het concept-Bpg bijvoorbeeld geen onderscheid gemaakt tussen levend, levend verzwakt en afgedood materiaal, terwijl afgedood poliovirus niet onderhevig is aan *biosafety*-regelgeving en daarmee ook

¹ <https://polioeradication.org/news-post/whos-chief-guidance-for-containing-polioviruses-revised/>



niet aan GAPIV. Anders dan op p. 4 van de Nota van Toelichting (NvT) bij het concept-Bpg wordt gesteld, vallen deze veilige stammen momenteel niet onder de GAPIV-eisen van de WHO.

In de richtlijnen voor GAPIV-containment² wordt een duidelijk onderscheid gemaakt tussen verschillende stammen en typen poliovirus. De WHO heeft verschillende typen levend verzwakt virus, op dit moment, als veilig bestempeld; verschillende van deze typen worden wereldwijd actief ingezet als vaccin³. Dit betreft onder meer het type levend verzwakt virus dat Bilthoven Biologicals en PSP gebruiken voor de productie en controle van OPV waarvoor een handelsvergunning ('registratie') is verleend.

Daarnaast heeft de WHO diverse poliovirusstammen en -typen *tijdelijk* uitgezonderd van de WHO containment-richtlijnen. Hieronder vallen o.a. *novel* OPV-types.. Deze vallen op dit moment dus evenmin onder de GAPIV-eisen van de WHO.

Daar komt bij dat de voorgestelde Bijlage 2 ex artikel 14b Rpg niet exact overeenkomt met GAPIV-richtlijnen. Op verschillende punten wijkt het overzicht in deze Bijlage 2, op detailniveau, af van GAPIV.

De voorgestelde Nederlandse wet- regelgeving is dus significant anders en strenger dan de voorschriften van de WHO. Het gevolg is dat de Nederlandse PEF's strenger zullen worden beoordeeld dan de PEF's in andere landen. Bijgevolg zal dit een impact hebben op de productieprocessen en levering van de vaccins.

Als gezegd produceert Bilthoven Biologicals onder meer OPV. Bij onze voorbereidingen op de implementatie van GAPIV in onze productielijnen zijn wij steeds uitgegaan van de poliovirusstammen en -typen die volgens de WHO onder de containment-regels zullen vallen. Dat Nederland ten aanzien van OPV een afwijkend standpunt zou gaan innemen, was niet voorzienbaar. OPV is nog steeds nodig voor eradicatie van polio⁴. Andere producenten zijn gestopt of gaan stoppen met de productie van OPV. De WHO heeft ons gevraagd om OPV te (blijven) produceren, zodat OPV beschikbaar blijft. Wij vrezen dat door een te strikte, en in onze ogen onjuiste, interpretatie en toepassing van GAPIV en de introductie van de Wpg-vergunning in Nederland, de ontwikkeling, productie en levering van vaccins in gevaar zal komen, in het bijzonder van OPV, en daarmee de gezondheid en het welzijn van miljoenen mensen over de hele wereld, met name kinderen in lage- en middeninkomenslanden. Nederland zou strenger zijn dan GAPIV en zou daarmee voor zover ons bekend ook verder gaan dan alle andere landen, ook in Europa.

Mochten de van GAPIV afwijkende Nederlandse voorschriften onveranderd geïmplementeerd worden, volgens de door VWS/IGJ voorgestane zéér korte (en irreële) tijdslijnen, dan zullen Bilthoven Biologicals en PSP niet in staat zijn om hun activiteiten zo in te richten dat tijdig een Wpg-vergunning voor OPV-productie verkregen kan worden en de activiteiten kunnen worden voortgezet. Dit terwijl Bilthoven Biologicals en PSP over alle benodigde vergunningen beschikken die volgens de huidige Europese, geharmoniseerde kaders vereist zijn voor de productie, vrijgifte en levering van vaccins. Daarmee zal de productie van dit wereldwijd essentiële vaccin vanuit Nederland stoppen, waarmee mondiale leveringen van OPV en daarmee het polio-eradicatie programma van de WHO in gevaar komen. Nederland dreigt daarmee bovendien Europese maatregelen en initiatieven voor pandemic preparedness en het voorkomen van geneesmiddelentekorten te ondermijnen.

