

Juridische aspecten van fecestransplantatie in Nederland

Ed Kuijper, Liz Terveer, Paul le Brun, Josbert Keller, Hein Verspaget

Samenvatting

Na een gepubliceerde Nederlandse studie over de behandeling van patiënten met recidiverende *Clostridioides difficile*-infecties via een 'Feces Microbiota Transplantatie' (FMT) is in het LUMC, met behulp van een landelijke werkgroep, de Nationale Donor Feces Bank (NDFB) opgericht om deze behandeling landelijk aan te bieden. Sinds 2016 zijn er via de NDFB meer dan 175 patiënten behandeld in ongeveer 40 Nederlandse ziekenhuizen, met een succespercentage hoger dan 85 procent. Omdat de internationale en Europese wetgeving over FMT onduidelijk is en de Europese Commissie stelt dat de lidstaten zelf de regulering moeten verzorgen, heeft de NDFB in nauw overleg met de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) een veldnorm opgesteld. Dit document, "Safe Application of Fecal Microbiota Transplantation in the Netherlands", is door de medisch-wetenschappelijke vereniging van de medische microbiologie (NVMM) goedgekeurd als een leidraad. FMT wordt hierin niet beschouwd als een geneesmiddel maar als een weefseltransplantatie.

Abstract

After a published Dutch study on the treatment of patients with recurrent *Clostridioides difficile* infections with 'Fecal Microbiota Transplantation' (FMT), the Netherlands Donor Feces Bank (NDFB) was established in the LUMC, with the support of a national working group. Since 2016, more than 175 patients have been treated via the NDFB in approximately 40 Dutch hospitals with a success rate of more than 85 per cent. Because international and European legislation on FMT is unclear and the European Commission implemented that the Member States must provide for the regulation themselves, the NDFB has developed a field standard in close consultation with the Healthcare and Youth Inspectorate (IGJ). This

document, "Safe Application of Fecal Microbiota Transplantation in the Netherlands", has been approved by the scientific organisation of medical microbiology (NVMM). In this standard FMT is not implemented as a drug but as a tissue transplant.

Feces Microbiota Transplantatie als behandeling

Op basis van succesvolle gerandomiseerde klinische studies met Feces Microbiota Transplantatie (FMT) voor behandeling van patiënten met recidiverende *Clostridioides difficile*-infecties (rCDI), is deze therapie in diverse richtlijnen opgenomen als de eerstekeuzetherapie voor patiënten met rCDI die niet reageren op standaardtherapie met vancomycine of fidaxomicine.[1-3] Na een voorbehandeling met vancomycine ondergaat de patiënt een darmlavage en krijgt hij via een nasoduodenale sonde een fecesuspensie toegediend, bereid uit verse ontlasting en bewaard bij -80 °C, van een gescreende gezonde donor. Het succespercentage is hoger dan 85 procent.[4,5]

De NDFB

Naar aanleiding van de gepubliceerde studies over de behandeling van patiënten met rCDI door FMT heeft ZonMW een implementatiesubsidie toegekend om een nationale donorfecesbank op te richten. Er is gekozen om dit in het LUMC te doen, waar op de afdeling Medische

Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden, afdeling Medische Microbiologie, prof. dr. E.J. Kuijper, arts-microbioloog, NDFB; drs. E.M. Terveer, arts-microbioloog, NDFB; afdeling klinische Farmacie en Toxicologie, dr. P.P.H. le Brun, apotheker; afdeling Gastro-enterologie, dr. J.J. Keller, gastro-enteroloog, NDFB; afdeling Biobanking, prof. dr. ir. H.W. Verspaget, celbioloog, NDFB.
Correspondentieadres: e.j.kuijper@lumc.nl

