

Aan de minister van
Volkshuisvesting, Ruimtelijke
Ordening en Milieubeheer
Mevrouw dr. J.M. Cramer
POSTBUS 30945
2500 GX Den Haag

DATUM 17 december 2009
KENMERK CGM/091214-01
ONDERWERP Signalering: off label gebruik van ggo-geneesmiddelen

Geachte mevrouw Cramer,

Hierbij bied ik u de signalering "Off-label gebruik van ggo-geneesmiddelen: zegen of zorg?" aan.

Samenvatting

Binnen afzienbare tijd zal het eerste geneesmiddel dat gebaseerd is op een genetisch gemodificeerd organisme (ggo-geneesmiddel) toegelaten worden tot de Europese markt en zijn intrede doen in de Nederlandse gezondheidszorg.

Het toepassingsgebied van een geneesmiddel wordt bij een markttoelating nauwkeurig gedefinieerd en geregistreerd. In de praktijk wordt een geneesmiddel echter ook regelmatig buiten het geregistreerde toepassingsgebied, zogenaamd 'off-label', gebruikt. De afweging of een geneesmiddel off-label wordt voorgeschreven, wordt voornamelijk gebaseerd op medische argumenten. Echter bij het off-label gebruik van ggo-geneesmiddelen dient ook het mogelijke milieurisico te worden meegewogen. Het off-label gebruik van ggo-geneesmiddelen valt onder de nationale milieuwetgeving, waarbij een vergunning voor een introductie in het milieu vereist is.

In deze signalering wijst de COGEM op het feit dat de procedure voor het verkrijgen van een milieuvergunning voor off-label gebruik van ggo-geneesmiddelen niet aansluit bij de geneeskundige belangen. Bovendien is de nationale milieuwetgeving die geldt voor het off-label gebruik van ggo-geneesmiddelen onvoldoende bekend onder de medisch specialisten en valt het off-label gebruik eenvoudig te maskeren door een gebrek aan transparantie. Het is hierdoor niet ondenkbaar dat bij het off-label gebruik van ggo-geneesmiddelen de aanvraag van een milieuvergunning achterwege blijft en het algemene milieubelang ondergeschikt wordt aan het individuele patiëntenbelang.

Daarnaast kunnen de verschillen in nationale milieuwetgeving van lidstaten van de Europese Unie er toe leiden dat patiënten zich in andere lidstaten dan hun eigen land met ggo-geneesmiddelen laten behandelen. Na terugkeer kan de patiënt het ggo in het milieu uitscheiden en kan Nederland onzichtbaar voor controlerende instanties alsnog worden blootgesteld aan de eventuele milieurisico's van de betreffende ggo-geneesmiddelen.

De COGEM signaleert dat onderzoek nodig is of en hoe het off-label gebruik van ggo-geneesmiddelen beter aangepakt kan worden, om de mogelijke nadelige consequenties voor mens en milieu van het off-label gebruik te kunnen ondervangen, voordat humane ggo-geneesmiddelen hun weg vinden naar de nationale markt.

Deze signalering is opgesteld in het kader van de taak van de COGEM u te informeren over maatschappelijke aspecten verbonden aan genetische modificatie. De volledige signalering treft u aan in de bijlage.

Hoogachtend,

A handwritten signature in black ink, consisting of a large loop followed by a horizontal stroke and a small dash.

Prof. dr. ir. Bastiaan C.J. Zoeteman
Voorzitter COGEM

c.c. Dr. A. Klink, minister VWS
Dr. D.W.G. Jung

Deze signalering is mede tot stand gekomen door inbreng van Prof. dr. W.R. Gerritsen (Cancer Center Amsterdam, VUmc te Amsterdam), Dr. D. de Kaste (Centrum voor Kwaliteit van Chemisch-Farmaceutische producten, RIVM te Bilthoven), Dr. H. Ovelgönne (College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, RIVM te Bilthoven), Prof. dr. A. Vulto (Ziekenhuisapotheek, ErasmusMC te Rotterdam)

Off-label gebruik van ggo-geneesmiddelen: zegen of zorg?