² https://polioeradication.org/wp-content/uploads/2023/09/Key-points-about-poliovirus-containment_082023.pdf

³ <https://polioeradication.org/wp-content/uploads/2023/05/CAG6-Jan-2023-Report-EN-FINAL.pdf>

⁴ <https://url.de.m.mimecastprotect.com/s/MGuWCZ8kzNu8rRISzgx4-?domain=polioeradication.org>



Zoals hiervoor opgemerkt, ondersteunen wij de introductie van het GAPIV-actieplan van harte. Als de Nederlandse wet- en regelgeving beter zou aansluiten op de stammen en typen poliovirus waarop de WHO-positie inzake containment en GAPIV ziet, zou onze organisatie in staat zijn om de komende jaren een bijdrage te blijven leveren aan de wereldwijde polio-eradicatie dankzij onze productie van OPV.

Graag lichten wij bovenstaande verder aan u toe, waarbij wij ook relevante informatie kunnen verstrekken over welke containment-maatregelen wij reeds hebben getroffen en welke investeringen wij daarvoor hebben gemaakt en moeten maken.

Mogelijkheid tot verdere aansluiting kwalificaties NAC en GAPIV

Verder hebben wij moeten vaststellen dat in de Wpg, het concept-Bpg en de concept-Rpg niet wordt ingegaan op de taken en bevoegdheden van de NAC, en de opleiding en kwalificaties van NAC-medewerkers. Volgens de door de WHO gestelde eisen, zoals verwoord in "GAPIII-Auditor-Qualification-and-Audit-Support-Plan" (AQAS), moet een NAC aan bepaalde kwalificaties en eisen voldoen⁵. Het is hierdoor niet duidelijk op welke wijze de Nederlandse NAC zelf gaan voldoen aan de eisen die de WHO aan een NAC stelt.

Vergunningplichtige handelingen in verhouding tot GAPIV en andere internationale voorschriften, zoals de Europese geneesmiddelenwetgeving en het rechtszekerheidsbeginsel

De vergunningplicht houdt op grond van artikel 12b lid 1 Wpg jo. artikel 17b lid 1 (concept-)Bpg in dat het in Nederland straks verboden zal zijn om zonder vergunning de aangewezen typen poliovirus "te bewaren, te bewerken, te gebruiken of anderszins te verwerken". Volgens de NVT bij het concept-Bpg zou daarmee zijn aangesloten bij de door de WHO gehanteerde begrippen 'handling' en 'storing'. Zien wij het juist, dan gaat Nederland echter ook op dit punt verder dan voorzien in GAPIV.

Eerder hebben wij u er al op geattendeerd dat bepaalde handelingen met grondstoffen en vaccins reeds onder specifieke geharmoniseerde Europese regelgeving vallen. De Nederlandse vergunningplichten uit de Wpg komen bovenop alle reeds bestaande vergunningplichten en strenge veiligheidseisen die voor geneesmiddelenfabrikanten en distributeurs gelden op grond van de (Europese) geneesmiddelenwetgeving (o.a. Richtlijn 2001/83/EG en de Geneesmiddelenwet), de OECD/EU-regels inzake goede laboratoriumpraktijken (GLP), omgevingsrecht, zoals (Europese) milieuregelgeving (o.a. water, lucht, geluid, externe veiligheid) en arbeidsomstandigheden (bijv. bescherming van werknemers tegen de risico's van blootstelling aan biologische agentia).