Microbiologie tevens het Nationaal Referentielaboratorium voor *C. difficile* en het Centrum voor Microbiota Analyse en Therapie (CMAT) gevestigd zijn. In 2015 en 2016 is er een infrastructuur opgebouwd, in nauw overleg met de afdelingen Biobanking en de apotheek, voor het screenen van donoren, de verwerking van de verse donorontlasting tot fecessuspensies en de opslag in de Biobank.[5] In de oprichtingsperiode heeft het LUMC de juridische verantwoordelijkheid genomen, op voorwaarde dat ondersteuning wordt gegeven voor een lokale en juiste toepassing van FMT. Hiervoor werd een protocol van consultatie opgesteld door de landelijke werkgroep van de NDFB. Tevens werd met de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) overlegd om toestemming te verkrijgen voor de werkwijze van de NDFB als fecesbank. De IGJ heeft dit besproken in de Adviesgroep Statusbepaling, waarin experts van de IGJ, de Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit (NVWA), het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG), de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek (CCMO) en het RIVM overleggen over de wettelijke status van medische producten waarvan die status niet op voorhand duidelijk is. De commissie besloot dat FMT niet voldoet aan de definitie van een geneesmiddel zoals verwoord in Artikel 1 van de geneesmiddelenwet, omdat het precieze werkingsmechanisme niet bekend is. De inspectie hecht echter veel belang aan een zorgvuldige en veilige toepassing van donorfeces in de betreffende therapieën en het product dient ook te voldoen aan de eisen van kwaliteit en veiligheid, zoals die gesteld worden aan transplantatieproducten of geneesmiddelen. De inspectie adviseerde dat het zorgveld waarbinnen de therapie met donorfecessuspensies wordt toegepast, zelf normen opstelt die de kwaliteit en veilige toepassing van deze therapie in Nederland waarborgen. Samen met andere centra waar FMT wordt toegepast voor wetenschappelijk onderzoek, heeft de werkgroep van de NDFB vervolgens een leidraad opgesteld waarin procedures, voorschriften en eisen voor de kwaliteit en de bereiding van het donorfecesproduct beschreven zijn en waarin richting gegeven wordt aan een gestandaardiseerde en veilige toepassing van de therapie. De aanbevelingen in deze veldnorm ("Safe Application of Fecal Microbiota Transplantation in the Netherlands") zijn ook gespiegeld aan een recent internationaal consensusrapport waaraan de NDFB heeft

meegewerkt.[6] Deze veldnorm is via info@ndfb.nl verkrijgbaar en is in mei 2020 door de medisch-wetenschappelijke vereniging van de medische microbiologie goedgekeurd. Daarnaast heeft de NDFB het initiatief genomen om een standaard op te stellen voor donorfecesbanken in Europa.

Hoe is de regulering van FMT in andere landen?

Het is belangrijk dat het proces van stool banking (procedureomschrijving van donorscreening, bereidingswijze, opslag en transport van het eindproduct) duidelijk gereguleerd wordt. Op dit moment zijn er grote verschillen tussen de diverse landen wat betreft de classificatie van het product, de wijze van regulering, de rol van de autoriteiten en de vergoeding voor FMT. In de Verenigde Staten is de regulering sterk beïnvloed door commerciële belangen. Sinds juli 2016 heeft de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) FMT gereguleerd als een nieuw onderzoeksgeneesmiddel.[7] De FDA heeft tevens toegestaan dat FMT zonder IND (Investigational New Drug)-aanvraag toegediend kan worden aan patiënten met rCDI die niet reageren op de standaardtherapie. Voor indicaties anders dan rCDI moet wel een zogenaamde IND-aanvraag ingediend worden. Dit belemmert klinische en wetenschappelijke toepassingen van FMT. In Europa heeft de Europese Commissie het standpunt ingenomen dat ontlasting een weefsel is. De procedure van FMT komt het beste overeen met het EU Tissue and Cell Directive (2004/23/EC) maar de uitvoering moet op nationaal niveau worden gereguleerd.[8] Lidstaten mogen zelf besluiten om specifieke regelgevingskaders te creëren of om bestaande regelgevingskaders toe te passen, zoals de nationale wetgeving voor weefsel- en celtransplantatie. Hoewel dit moeilijk voorstelbaar is, wordt FMT op dit moment in een aantal landen (onder meer Frankrijk, Duitsland, het Verenigd Koninkrijk) in Europa als een geneesmiddel beschouwd. In Italië is FMT expliciet als transplantatieproduct gekenmerkt. Veel landen hebben echter nog geen standpunt ingenomen.

Wat is de controverse?