COGEM signalering CGM/091214-01

Inleiding

Binnen afzienbare tijd zal het eerste humane geneesmiddel dat geheel of gedeeltelijk bestaat uit een genetisch gemodificeerd organisme (ggo-geneesmiddel) op de Europese markt worden toegelaten. Bij een markttoelating is het toepassingsgebied, waaronder de indicatie, dosis en patiëntengroep van ieder geneesmiddel nauwkeurig gedefinieerd en vastgelegd bij registratie. In de praktijk komt het echter regelmatig voor dat een geneesmiddel ook buiten het geregistreerde toepassingsgebied, zogenaamd ‘off-label’, wordt gebruikt. In deze signalering wil de COGEM wijzen op de mogelijkheid dat ggo-geneesmiddelen off-label gebruikt kunnen worden en welke consequenties daarbij de aandacht vragen. Het off-label gebruik is belangrijk om patiënten een optimale behandeling te kunnen bieden, maar staat in het geval van ggo-geneesmiddelen mogelijk op gespannen voet met de milieuwetgeving.

Reguliere geneesmiddelen

Voordat nieuwe medicijnen tot de Europese markt kunnen worden toegelaten, worden ze onderworpen aan een uitgebreide beoordeling door de ‘European Medicines Agency’ (EMA). In deze beoordeling staan de farmaceutische kwaliteit, de werkzaamheid en de veiligheid van het geneesmiddel centraal. De beoogde indicatie, dosering, formulering en patiëntengroep vormen belangrijke elementen bij deze beoordeling en worden bij een eventuele registratie vastgelegd in de zogenaamde samenvatting van de productkenmerken. In de dagelijkse geneeskundige praktijk is het echter niet ongebruikelijk dat een geneesmiddel ook wordt voorgeschreven voor andere aandoeningen, in andere doseringen of formuleringen en aan andere patiëntengroepen, dan waarvoor het geneesmiddel is geregistreerd.

Veelal worden medicijnen op basis van economische of juridische argumenten niet geregistreerd voor het gebruik in bepaalde patiëntengroepen zoals ouderen of kinderen. De toepassing bij deze patiëntengroepen is daarom dikwijls off-label. In de kinderoncologie wordt het off-label gebruik van geneesmiddelen zelfs geschat op 50%.^{1,2} Het off-label gebruik kan derhalve een substantieel deel uitmaken van het totale gebruik van een geneesmiddel. Hierbij dient opgemerkt te worden dat als het off-label voorschrijven niet zou zijn toegestaan, dit zou betekenen dat de arts de patiënt een beschikbare behandeling moet onthouden. Voor ‘bijzondere’ patiënten, zoals zwangeren, kinderen, ouderen en patiënten met zeldzame, commercieel niet interessante aandoeningen zou dit betekenen dat er soms helemaal geen medicijnen beschikbaar zijn. Om iedereen de best mogelijke gezondheidszorg te kunnen bieden, is het off-label gebruik van geneesmiddelen dus essentieel.

De mate waarin de verschillende geregistreerde medicijnen off-label voorgeschreven worden, is niet exact bekend, aangezien het niet verplicht is dit te melden. De instanties als de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) of het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) hebben nauwelijks zicht op de mate waarin medicijnen in Nederland buiten de geregistreerde toepassing worden voorgeschreven.

Voor het off-label voorschrijven van geneesmiddelen dient de arts zich te houden aan de Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst (WGBO).³ Deze overeenkomst verplicht de arts te handelen in overeenstemming met de professionele standaard, de patiënt vooraf goed te informeren over het off-label gebruik en van de patiënt toestemming te hebben voor de behandeling. Indien de patiënt daarom vraagt, moet deze toestemming schriftelijk vastgelegd worden.

