



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

Off-labelgebruik van geneesmiddelen

Verkenning van de complexiteit en problematiek

RIVM Briefrapport 2017-0110
M. Weda et al.



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

Off-labelgebruik van geneesmiddelen

Verkenning van de complexiteit en problematiek

RIVM Briefrapport 2017-0110

M. Weda et al.

Colofon

© RIVM 2017

Delen uit deze publicatie mogen worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), de titel van de publicatie en het jaar van uitgave.

DOI 10.21945/RIVM-2017-0110

M. Weda (auteur), RIVM
C.P. Moltó-Puigmartí (auteur), RIVM
R.A.A. Vonk (auteur), RIVM
J.M. Hoebert (auteur), RIVM

Contact:
Marjolein Weda
GZB
marjolein.weda@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in het kader van het Onderzoeksprogramma Geneesmiddelenketen.

Dit is een uitgave van:
**Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu**
Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven
Nederland
www.rivm.nl

Publiekssamenvatting

Off-labelgebruik van geneesmiddelen

Verkenning van de complexiteit en problematiek

Medicijnen kunnen worden voorgeschreven voor andere ziekten of groepen patiënten dan waar ze voor zijn goedgekeurd. Dat noemen we 'off-labelgebruik' en is onder voorwaarden wettelijk toegestaan. Dit wordt meestal gedaan wanneer er geen andere geschikte behandelmogelijkheden zijn. Zo komt off-labelgebruik bijvoorbeeld vaak voor bij kinderen of bij ernstige ziekten waarvoor nog geen goedgekeurde therapie bestaat. De mate waarin dit voorkomt verschilt per aandoening maar kan omvangrijk zijn. Off-labelgebruik van medicijnen voorziet dus in een medische behoefte, maar kan nog op meerdere punten worden verbeterd. Dit blijkt uit onderzoek van het RIVM.

In de praktijk blijkt bijvoorbeeld dat artsen hun patiënten niet altijd informeren en om toestemming vragen wanneer zij geneesmiddelen off-label voorschrijven, ook al zijn ze daar wettelijk toe verplicht. Verder is het belangrijk de kennis over off-labeltoepassingen toegankelijker te maken voor artsen en apothekers; deze kennis is nu versnipperd en niet altijd volledig beschikbaar. Om kennis te vergroten is het ook van belang beter bij te houden wat de werking en eventuele bijwerkingen van off-labelgebruik zijn.

Het heeft uiteraard de voorkeur om off-labelgebruik van een medicijn *on-label* te maken. Hiervoor moet de geneesmiddelfabrikant het initiatief nemen om het bewijs voor de effectiviteit en veiligheid van het gebruik bij de overheid aan te leveren. Als een fabrikant dit initiatief niet neemt, wordt het off-label-gebruik niet genoemd in de bijsluiter. Fabrikanten zouden meer kunnen worden aangespoord om het bewijs te leveren. Ook zou onderzocht kunnen worden of dit initiatief door anderen dan de fabrikant genomen kan worden.

Kernwoorden: off-label, geneesmiddelen, informatievoorziening, monitoring, markttoelating

Synopsis

Off-label use of medicinal products

Exploring the complexity and problems

Medicinal products may be prescribed for other diseases, or groups of patients, than the ones that they are approved for. This is what we call 'off-label use', a practice which is legally permitted under certain conditions and usually takes place when there are no other suitable treatment options available. Off-label use, for example, frequently occurs in the treatment of children or patients who have serious illnesses for which there is no approved therapy. The extent to which this course of action is taken differs per disease area but can be substantial. The off-label use of medicinal products thus fulfils a medical need, but can still be improved on in several ways. This has been illustrated in research conducted by RIVM.

For example, in practice, doctors do not always inform their patients or ask for permission when prescribing medicines off-label, even though they are required to do so by law. Furthermore, it is important to make information about off-label applications more accessible to doctors and pharmacists; currently this knowledge is fragmented and availability is patchy. It is also important to increase levels of awareness about the efficacy of these medicines by keeping track of their performance and recording any possible side effects of off-label use.

Of course, it is preferable to make off-label use of a medicinal product 'on label'. To do this, the drug manufacturer must take the initiative to provide proof of the product's efficacy and safety of use to the government. If a manufacturer does not take this initiative, the off-label use is not mentioned in the patient information leaflet. Manufacturers could be encouraged to provide proof. Whether this initiative could be taken by anyone other than the manufacturer might also be investigated.