Zoals uit het voorgaande blijkt, beperkt de wijziging van de Wpg, het Bpg en de Rpg poliovaccinfabrikanten in hun mogelijkheden om werkzame stoffen en eindproduct/vaccin te mogen vervaardigen, distribueren, in te voeren, uit te voeren en anderszins te verhandelen. Zonder vergunning op grond van de Wpg zal het deze fabrikanten immers verboden zijn om de in artikel 17a lid 1 Bpg genoemde stammen en typen te mogen bewaren, bewerken, gebruiken of anderszins te verwerken. Zo zal bijvoorbeeld OPV waarvoor een handelsvergunning ('registratie') is verleend door het College ter beoordeling van geneesmiddelen of de Europese Commissie, zonder extra Wpg-vergunning niet geproduceerd mogen worden, op voorraad worden gehouden, worden vrijgegeven, gedistribueerd, verder op de markt mogen worden gebracht en mogen worden gebruikt (etc.).

⁵ GAPIII-Auditor-Qualification-and-Audit-Support-Plan-2021-2023.pdf (polioeradication.org)



De Nederlandse regelingen inzake poliovirus moeten dus evident worden aangemerkt als maatregelen van gelijke werking als bedoeld in artikel 34 van het Verdrag betreffende de werking van de Europese Unie (VWEU). Grondstoffen en vaccins zijn immers goederen in de zin van Titel II van het VWEU, en geen diensten in de zin van artikel 57 VWEU. Het gestelde op p. 10 van de NvT in paragraaf 3 is dus onjuist.

In de Bpg ontbreekt een analyse waarom deze vergaande beperkingen van het vrij verkeer van goederen gerechtvaardigd zou zijn, en voorts geschikt en noodzakelijk zou zijn om het ingeroepen belang van containment te beschermen. Wat dat betreft is opvallend dat in de Wpg het vervoer van de vergunningplichtige handelingen uitgezonderd is, omdat op dat punt de Europese wet- en regelgeving inzake vervoer van gevaarlijke stoffen toereikend zou zijn. In de totstandkomingsgeschiedenis van de Wpg en de toelichting op het Bpg wordt niet toegelicht waarom andere Europese (product)regelgeving, zoals op het gebied van geneesmiddelen en grondstoffen voor geneesmiddelen, milieu en Arbowetgeving, etc. niet toereikend zou zijn. Anders dan in de totstandkomingsgeschiedenis van de Wpg-wijziging wordt gesuggereerd, hebben deze (Europese) bepalingen als doel het beschermen van de volksgezondheid en milieu, en dientengevolge ook als doel het minimaliseren van (milieu)risico's en containment.

Bovendien worden op grond van de huidige ruime formulering van artikel 12b Wpg en artikel 17a lid 1 Bpg niet alleen geneesmiddelenfabrikanten beperkt in hun activiteiten in verband met de productie en het in de handel brengen van vaccins, maar ook degenen die poliovaccins anderszins gebruiken, zoals groothandelaren die betrokken zijn bij de aflevering/distributie van de (geregistreerde!) vaccins, apothekers die vaccins ter hand stellen, artsen of verpleegkundigen die de vaccins toedienen, en de personen aan wie het vaccin wordt toegediend. Ook dat zijn immers vormen van 'gebruik' die binnen de reikwijdte van het ruim geformuleerde verbod vallen. Wij kunnen ons voorstellen dat dit niet de bedoeling is. Dat roept dan echter wederom de vraag op waarom het opleggen van zo'n verstrekkend verbod aan partijen zoals fabrikanten van geregistreerde vaccins en de partijen die bij de vrijgifte van geregistreerde vaccins betrokken zijn, een geschikte en noodzakelijke maatregel is om het ingeroepen belang te beschermen, en waarom niet voor minder verstrekkende maatregelen kan worden gekozen, zoals ook in andere Europese landen die uitvoering geven aan GAPIV.