Daarnaast is ook in de nieuwe Geneesmiddelenwet een artikel opgenomen over het off-label gebruik van geneesmiddelen.⁴ Hierin wordt gesteld dat het buiten de door het CBG geregistreerde indicaties voorschrijven van geneesmiddelen alleen geoorloofd is wanneer daarover binnen de beroepsgroep protocollen of standaarden zijn ontwikkeld. Als de protocollen en standaarden nog in ontwikkeling zijn, is overleg tussen de behandelend arts en apotheker noodzakelijk.

Het Nederlandse Huisartsengenootschap (NHG) en het Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg (CBO) hebben inmiddels verschillende specifieke protocollen opgesteld voor het off-label gebruik van medicijnen. Daarnaast zijn ook in het algemeen aanbevelingen gedaan.^{5,6} Belangrijke criteria voor het off-label gebruik zijn een gedegen wetenschappelijke onderbouwing en het ontbreken van een goed geregistreerd alternatief. In de praktijk is het off-label voorschrijven gebaseerd op de professionele verantwoordelijkheid en de wettelijke verplichting van de arts om de patiënt een optimale behandeling te geven.

Deze professionele verantwoordelijkheid voor en de wettelijke verplichting tot een optimale behandeling van de patiënt is niet afhankelijk van het type geneesmiddel. Het ligt dan ook in de lijn der verwachting dat ggo-geneesmiddelen niet alleen volgens de geregistreerde specificaties maar ook off-label voorgeschreven zullen worden.

Markttoelating van een ggo-geneesmiddel

Net als bij de beoordeling van de reguliere medicijnen voor toelating tot de Europese markt is de EMEA ook verantwoordelijk voor de beoordeling van de marktregistratie van geneesmiddelen die geheel of gedeeltelijk op ggo's zijn gebaseerd. Naast de werkzaamheid en veiligheid voor de mens speelt bij de beoordeling van ggo-geneesmiddelen ook de veiligheid voor het milieu een belangrijke rol. Om de milieuveiligheid te kunnen waarborgen worden de risico's van een eventuele verspreiding naar, of infectie van, derden in kaart gebracht door middel van een uitgebreide milieurisicobeoordeling. In deze milieurisicobeoordeling worden binnen de grenzen van de marktaanvraag alle mogelijke nadelige effecten van het ggo benoemd, wordt de ernst van deze gevolgen ingeschat en de kans dat ze daadwerkelijk optreden bepaald. De aard van het nadelige effect en de kans dat het optreedt, leveren samen het risico van het betreffende effect.

Gezien de mogelijke milieurisico's van ggo-geneesmiddelen zijn er binnen Europa specifieke richtlijnen opgesteld voor de markttoelating van dit type geneesmiddelen.^{7,8}

De milieuriscobeoordeling wordt op verzoek van de EMEA uitgevoerd door het bevoegd gezag van twee verschillende lidstaten. Deze lidstaten stellen een beoordelingsrapport op waarna er een inspraakronde volgt voor de bevoegde instanties van de overige lidstaten. Als bevoegd gezag van Nederland vraagt het ministerie van VROM aan de COGEM haar over de milieurisico's van deze marktaanvragen te adviseren. De bezwaren van alle bevoegde instanties tezamen worden ter reactie aan de registratieaanvrager voorgelegd alvorens de EMEA haar advies over betreffende marktregistratie aan de Europese Commissie uitbrengt.⁹

Op dit moment zijn er nog geen humane ggo-geneesmiddelen tot de Europese markt toegelaten. Wel is er inmiddels één veterinair ggo-vaccin, ProteqFlu tot de Europese markt toegelaten en doorloopt een ander veterinair ggo-vaccin, Hiprabovis IBR Marker Live, de procedure voor marktregistratie. Onlangs zijn er ook aanvragen ingediend voor marktregistratie van de genterapeutica Cerepro, Advexin en Contusogene ladenovec. Het lijkt daarmee een kwestie van tijd voordat het eerste humane ggo-geneesmiddel zijn intrede doet op de Europese markt.