Keywords: off-label, medicinal products, information provision, monitoring, market access

Inhoudsopgave

Samenvatting — 9

1 Inleiding — 15

2 Doelstelling — 17

3 Context — 19

- 3.1 Off-label in relatie tot markttoelating — 19
- 3.2 Aanspraak en vergoeding van off-labelgebruik — 20
- 3.3 Off-labelgebruik in de medische praktijk — 21

4 Totstandkoming en ontwikkeling van de SmPC — 23

- 4.1 Methode — 23
- 4.2 Resultaten — 23
 - 4.2.1 Hoe komt de SmPC tot stand? — 23
 - 4.2.2 Trends in de inhoud van SmPCs — 24
 - 4.2.3 De SmPC in de medische praktijk — 25
 - 4.2.4 Wetgeving — 27
- 4.3 Discussie — 27

5 Therapeutische gebieden, omvang en drijfveren — 29

- 5.1 Methode — 29
- 5.2 Resultaten — 29
 - 5.2.1 Therapeutische gebieden en omvang — 29
 - 5.2.2 Drijfveren — 30
- 5.3 Discussie — 32

6 Analyse van casussen — 33

- 6.1 Methode — 33
 - 6.1.1 Selectie van casussen — 33
 - 6.1.2 Analyse — 33
- 6.2 Resultaten — 33
- 6.3 Discussie — 47
 - 6.3.1 Aanleiding voor off-labelgebruik — 47
 - 6.3.2 Rationale en bewijsvoering — 47
 - 6.3.3 Systemen voor markttoelating en vergoeding — 48
 - 6.3.4 Informatie — 49

7 Beschouwing — 51

- 7.1 Off-labelgebruik een probleem? — 51
 - 7.1.1 Patiënten — 51
 - 7.1.2 Zorgverleners — 51
 - 7.1.3 Registratieautoriteiten — 52
 - 7.1.4 Toezichthouder — 53
 - 7.1.5 Zorgverzekeraars en zorgverzekering — 53
 - 7.1.6 Volksgezondheidsperspectief — 54
- 7.2 Inzicht in de complexiteit — 54
- 7.3 Waar is ruimte voor verbetering? — 55
 - 7.3.1 Systeem van markttoelating — 56
 - 7.3.2 Medische praktijk — 56

- 7.3.3 Relatie tussen markttoelating/vergoeding en medische praktijk — 57
- 7.4 Overzicht van probleempunten — 58

8 Verbeteracties — 61

9 Afkortingen — 63

10 Referenties — 65

Bijlage 1 Opzet interviewvragen — 69

Bijlage 2 Lijst met geïnterviewde personen — 71

Bijlage 3 Overzicht van off-label indicaties en geneesmiddelen in Nederland — 72

Bijlage 4 Casussen: beschrijving en relatie met markttoelating/vergoeding — 77

Bijlage 5 Verslag veldbijeenkomst 14 oktober 2014 — 91

Bijlage 6 Verslag veldbijeenkomst 7 maart 2017 — 94

Samenvatting

Inleiding

Een geneesmiddel mag in Nederland pas op de markt worden gebracht nadat een handelsvergunning is verleend. Deze vergunning wordt verleend als de fabrikant heeft aangetoond dat de balans tussen werkzaamheid en risico's, en de kwaliteit acceptabel zijn voor de indicatie(s) en populatie waarvoor de handelsvergunning wordt aangevraagd. Als onderdeel van de handelsvergunning wordt de productinformatie, waaronder de Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC) vastgesteld. De SmPC is een samenvatting van alle wetenschappelijke gegevens van het geneesmiddel en is bedoeld voor artsen/voorschrijvers en apothekers. In de medische praktijk wordt een geneesmiddel soms voorgeschreven voor indicaties en doelgroepen of doseringen en toedieningsroutes die niet zijn opgenomen in de SmPC. Dit wordt off-labelgebruik genoemd. Off-labelgebruik is in de afgelopen jaren regelmatig in de media en politiek besproken. De aandacht betrof bijvoorbeeld het off-labelgebruik van dure geneesmiddelen en het off-label voorschrijven voor een indicatie waarvoor de handelsvergunning was afgewezen. Maar ook de mate waarin het voorkomt, kwam aan de orde. Off-label voorschrijven gebeurt vaak in lijn met de stand van wetenschap en praktijk en kan zelfs de beste behandeloptie zijn. Gezien alle waarborgen die een registratie biedt, moet off-labelgebruik vooral als een alternatief worden gezien wanneer on-label producten geen goede optie of afwezig zijn. In dat kader is het van belang om na te gaan of, en zo ja waar, zich eventuele problemen voordoen en of er verbeterpunten mogelijk zijn in het markttoelatings- of vergoedingensysteem, en/of bij off-label toepassing in de medische praktijk.

Doelstelling

Met dit rapport is beoogd inzicht te krijgen in de complexiteit rondom off-labelgebruik van geneesmiddelen, inclusief mogelijke problematiek en mogelijkheden voor verbetering. Aanbevelingen geformuleerd in dit rapport zijn in een bijeenkomst met veld- en overheidspartijen besproken met als doel met elkaar richting te geven aan gezamenlijke acties die de patiënt ten goede komen.

Het uitgangspunt in dit rapport is dat 'off-label' een containerbegrip is: in veel situaties is off-labelgebruik verantwoord en zelfs noodzakelijk, terwijl het in andere gevallen minder wenselijk of soms zelfs onwenselijk kan zijn.

