

Verplichte milieuvergunning vertraagt offlabelgebruik ggo-medicijnen

In spagaat tussen patiënt en milieu

dr. Erik Schagen,
coördinator subcommissie
Medisch Veterinair, Commissie
Genetische Modificatie
(COGEM), Bilthoven

prof. dr. Geke Hospers,
internist-oncoloog, Universitair
Medisch Centrum Groningen,
afdeling Medische Oncologie,
en lid COGEM

Correspondentieadres:
erik.schagen@cogem.net;
c.c.: redactie@medischcontact.nl

Geen belangenverstrengeling
gemeld.

beeld: Getty Images

Er is strenge milieuwetgeving over geneesmiddelen die gebaseerd zijn op genetisch gemodificeerde organismen. Voor offlabelgebruik van een toegelaten middel is een aparte milieuvergunning vereist. Dat vertraagt enorm, ten koste van de patiënt.

Na positief advies van het wetenschappelijk comité voor geneesmiddelen voor humaan gebruik (CHMP) van de Europese registratieautoriteit EMA is het humane gentherapeuticum Glybera onlangs door de Europese Commissie toegelaten tot de Europese markt. Glybera is een geneesmiddel dat gebaseerd is op een genetisch gemodificeerd organisme (ggo-geneesmiddel) en is ontwikkeld voor de behandeling van patiënten met een lipoproteïne lipase (LPL)-deficiëntie. Deze patiënten hebben een verhoogd vetgehalte in het bloed en een grote kans op pancreatitis en atherosclerose. Glybera bestaat uit een defect adeno-associerend virus waarin een gen is geplaatst dat codeert voor het enzym LPL. Na toediening van Glybera kan de patiënt weer

functioneel LPL produceren, waardoor het vetgehalte in het bloed daalt.

Naast Glybera zijn de afgelopen jaren aanvragen ingediend voor markttoelating van de humane

gentherapeutica Cerepro en Advexin. Het lijkt dan ook een kwestie van tijd dat de Nederlandse artsen de beschikking krijgen over verschillende ggo-geneesmiddelen.

In China zijn al enige jaren twee gentherapeutica, Gendicine en Oncorine, geregistreerd voor de behandeling van hoofd-halstumoren.^{1 2} Naast het geregistreerde gebruik worden deze ggo-geneesmiddelen ook uitgebreid offlabel

voorgeschreven voor de behandeling van andere tumoren.^{3 4} In Europa wordt het offlabelgebruik van reguliere geneesmiddelen algemeen geaccepteerd en toegepast.⁵⁻⁷ Het ligt derhalve in de lijn der verwachting dat ook in Europa offlabelgebruik van ggo-geneesmiddelen zal plaatsvinden.

Milieurisico's

Net als bij de beoordeling van de reguliere medicijnen voor toelating tot de Europese markt is de EMA ook verantwoordelijk voor de beoordeling van de marktregistratie van ggo-geneesmiddelen. Naast werkzaamheid en veiligheid voor de patiënt speelt bij de beoordeling van ggo-geneesmiddelen de veiligheid voor het milieu een belangrijke rol. Binnen de EMA-procedure voor de milieurisicobeoordeling wordt de marktaanvraag voor een ggo-geneesmiddel binnen de kaders van de opgegeven toepassing beoordeeld.⁸ Het mogelijke offlabelgebruik en de eventueel daarmee samenhangende milieurisico's worden dus niet bij de beoordeling betrokken.

In de Europese wetgeving zijn geen richtlijnen gegeven voor offlabelgebruik van ggo-geneesmiddelen en daarmee valt het onder de milieuwetgeving van de betreffende lidstaat.⁹⁻¹¹ Binnen de Nederlandse milieuwetgeving wordt het offlabelgebruik van een geregistreerd ggo-geneesmiddel op eenzelfde wijze behandeld als een klinische studie met een nieuw, niet-geregistreerd ggo-geneesmiddel, waarvoor een vergunning voor introductie

**Offlabelgebruik wordt
behandeld als een klinische
studie met een nieuw middel**



Het is een taak van de ministeries van Infrastructuur en Milieu en VWS om te komen tot een aanpak van het offlabelgebruik van ggo-geneesmiddelen.

in het milieu noodzakelijk is. Dit betekent dat de regelgeving voor het offlabelgebruik van ggo-geneesmiddelen verdergaat dan de Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst (WGBO) en de nieuwe Geneesmiddelenwet die van toepassing zijn op het offlabelgebruik van reguliere geneesmiddelen.¹²⁻¹⁴

Bij de aanvraag van een vergunning 'introductie in het milieu', moet een uitgebreid dossier overlegd worden met gedetailleerde informatie over het ggo en een uitvoerige beschrijving van de mogelijke milieurisico's. Dit laatste omvat onder andere een inschatting van de kans op en impact van de infectie van derden en het ontstaan van nieuwe ggo's door interactie van het ggo-geneesmiddel met van nature voorkomende micro-organismen. Na de indiening van de vergunningaanvraag worden de milieurisico's beoordeeld en zo nodig worden risicomanagementmaatregelen voorgeschreven. De tijdsduur van de procedure voor de beoordeling van de aanvraag is minimaal

vijf maanden, op voorwaarde dat er geen aanvullende informatie nodig is en er geen bezwaar wordt aangetekend tegen de vergunning.¹⁵

Zorgvuldig

De huidige procedure voor een vergunning 'introductie in het milieu' dient niet de belangen van de patiënt. Het offlabelgebruik van een geneesmiddel biedt mogelijk uitzicht op een effectieve behandeling, maar als de vereiste milieuvergunning ontbreekt en niet binnen een voor de patiënt haalbare termijn wordt verleend, kan de patiënt niet van deze mogelijkheid gebruikmaken.