In China zijn al enige jaren twee genterapeutica geregistreerd voor het gebruik in hoofd-, halstumoren.^{10,11} Naast dit geregistreerde gebruik worden deze ggo-geneesmiddelen ook uitgebreid off-label voorgeschreven voor de behandeling van andere tumoren.¹²

Daar off-label gebruik van reguliere geneesmiddelen algemeen wordt geaccepteerd en toegepast en omdat ggo-geneesmiddelen in China veelvuldig off-label worden toegepast, acht de COGEM de kans groot dat ook in Europa off-label gebruik van ggo-geneesmiddelen zal gaan plaatsvinden, zodra deze geneesmiddelen worden toegelaten tot de Europese markt.

Over het mogelijke off-label gebruik van ggo-geneesmiddelen wordt in de Europese richtlijnen niets vermeld. In de door de EMEA gehanteerde procedure voor de milieuriscobeoordeling wordt de marktaanvraag voor een ggo-geneesmiddel beoordeeld binnen de kaders van de door de aanvrager opgegeven toepassing.⁸ Het mogelijke off-label gebruik wordt niet bij de beoordeling van een marktaanvraag betrokken. Voor de beoordeling van andere (off-label) toepassingen is aanvullende informatie nodig, die door de aanvrager aangeleverd en bekostigd moet worden, terwijl deze die toepassingen feitelijk niet beoogd. Dit zou de toelatingsdrempel aanzienlijk kunnen verhogen.

De enige richtlijn die de EMEA heeft opgesteld in het kader van het off-label gebruik betreft het off-label gebruik van reguliere geneesmiddelen in kinderen.¹³ Deze richtlijn is gericht op de controle van het medicijngebruik in deze patiëntengroep. Op basis van artikel 8.3 van richtlijn 2001/83/EC merkt de EMEA in deze richtlijn op dat de registratiehouder het off-label gebruik van medicijnen in kinderen zou moeten monitoren, aangezien hij verplicht is de informatie in de samenvatting van productkenmerken up-to-date te houden. De EMEA heeft echter geen specifieke richtlijnen opgesteld voor het off-label gebruik van ggo-geneesmiddelen en de mogelijke milieurisico's die daarmee samenhangen.

Om de mogelijke risico's voor mens en milieu van het off-label gebruik van ggo-geneesmiddelen in kaart te brengen, zou tijdens de beoordeling van de marktaanvraag in de milieurisicoanalyse al met het off-label gebruik rekening gehouden kunnen worden. In de milieurisicoanalyse is het gebruikelijk uit te gaan van een zogenaamde 'worst case' scenario.

De COGEM is van mening dat een 'worst case' scenario een goede manier is om de mogelijke milieurisico's binnen de kaders van een marktaanvraag in te schatten. Voor het off-label gebruik van een geregistreerd ggo-geneesmiddel is de 'worst case' echter veelal niet vast te stellen, omdat dergelijk gebruik veel variabelen kent.

Belangrijke elementen in de milieuriscobeoordeling zijn -naast de aard van het ggo- onder andere de wijze van toediening en het doelwitweefsel, en in relatie daarmee de dosis van het ggo-geneesmiddel dat in het milieu terecht kan komen. Bij het off-label gebruik kunnen deze aspecten erg variëren en derhalve moeilijk als vaststaand gegeven in een 'worst case' beoordeling worden opgenomen. De COGEM voegt daaraan toe dat in het geval van conditioneel replicerende virus vectoren die worden ontwikkeld voor de behandeling van kanker, deze problematiek nog complexer wordt.

Bovendien is het off-label gebruik niet beperkt tot een humane toepassing, aangezien veterinaire toepassingen niet expliciet worden uitgesloten. Dieren kunnen gekoloniseerd of geïnfecteerd zijn met andere pathogenen dan mensen, waardoor het aantal micro-organismen waarmee het ggo zou kunnen interacteren drastisch toeneemt.