De controverse over de regelgeving draait om de vraag of ontlasting van niet-menselijke oorsprong is (een geneesmiddel) of van menselijke oorsprong kan worden beschouwd (Substance of Human Origin, SoHO) en daarom als een weefsel wordt gezien. Het European Union Tissue and Cells Directives committee (EUTCD-comité) erkent dat ontlasting voldoet aan de criteria om een weefsel te zijn, maar omdat de werkzame stoffen in ontlasting, dat wil zeggen micro-organismen en hun producten, van niet-menselijke oorsprong zijn, voldoet de ontlasting niet aan de criteria van de EUTCD. Hier valt wel wat op aan merken omdat de menselijke microbiota is geëvolueerd, zeer specifiek is voor het individu en kan worden gezien als een integraal onderdeel van het menselijk lichaam. Naast micro-organismen zijn er in de ontlasting eukaryotische gastheercellen, immunoglobulinen en metaboliëten aanwezig. Het is onbekend of en hoe deze 'menselijke' bestanddelen bijdragen aan de klinische effecten van FMT, maar ze worden ook overgedragen tijdens een FMT.[9] Als FMT-suspensies (of in de toekomst capsules) als medicijn worden geregistreerd, zal dit moeten voldaan aan de strikte eisen van de geneesmiddelenwetgeving en dient het product een reproduceerbaar en consistent product te zijn. Hieraan kunnen donorfeces microbiotasuspensies natuurlijk niet voldoen. De veiligheid van FMT is sterk afhankelijk van de selectie en screening van de donor. Er is ook geen standaardisatie van het product zoals die er bijvoorbeeld wel is voor van plasma afgeleide producten. Geneesmiddelen moeten worden bereid onder Good Manufacturing Practice (systeem dat ervoor zorgt dat het geneesmiddel consistent wordt geproduceerd met eenzelfde kwaliteit) en vereisen een registratie waarvoor klinisch onderzoek nodig is die het effect aantonen. Een aanpassing van de wetgeving die het classificeren van FMT-producten als weefsel mogelijk maakt, zou resulteren in een regulering die wel een variabel product toelaat, wat past bij het donatie- en productieproces. FMT zou dan ook moeten vallen onder de biovigilantie.

FMT als weefseltransplantatie

Er is in principe Europese consensus dat FMT het best kan worden gereguleerd als weefseltransplantatie.[5,6,9,10] Een standaardisatie van verwerking van feces tot een goed gedefinieerde stof maakt het eindproduct ideaal voor de geneesmiddelenwetgeving. Regelgeving door bevoegde autoriteiten moet vooral zorgen voor een hoge mate van veiligheid. Tegelijkertijd is flexibiliteit vereist om de toegang van de patiënt tot effectieve behandelingen, voortdurende innovatie en het onderzoek van nieuwe ideeën te waarborgen. In de huidige fase, waarin we veronderstellen dat de combinatie van verschillende componenten zorgt voor het hoge succespercentage van de behandeling tegen rCDI, is er een dringende behoefte om de procedure onder de weefsel- en cellenwetgeving te reguleren. Mochten er effectieve behandelingen beschikbaar zijn of komen op basis van goed gedefinieerde en gecontroleerde preparaten van bacteriën, bacteriofagen, bacteriële metaboliëten of andere componenten van (donor)feces, dan moeten dergelijke behandelingen worden gereguleerd volgens de geneesmiddelenwetgeving.

Toekomst en de rol van organisaties met en zonder winstoogmerk

In november 2019 is er een belangrijke hoorzitting geweest van de FDA over de regulering van FMT. Ondertussen hebben industrieën zich verenigd in het Europese Pharmabiotic Research Institute en het Amerikaanse Microbiome Therapeutic Innovation Group (MTIG) met als doelen: verbeterde markttoegang voor hun commerciële producten, vereenvoudigde wettelijke regulering en het bevorderen en stimuleren van investeringen en ontwikkelingen. Er zijn inmiddels al een aantal commerciële initiatieven zoals MaaT PHARMA in Lyon, Frankrijk (<https://www.maatpharma.com/>), EnteroBiotix (<https://enterobiotix.com/>) in Aberdeen, UK; Tymount clinic in de Bahama's, Slowakije, Engeland en Canada (<https://taymount.com/>) die met GMP-faciliteiten proberen te voldoen aan de richtlijnen voor FMT als een geneesmiddel.