Aan de andere kant wegen de belangen van mens en milieu in de huidige regelgeving zwaarder dan die van een beperkte groep patiënten. Vanuit dit perspectief is het essentieel de milieurisico's van het beoogde offlabelgebruik op een zorgvuldige manier in kaart te brengen en te beoordelen. Alleen op

SAMENVATTING

- Het offlabelgebruik van humane geneesmiddelen gebaseerd op een genetisch gemodificeerd organisme vereist in Nederland een specifieke milieuvergunning.
- Dit vraagt aanzienlijk meer tijd en inspanning dan het offlabel toepassen van een regulier geneesmiddel.
- Een breed gedragen aanpak van dit probleem moet voorkomen dat het belang van de patiënt in het geding komt.

deze wijze kunnen de milieurisico's tot een aanvaardbaar niveau worden beperkt.

Veiligheid

Om het offlabelgebruik van ggo-geneesmiddelen op een voor patiënt, registratiehouder, mens en milieu acceptabele manier mogelijk te maken, heeft de Commissie Genetische Modificatie (COGEM) een aantal suggesties gedaan.¹⁶

Een van de mogelijkheden is het uitbreiden van de milieurisicobeoordeling tot buiten de toepassingsgrenzen. Door de milieurisicobeoordeling ook voor een beperkte, maar voor de hand liggende groep van offlabeltoepassingen uit te voeren, kan bij de beoordeling van de marktaanvraag reeds aangegeven worden dat bepaalde offlabeltoepassingen een vergelijkbaar milieurisico hebben als de te registreren toepassing en andere offlabeltoepassingen wellicht grotere milieurisico's in zich dragen. Vanuit de veiligheid voor mens en milieu bezien, is er voor de eerste categorie van offlabeltoepassingen geen belemmering om binnen afzienbare tijd een vergunning 'introductie in het milieu' af te geven. Juridisch behoort een versnelde procedure op dit moment echter niet tot de mogelijkheden en lijken aanpassingen op het niveau van de (inter)nationale (milieu)wetgeving noodzakelijk. Een andere mogelijkheid is centrale registratie van het offlabelgebruik van ggo-geneesmiddelen. Centrale registratie biedt de medische beroepsgroep inzicht in eerder offlabelgebruik van ggo-geneesmiddelen. Indien het voorgenoemde offlabelgebruik al ergens in een Nederlands ziekenhuis is toegepast, zou de behande-

ling van een patiënt onder de milieuvergunning van het betreffende ziekenhuis kunnen plaatsvinden.

Daarnaast is het in een dergelijke situatie ook mogelijk een zogenaamde kopievergunning voor dit offlabelgebruik aan te vragen. Voor de aanvraag van een kopievergunning kunnen de gegevens en de milieurisicobeoordeling van de oorspronkelijke vergunning overgenomen worden. Hierdoor wordt de (tijds)investering voor het completeren van een dergelijke vergunningaanvraag geminimaliseerd. De daaropvolgende vergunningverleningsprocedure duurt voor een kopievergunning echter net als voor een nieuwe vergunningaanvraag minimaal vijf maanden.

Oplossing

Bovengenoemde mogelijkheden kunnen bijdragen aan een uiteindelijke oplossing, maar er is nader onderzoek nodig om alle opties in kaart te brengen en de gevolgen hiervan te overzien.¹⁶ Hiermee kan die combinatie van oplossingen geselecteerd worden die op de beste wijze tegemoetkomt aan de verschillende belangen. Gezien het brede karakter van de beschreven problematiek lijkt het een gezamenlijke taak van de ministeries van Infrastructuur en Milieu en VWS om in nauw overleg met belanghebbenden tot een breed gedragen aanpak van het offlabelgebruik van ggo-geneesmiddelen te komen. Om de medisch beroepsgroep een spagaat tussen patiëntbelang en milieubelang te besparen, is hierbij enige haast geboden nu de Europese Commissie het eerste humane ggo-geneesmiddel heeft toegelaten tot de Europese markt. **mc**



De voetnoten vindt u onderaan dit artikel op www.medischcontact.nl/artikelen.

praktijkperikel

Soixante-neuf

Een röntgenfoto van het rechteronderbeen wordt gemaakt van een patiënt die ongelukkig ten val is gekomen bij het instappen van een bootje. Het verslag van de radioloog luidt als volgt:

Normale kalkhoudendheid en botstructuur. Fractuur van de mediale malleolus met enige dislocatie. Tevens fractuur van het fibulakopje met minimale dislocatie. Wekdelenzwelling ter plaatse van de mediale malleolus.

Conclusie:

Beeld passend bij soixante-neuf fractuur rechteronderbeen. Met vriendelijke groet, dr. X, radioloog

Afgaande op het verslag moet óf de uroloog in consult, óf de spraakherkenningssoftware bijgesteld worden, óf maakte de radioloog een kleine faux pas, waar tijdens ons rapport in ieder geval hard om werd gelachen.