Aangezien het aantal variabelen vrijwel oneindig is, is het nauwelijks mogelijk om ieder risico te voorzien en op waarde te schatten. Zelfs de meest uitgebreide milieurisicoanalyse zal niet alle variabelen in overweging kunnen nemen, en ieder mogelijk milieurisico kunnen beoordelen

Nationale milieuwetgeving heeft nauwelijks grip op het off-label gebruik

Aangezien het off-label gebruik van ggo-geneesmiddelen niet onder de Europese wetgeving valt, is de nationale milieuwetgeving van iedere lidstaat op off-label gebruik van toepassing. In de Nederlandse milieuwetgeving wordt het off-label gebruik van een geregistreerd ggo-geneesmiddel beschouwd als een introductie in het milieu. Voor het gebruik van een ggo-geneesmiddel buiten de geregistreerde indicatie is daarom een vergunning voor introductie in het milieu noodzakelijk.

Voordat een dergelijke vergunning aangevraagd kan worden, moet een uitgebreid dossier aangelegd worden met onder andere het aanvraagformulier, het protocol, de 'investigator's brochure' en het 'investigational medicinal product dossier'. Na de indiening van de vergunningaanvraag worden de milieurisico's beoordeeld en zonodig worden risicomanagement maatregelen, zoals inperkende maatregelen en monitoring op uitscheiding van het ggo voorgeschreven om de betreffende milieurisico's te minimaliseren. De totale procedure voor de beoordeling van de aanvraag duurt minimaal vijf maanden, op voorwaarde dat de klok tussentijds niet stil gezet hoeft te worden voor aanvullende informatie en er geen bezwaar wordt aangetekend tegen de vergunning tijdens de zes weken durende inzage termijn voor het publiek.

Na overleg met experts uit verschillende relevante disciplines signaleert de COGEM dat de kans groot is dat ggo-geneesmiddelen off-label toegepast zullen worden zonder dat daar een milieuvergunning voor wordt aangevraagd of is afgegeven. Dit heeft te maken met het feit dat binnen de medische zorg op dit moment de milieuveiligheid vrijwel geen rol speelt bij de beslissing of een geneesmiddel off-label wordt voorgeschreven. Hierdoor is men vanuit de dagelijkse praktijk niet bedacht op het feit dat de milieuveiligheid betrokken dient te worden bij de besluitvorming over het mogelijke off-label gebruik van ggo-geneesmiddelen en hier milieuwetgeving op van toepassing is. Bovendien is het voor buitenstaanders niet duidelijk onder welke (inter)nationale milieuwetgeving het off-label gebruik van ggo-geneesmiddelen valt en aan welke voorwaarden voldaan dient te worden voordat ggo-geneesmiddelen off-label gebruikt mogen worden. Hoewel het probleem pas gaat spelen op het moment dat de eerste marktregistratie van een humaan ggo-geneesmiddel een feit is, merkt de COGEM op dat bovengenoemde aspecten ertoe leiden dat professionals in de gezondheidszorg niet voldoende op de hoogte zijn van het feit dat er voor het off-label gebruik van ggo-geneesmiddelen een milieuvergunning vereist is voor introductie in het milieu. Daar komt bij dat off-label gebruik soms nodig is in een noodsituatie, met een hoge urgentie voor besluitvorming. Hierdoor is de kans aanwezig dat de mogelijke milieurisico's van een dergelijk gebruik niet van tevoren in kaart zijn gebracht en de milieuveiligheid niet gegarandeerd is.

Afgezien van de implicaties voor het milieu wijst de COGEM ook op het mogelijke nadelige effect dat een incident met off-label voorgeschreven ggo-geneesmiddelen op de publieke perceptie op ggo's in het algemeen en gentherapie in het bijzonder kan hebben.