Recent is er weer een commercieel initiatief bijgekomen om het IMM-ETG op te richten (A New European Initiative for Intestinal Microbiome Medicinal Products) met een aantal commerciële bedrijven zoals Caelus Health, EnteroBiotix, Ferring Pharmaceuticals, en MaaT Pharma die op

Europees niveau aanbevelingen opstellen, helaas zonder samenwerking met academische organisaties zonder winstootmerk

Conclusies en perspectief van de NDFB

De NDFB is inmiddels gegroeid tot een organisatie waarin FMT-specialisten een team aansturen van analisten, een FMT-coördinator en diverse medisch-specialisten die adviseren over de behandeling van patiënten met rCDI. De NDFB geeft niet alleen FMT uit voor de routinebehandeling van patiënten met rCDI, maar faciliteert ook wetenschappelijk onderzoek, zoals FMT voor de behandeling van patiënten met chronische darmontstekingen, niet-alcoholische leververvetting, ziekte van Parkinson, multiple sclerose en voor de eradicaie van antibioticumresistente darmbacteriën. De NDFB beschikt nu over een locatie waar fecussuspensies voor zover mogelijk volgens GMP-voorwaarden kunnen worden geproduceerd, en onderhoudt nauwe contacten met andere Europese fecesbanken om te anticiperen op nieuwe ontwikkelingen. De recente pandemie van COVID-19 heeft deze samenwerking doen intensiveren door gezamenlijk donorscreeningsprotocollen te herzien en de procedure voor de FMT's aan te passen aan de nieuwe situatie. [11] Er is eenduidige regelgeving nodig over de classificatie voor FMT in Europa. Voorlopig staat het ontbreken hiervan een verdere ontwikkeling en toepassing van FMT in Nederland echter niet in de weg. Uiteindelijk zal FMT wellicht worden vervangen door meer gestandaardiseerde alternatieven (consortia van bacteriën) en dan zal een dergelijke microbiotatherapie gewoon onder de geneesmiddelen wet gaan vallen.

Referenties

1. Van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*. 2013;368:407-15.
2. Ooijevaar RE, Terveer EM, Verspaget HW, Kuijper EJ, Keller JJ. Clinical application and potential of fecal microbiota transplantation. *Annu Rev Med*. 2019;70:335-51.
3. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect*. 2014; 20 (suppl 2):1-26.
4. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* Infection in adults and children: 2017 update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis*. 2018;66:e1-48.
5. Terveer EM, van Beurden YH, Goorhuis A, et al. How to: establish and run a stool bank. *Clin Microbiol Infect*. 2017;23:924-30.
6. Cammarota G, Ianiro G, Kelly CR, et al. International consensus conference on stool banking for faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut*. 2019 Sep 28. pii: gutjnl-2019-319548.
7. US Food and Drug Administration. Enforcement policy regarding investigational new drug requirements for use of fecal microbiota for transplantation to treat *Clostridium difficile* infection not responsive to standard therapies; draft guidance for industry. 2016 [cited 2019 March 24]. Available from: <https://www.federalregister.gov/documents/2016/03/01/2016-04372/enforcement-policy-regarding-investigational-new-drugrequirements-for-use-of-fecal-microbiota-for>.
8. European Union. Evaluation of the Union legislation on blood, tissues and cells (SWD(2019) 10-10-2019). Downloadable from: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/blood_tissues_organs/docs/swd_2019_376_en.pdf
9. Baktash A, Terveer EM, Zwitter RD, et al. Mechanistic Insights in the Success of Fecal Microbiota Transplants for the Treatment of *Clostridium difficile* Infections. *Front Microbiol*. 2018;9:1242.
10. Hoffmann D, Palumbo F, Ravel J, et al. Improving regulation of microbiota transplants. *Science*. 2017;358:1390-1.
11. Ianiro G, Mullish B, Kelly C, et al. Reorganisation of faecal microbiota transplant services during the COVID-19 pandemic. *Gut*. 2020;69:1555-63.