

COMMENTAAR

Overregulering en onnodige dierproeven

EISEN VOOR MARKTTOELATING VAN BIOFARMACEUTICA ZIJN TE STAR

Huub Schellekens

Ruim 30 jaar geleden werd Humuline geïntroduceerd. Dit humane insuline was het eerste medicijn dat werd geproduceerd met recombinant-DNA-technologie. Sindsdien zijn tientallen biofarmaceutische medicijnen, ook wel biofarmaceutica genoemd, beschikbaar gekomen voor uiteenlopende indicaties. Het gaat daarbij om recombinante hormonen, groeifactoren, vaccins en de laatste jaren vooral om monoklonale antistoffen. Deze biotechnologische producten worden gemaakt door genetische manipulatie van levende organismen of biologische systemen. Ondanks de grote verschillen met klassieke, chemisch geproduceerde geneesmiddelen wijken de regels voor toelating van biofarmaceutica tot de markt nauwelijks af van die voor chemische geneesmiddelen. Ik vind dit niet terecht.

MEERWAARDE VAN DIERPROEVEN?

Om overeenstemming tussen de belangrijkste regulerende agentschappen te bereiken over de noodzakelijke preklinische onderzoeken is de International Conference on Harmonisation (ICH) opgericht. In de richtlijn (ICH S6) die in 1997 is verschenen, wordt de routinematige aanpak van het preklinisch onderzoek van biotechnologische producten beschreven (CPMP/ICH/302/95). De eisen die aan het preklinisch onderzoek worden gesteld zijn vrijwel gelijk voor chemische geneesmiddelen en biofarmaceutica. Er wordt maar beperkt rekening gehouden met de specifieke eigenschappen van biofarmaceutica. Het verschil is dat voor biofarmaceutica het toxicologisch dieronderzoek maar met 1 diersoort hoeft te worden uitgevoerd in plaats van 2. Een ander verschil is dat de genotoxiciteit niet hoeft te worden onderzocht. Vanaf het begin hebben experts echter het nut van dierproeven voor het onderzoeken van bijwerkingen van biotechnologische producten betwijfeld. Door de ervaringen van de afgelopen 30 jaar hebben hun argumenten alleen maar aan kracht gewonnen. Biofarmaceutica heb-

ben vaak een heel specifieke werking en zijn daarom niet biologisch actief bij dieren. Daarnaast worden deze natuurproducten afgebroken in aminozuren en suikers die worden hergebruikt in het intermediair metabolisme (dit metabolisme bestaat uit de chemische en fysische processen die zich voordoen tussen het begin en het einde van de stofwisseling). Ze hebben daarom niet dezelfde toxiciteit als chemische geneesmiddelen kunnen hebben.

De decennialange klinische ervaringen met meer dan 200 producten hebben bevestigd dat ernstige bijwerkingen van biofarmaceutica vooral het gevolg zijn van te sterke farmacodynamische effecten. Die ernstige bijwerkingen kunnen volledig worden verklaard en voorspeld door de werking van het product zelf; gegevens uit dierproeven voegen daar niets aan toe. De andere problemen met biofarmaceutica, zoals een verlies aan effectiviteit op lange termijn en infusiereacties, berusten op immunogeniteit van de producten. Omdat alle biofarmaceutica antistoffen opwekken bij dieren, zijn dierproeven zinloos voor het onderzoeken van immunreacties.

VOORZORGSPRINCIPE LIJKT BELANGRIJKER DAN EFFECTIVITEIT

Ondanks grote twijfel aan het nut en de noodzaak van dierproeven voor het testen van biofarmaceutica is de verplichting van het doen van dierexperimenten toch gehandhaafd in de recente actualisering van richtlijn ICH S6 (zie www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002828.pdf). Het was logischer geweest te kiezen voor een directe evaluatie van de veiligheid van biotechnologische producten bij de mens, op basis van microdosering. Kennelijk wordt deze benadering door de regelgevers van de genoemde agentschappen toch als te risicovol gezien. Dat is vreemd, omdat in klinische trials door dosering op basis van nietszeggende dierproeven veel meer risico wordt genomen. Het – ogenschijnlijk – risicomijdende gedrag van regelgevers die zich bezighouden met de toelating van medicijnen tot de markt geldt niet alleen voor biofarmaceutica en dierproeven, maar vooral ook in de milieureggeving. Het voorzorgsprincipe is het belangrijkste uitgangspunt geworden en niet zozeer het testen van de effectiviteit van een nieuw product. Inmiddels zijn er alleen al in Europa zo'n 500 richtlijnen met regels waaraan een

Universiteit Utrecht, Utrecht.

Prof.dr. H. Schellekens, medisch microbioloog

(h.schellekens@uu.nl).

geneesmiddel moet voldoen om te worden toegelaten. Een gemiddelde aanvraag voor toelating beslaat daarom al snel 100.000 pagina's. De doeltreffendheid van veel van die regels is betwistbaar en is bovendien nooit aangetoond.

Het conservatisme van de regelgevers is vooral het gevolg van de manier waarop de markttoelating van geneesmiddelen is georganiseerd. De toelating van biotechnologische producten is in Europa van oudsher centraal geregeld, op het niveau van de European Medicines Agency (EMA) en zijn wetenschappelijke commissie, de Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). De leden van de CHMP en de vele subcommissies worden bijna uitsluitend uit de eigen kring – vooral uit de nationale regulerende autoriteiten – geselecteerd en er geldt geen beperking voor de duur van ieders lidmaatschap. Deze gang van zaken heeft niet alleen geleid tot een – ongewenste – stapeling van verantwoordelijkheden, maar vooral tot een vastgeroest systeem met een geringe instroom van mensen met nieuwe inzichten en ervaringen.

CONCLUSIE

Bij de markttoelating van nieuwe geneesmiddelen is terughoudendheid in principe geboden. Die terughoudendheid moet dan wel gebaseerd zijn op actuele wetenschappelijke kennis en mag niet ten koste gaan van dieren die worden opgeofferd in nutteloze experimenten. Op dit moment zou de Europese Commissie dierproeven voor het testen van de veiligheid van biofarmaceutica dan ook moeten verbieden. Maar door de starheid van het systeem van farmaceutische regelgeving is het onwaarschijnlijk dat de huidige regels snel worden aangepast.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 24 oktober 2012

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2012;156:A5723

[➤ Meer op \[www.ntvg.nl/opinie\]\(http://www.ntvg.nl/opinie\)](http://www.ntvg.nl/opinie)