Daarnaast constateert de COGEM dat de vergunningsplicht voor het off-label gebruik van ggo-geneesmiddelen moeilijk te handhaven zal zijn. Zoals reeds aangegeven, is het voor reguliere geneesmiddelen niet verplicht het off-label voorschrijven van geneesmiddelen te melden en ontbreekt er een centrale registratie. De enige bronnen van informatie vormen het patiëntendossier of de registratie van de apotheek om inzicht te krijgen in het daadwerkelijke gebruik van geneesmiddelen. Het patiëntendossier is wegens privacyredenen aan strenge regels gebonden, waardoor derden geen inzage hebben in een dergelijk dossier. Daarnaast heeft onderzoek onder verschillende medisch specialisten aan het licht gebracht dat een groot percentage van de ondervraagde artsen zelden tot nooit de indicatie vermeldt op het recept.¹ Hierdoor valt via de apotheek veelal niet te achterhalen of medicijnen off-label worden voorgeschreven. Hoewel deze bevindingen louter berusten op de ervaring met reguliere geneesmiddelen, heeft de COGEM geen reden om aan te nemen dat de transparantie van het gebruik van ggo-geneesmiddelen anders zal zijn dan die van reguliere geneesmiddelen. Met de huidige procedures rond het voorschrijven en het gebruik van geneesmiddelen kan het off-label gebruik van ggo-geneesmiddelen derhalve eenvoudig aan het zicht van controlerende instanties onttrokken blijven.

Aansluitend merkt de COGEM op dat de belangen van de patiënt niet worden gediend door de huidige langdurige procedure voor een vergunningaanvraag voor een introductie in het milieu. Het off-label gebruik van een ggo-geneesmiddel kan de beste, of zelfs enige optie zijn voor een

patiënt. Als de vereiste milieuvergunning ontbreekt en niet binnen een voor de patiënt haalbare termijn wordt verleend, wordt deze mogelijkheid de patiënt onthouden. Dit kan vragen oproepen vanuit de samenleving, mede omdat het middel voor een andere toepassing, dosis of patiëntengroep al uitvoerig getest en bovenal goedgekeurd is.

Soortgelijke problematiek speelt overigens ook bij het zogenaamde ‘compassionate use’ van geneesmiddelen, waarbij veelbelovende niet-geregistreerde ggo-geneesmiddelen buiten een klinische studie om worden toegepast. Het ‘compassionate use’ is evenwel veel moeilijker aan het oog van controlerende instanties te onttrekken.

Hoewel de markttoelating van ggo-geneesmiddelen een Europese procedure is, is de wijze waarop het off-label gebruik op dit moment wordt gereguleerd afhankelijk van de nationale milieuwetgeving van iedere lidstaat. Hierdoor kunnen in Europa verschillen ontstaan in de voorwaarden, waaronder ggo-geneesmiddelen off-label gebruikt kunnen worden. Als gevolg van deze verschillen kunnen patiënten voor hun behandeling uitwijken naar de landen binnen de Europese Unie die voor het off-label gebruik van ggo-geneesmiddelen een minder strikte regelgeving kennen. Dit zogenaamde medisch toerisme wordt reeds waargenomen voor de gentherapiebehandelingen in China.¹⁴ Genoemde verschillen binnen Europa met betrekking tot het off-label gebruik van ggo-geneesmiddelen zullen het medisch toerisme nog verder versterken.

Op dit moment is er geen zicht op patiënten die voor een behandeling met een ggo-geneesmiddel naar het buitenland afreizen. De COGEM wijst erop dat het hierdoor mogelijk is dat patiënten na behandeling met een ggo-geneesmiddel terugkeren naar Nederland en het ggo hier in het milieu uitscheiden. Ondanks de nationale milieuwetgeving wordt Nederland op deze wijze alsnog blootgesteld aan mogelijke milieurisico's van het off-label gebruik van ggo-geneesmiddelen.

Opties om mogelijke nadelige consequenties het hoofd te bieden

Door de verschillende aspecten en belangen is de problematiek rond het off-label gebruik van ggo-geneesmiddelen zeer complex. Dit vraagt een evenwichtige oplossing die het algemene belang van mens en milieu waarborgt, zonder dat andere belangen worden geschaad. In het verlengde van de eerder genoemde aspecten zijn een aantal richtingen aan te geven waarin mogelijk oplossingen besloten liggen. De COGEM benadrukt daarbij dat deze richtingen gezien moeten worden als een eerste aanzet voor een oplossing.