Gevolgen voor regeldruk

In de NvT bij het concept-Bpg wordt ingegaan op de gevolgen voor de regeldruk. Daarbij lijkt geen rekening te worden gehouden tussen de grote verschillen in activiteiten tussen de PEF's in Nederland. Het maakt nogal verschil of sprake is van een laboratorium dan wel een productiefaciliteit voor vaccins. Het voorbeeld dat in de NvT bij het concept-Bpg wordt aangehaald van een PEF waar reeds een audit is uitgevoerd, betreft naar alle waarschijnlijkheid een laboratorium waarvan de activiteiten niet vergelijkbaar zijn met die van Bilthoven Biologicals en PSP. Op basis van onze ervaring en expertise menen wij dat de door VWS gemaakte inschatting van de regeldruk en de financiële gevolgen veel te laag is, in elk geval voor Bilthoven Biologicals.

Ook lijkt de door VWS gemaakte berekening niet juist. In de NvT wordt uitgegaan van 40 uur voorbereiding en 120 uur audit. Dit komt neer op 160 uur. Naar onze eigen ervaring kosten audit veel meer voorbereidingstijd, en veel meer inzet en uren van meerdere medewerkers van onze organisatie dan waar u nu van uitgaat. Bij een audit, die meerdere dagen in beslag nemen, zijn eveneens meerdere medewerkers van een PEF betrokken. De berekening is dus een significante onderschatting van de werkelijkheid.



Verder zullen vergunninghouders op grond van artikel 17a lid 2 en de NvT bij het concept-Bpg elke 3 jaar het proces van auditering en vergunningverlening moeten doorlopen. De vergunning zal een beperkte geldigheidsduur hebben van 3 jaar. Een audit elke 3 jaar komt echter niet overeen met WHO Containment Certification Scheme (CCS) waarin staat: "Perform periodic (*annual*) and full scope audits (every 3 years) of each CC-holding PEF".⁶ De audit zelf is ingeschat op 136 uur per 3 jaar, naar onze eigen ervaring is dat een vervolgaudit ook veel meer voorbereidingstijd kost, en de inzet van meerdere medewerkers van onze organisatie. Bij een vervolgaudit, die meerdere dagen in beslag nemen, zijn eveneens meerdere medewerkers van een PEF betrokken. Ook deze berekening is dus een significante onderschatting van de werkelijkheid.

Afsluitend

Wij onderschrijven het vitale belang van GAPIV en delen een gezamenlijke toewijding aan de volksgezondheid. Hierboven hebben wij gewezen op de verstrekkende consequenties van het concept-Bpg en de concept-Rpg indien deze ongewijzigd zouden worden doorgevoerd, niet alleen voor de betrokken faciliteiten maar voor de volksgezondheid wereldwijd. Wij hebben in deze brief een aantal punten geïdentificeerd waarop volgens ons aanpassingen van de regelingen nodig of in ieder geval wenselijk zijn. Wij willen daar graag een constructieve bijdrage aan leveren. Wij zijn als gezegd graag bereid om een en ander verder toe te lichten in een persoonlijk onderhoud.


Wij hebben in de NvT bij het concept-Bpg gelezen dat een ontwerp van het Bpg gemeld zal worden aan de Europese Commissie ter voldoening aan de notificatieverplichtingen van Richtlijn 2006/123/EG en Richtlijn (EU) 2015/1535. Wij nemen aan dat de wijziging van de Wpg en de concept-Rpg in dat kader eveneens zullen worden genotificeerd. Is dat juist? Zou u ons kunnen informeren wanneer de melding wordt gepubliceerd in de TRIS-database?

Wij zien uw reactie met belangstelling tegemoet.

Met vriendelijke groet,

Jurgen Kwik

J.L.G.M de Clercq

DocuSigned by:

1025224D8C144E9...

DocuSigned by:

EBF67DD95A89462...

CEO
Bilthoven Biologicals BV

CEO
Poonawalla Science Park BV

⁶ <https://polioeradication.org/wp-content/uploads/2018/03/ccs-milestones-key-activities-containment-poliovirus-essential-facilities-20180314-en.pdf>