Gezien de onbekendheid met de huidige milieuwetgeving lijkt het van belang de bewustwording onder artsen op dit gebied te vergroten. Een waarschuwing in de samenvatting van de productkenmerken of de bijsluiter van het medicijn die de betrokken arts erop wijst dat voor het off-label gebruik van betreffend ggo-geneesmiddel een milieuvergunning vereist is, zou hieraan kunnen bijdragen, evenals een gerichte voorlichtingscampagne voor artsen.

Door het beperkte inzicht in het off-label gebruik van reguliere geneesmiddelen en het ontbreken van juridische mogelijkheden om het off-label gebruik inzichtelijker te maken, is het aannemelijk dat toekomstig off-label gebruik van ggo-geneesmiddelen aan het oog van de

overheid onttrokken zal blijven. Mogelijk kan het zogenaamde Risk Management Plan (RMP) bijdragen aan het inzichtelijk maken van het off-label gebruik van ggo-geneesmiddelen. Een RMP is een verplicht onderdeel bij een marktregistratie van zogenaamde advanced therapy medicinal products, waartoe ook de ggo-geneesmiddelen behoren.¹⁵ Het RMP is gericht op de controle van werkzaamheid en bijwerkingen van het betreffende geneesmiddel na toelating tot de markt. Tevens richt het RMP zich op risicobeheer.¹⁶ De verantwoordelijkheid voor de uitvoering van het RMP ligt bij de registratiehouder. De COGEM merkt echter op dat voor het inzichtelijk maken van het off-label gebruik van ggo-geneesmiddelen ook de steun en medewerking van de medische beroepsgroep onontbeerlijk is.

Een andere mogelijkheid is het uitbreiden van de ‘worst case’ analyse buiten de in de marktaanvraag aangegeven grenzen. Zo zou bij de milieurisicobeoordeling ook een beperkte, maar voor de hand liggende groep van off-label toepassingen betrokken kunnen worden. Hierdoor kan bij de beoordeling van de marktaanvraag reeds aangegeven worden dat bepaalde off-label toepassingen vergelijkbare milieurisico’s hebben als de te registreren toepassing en andere off-label toepassingen juist grotere milieurisico’s in zich dragen. Overwogen kan worden of de eerste categorie off-label toepassingen voor de in voorbereiding zijnde versnelde procedure voor een vergunning introductie in het milieu in aanmerking komt. De vraag blijft evenwel of zelfs deze versnelde procedure voldoende tijdswinst oplevert om een optimale behandeling van patiënten te kunnen waarborgen.

Hoewel bovengenoemde mogelijkheden kunnen bijdragen aan een uiteindelijke oplossing, is nader onderzoek nodig om al de opties in kaart te brengen en de gevolgen die deze opties hebben te kunnen overzien. Met het overzicht dat hierdoor verkregen wordt, kan die combinatie van oplossingen geselecteerd worden die op de best mogelijke wijze tegemoet komt aan de verschillende belangen. Gezien het brede karakter van de beschreven problematiek lijkt het een gezamenlijke taak van VROM en VWS om in nauw overleg met belanghebbenden iedere oplossing in kaart te brengen en tot een breed gedragen aanpak van het off-label gebruik van ggo-geneesmiddelen te komen.

Conclusie

Hoewel er op dit moment nog geen humaan ggo-geneesmiddel is toegelaten tot de Europese markt, is het waarschijnlijk dat het gebruik van geregistreerde ggo-geneesmiddelen in de Nederlandse ziekenhuizen binnenkort zijn intrede zal doen. Het is aannemelijk dat de ggo-geneesmiddelen ook buiten de geregistreerde toepassing gebruikt zullen worden. De COGEM signaleert dat de milieuwetgeving die op dit off-label gebruik van toepassing is op dit moment onvoldoende bekend is onder de betrokken professionals in de zorg. Het is derhalve van belang de betrokkenen te informeren over de milieuwetgeving vóór het in de handel brengen van deze nieuwe categorie geneesmiddelen.

De COGEM wijst er op dat de procedure voor het verkrijgen van een milieuvergunning complex en langdurig is. Deze procedure sluit niet aan bij de geneeskundige belangen van de patiënt en de mogelijkheden van de behandelende instelling en de registratiehouder. Bovendien valt het off-label gebruik eenvoudig te maskeren, waardoor het niet te controleren is of een

milieuvergunning al dan niet vereist is. Gezien het voorgaande is het niet waarschijnlijk dat er voor het off-label gebruik van ggo-geneesmiddelen een milieuvergunning aangevraagd zal worden. Om het off-label gebruik van ggo-geneesmiddelen op een voor patiënt, registratiehouder, mens en milieu acceptabele en verantwoorde manier mogelijk te maken, lijken aanpassingen op het niveau van de (inter)nationale (milieu)wetgeving noodzakelijk. Het vereist evenwel nader onderzoek om de verschillende opties in kaart te brengen en de reikwijdte van de consequenties die deze wijzigingen met zich meebrengen, te kunnen overzien.

Concluderend signaleert de COGEM dat er onderzocht moet worden of en op welke wijze het off-label gebruik van ggo-geneesmiddelen op verantwoorde wijze kan worden gekanaliseerd. Met deze informatie kunnen de mogelijke nadelige consequenties voor patiënt, registratiehouder, mens en milieu wellicht ondervangen worden, bijvoorbeeld door extra voorlichting te starten, voordat het eerste humane ggo-geneesmiddel zijn weg zal vinden naar de Nederlandse markt.

Referenties

1. Caspers PWJ *et al.* (2007). Off-label gebruik van geneesmiddelen: Transparantie gewenst. RIVM rapport: 370050001.
2. Casali PG (2007). The off-label use of drugs in oncology: a position paper by the European Society for medical oncology (ESMO). *Ann. Oncol.* **18**: 1923-1925.
3. Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst (1994). Wet van 17 november 1994, houdende bepalingen omtrent de overeenkomst tot het verrichten van handelingen op het gebied van de geneeskunst. Staatsblad 837.
4. De nieuwe Geneesmiddelenwet (2007). Wet van 8 februari 2007 tot vaststelling van een nieuwe Geneesmiddelenwet. Staatsblad 93: artikel 68.
5. NHG-standaarden Internet: <http://nhg.artsennet.nl> (20 augustus 2009).
6. Orde van Medische specialisten. Internet: <http://orde.artsennet.nl> (20 augustus 2009).
7. Europees Parlement en de Raad (2004). Verordening nr. 726/2004.
8. European Medicines Agency (2008). Guideline on scientific requirements for the environmental risk assessment of gene therapy medicinal products.
9. European Medicines Agency (2005). Environmental risk assessments for medicinal products containing, or consisting of, genetically modified organisms (GMOs) (Module 1.6.2).
10. Pearson S *et al.* (2004). China approves first gene therapy. *Nature Biotech.* **22**:3-4.
11. Hepeng J (2006). Gene therapy finds welcoming environment in China. *Nature Med.* **12**:263-264.
12. Shenzhen Sibiono Genetech Co. (2007). Shenzhen base for world's first gene therapy. Internet: <http://www.nature.com/naturejobs/2007/070927/full/nj0181.html> (19 augustus 2009).
13. European Medicines Agency (2007). Guideline on conduct of pharmacovigilance for medicines used by the paediatric population.
14. COGEM (2006). Signalering: 'Ontwikkeling gentherapie in China'. CGM/060502-01
15. Europese Parlement en de Raad (2007). Verordening nr. 1394/2007

16. Giezen T en Straus S (2007). Risk management of biopharmaceuticals: a regulatory perspective *E.J.H.P.Practice* **13**:72-74

Deze signalering is mede tot stand gekomen door inbreng van Prof. dr. W.R. Gerritsen (Cancer Center Amsterdam, VUmc te Amsterdam), Dr. D. de Kaste (Centrum voor Kwaliteit van Chemisch-Farmaceutische produkten, RIVM te Bilthoven), Dr. H. Ovelgönne (College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, RIVM te Bilthoven), Prof. dr. A. Vulto (Ziekenhuisapotheek, ErasmusMC te Rotterdam)