Methodes

Om het bovengenoemde doel te bereiken zijn de volgende zaken onderzocht:

1. Het wettelijk kader rondom markttoelating, vergoeding en gebruik van geneesmiddelen in de medische praktijk;
2. De totstandkoming van de SmPC, ook in historische context;
3. De indicatiegebieden en geneesmiddelen (inclusief omvang) waarbij off-labelgebruik aan de orde is in Nederland;
4. De drijfveren en aanjagers van off-labelgebruik;
5. Eventuele problematiek rondom off-labelgebruik op basis van casuïstiek;

Voor de eerste twee onderdelen is er gestart met raadpleging van diverse openbare stukken. Op basis van dit vooronderzoek zijn zeven wetenschappelijke experts geïnterviewd die allen betrokken zijn bij het vaststellen en beoordelen van een SmPC.

Voor de onderdelen 3, 4 en 5 is een systematische literatuurstudie verricht. Hiertoe werden de elektronische databases PubMed en Embase doorzocht voor de periode 2000-2015. Casussen zijn verder ook aangedragen door experts uit het veld en vanuit de overheid. Ook kwamen er uit een recente Europese studie naar off-labelgebruik, uitgevoerd door Nivel, RIVM en EPHA, casussen naar voren. Tot slot zijn er, op basis van alle informatie en de beschouwing daarvan, aanbevelingen geformuleerd voor de overheid, en de overheid en het veld. Voor overheid en veld zijn er daarnaast een aantal concrete acties opgesteld die als eerste vervolgstap ingezet kunnen worden. Deze acties zijn opgesteld tijdens een bijeenkomst met overheid en veldpartijen.

Resultaten

Totstandkoming van de SmPC

Uit de interviews komt naar voren dat het opstellen van de SmPC een zeer nauwkeurig en afgewogen proces is. Dit proces is aan verandering onderhevig; indicaties worden steeds breder geformuleerd, met soms een advies aan de voorschrijver. Daarmee komt een grotere verantwoordelijkheid bij voorschrijvers te liggen en is er een groter belang tot dataverzameling, ook over werkzaamheid, in de praktijk na registratie. Deze data moeten (beter) worden teruggekoppeld aan beoordelingsinstanties en aan de SmPC worden toegevoegd. Dit kan ook een positief effect hebben op de consistentie van informatie tussen verschillende bronnen.

Therapeutische gebieden en omvang

Het merendeel van alle geïncludeerde studies (15 van 20 studies) focust op off-labelgebruik bij kinderen. Het percentage off-labelgebruik van het totale aantal onderzochte voorschriften/afgeleverde geneesmiddelen per studie varieert van 0,9% tot 100%. Geneesmiddelgroepen waarvoor off-labelgebruik herhaaldelijk werd gerapporteerd zijn onder meer: orale anticonceptiemiddelen, oog- en oormedicatie, antipsychotica, dermatologische geneesmiddelen en respiratoire medicatie. In slechts enkele studies werd de indicatie voor het off-label gebruik vermeld. Voor volwassenen (5 van de 20 studies) zijn vooral de geneesmiddelgroepen, antipsychotica, antidepressiva, anti-epileptica en benzodiazepines gemeld, met percentages off-labelvoorschriften van 34-54% ten opzichte van het totaal aantal onderzochte voorschriften per studie. Met de beperkte beschikbaarheid aan studies is het echter niet mogelijk een volledig beeld te krijgen wat betreft de omvang van off-labelgebruik, de geneesmiddelgroepen en de indicatiegebieden.

Drijfveren

Er zijn meerdere drijfveren voor off-label gebruik geïdentificeerd. Vaak wordt off-label gebruik niet door één enkele drijfveer veroorzaakt maar door een combinatie van drijfveren. Ook kunnen drijfveren voor off-label gebruik veranderen over tijd, bijvoorbeeld door het beschikbaar komen van een geregistreerd on-label alternatief. Uit de casussen komen vier hoofdpunten naar voren:

1. De aanleiding voor off-labelgebruik komt op hoofdlijn voort uit een medische behoefte of uit kostenoverwegingen.
2. De rationale en mate van bewijsvoering ter onderbouwing van het off-labelgebruik verschillen per casus.
3. De systemen van markttoelating en van vergoedingen bevatten een aantal elementen die off-labelgebruik in de hand kunnen werken.
4. De informatie over off-labelgebruik van een geneesmiddel verschilt tussen de diverse landelijke bronnen.

Beschouwing

Er zijn vele factoren die een rol spelen bij het besluit van een voorschrijver om off-label voor te schrijven. Voor de patiënt is het uiteindelijk vooral van belang dat geneesmiddelen op verantwoorde wijze worden voorgeschreven, of dit nu on-label of off-label is. Voor off-label voorschrijven zijn daarbij aanvullende voorwaarden nodig ten opzichte van on-label, omdat een wettelijk systeem voor systematische beoordeling van de baten-risico balans in geval van off-label toepassingen ontbreekt. Er bestaat vanuit de overheid en diverse beroepsgroepen van zorgverleners consensus over de plaats van off-labelgebruik: off-label voorschrijven kan alleen aan de orde zijn als er geen geregistreerde behandeling met een geschikt, geregistreerd geneesmiddel mogelijk is.

Tijdens de uitvoering van dit onderzoek kwam regelmatig de vraag naar voren of off-labelgebruik van geneesmiddelen een probleem is. Het antwoord op die vraag is niet een eenduidig ja of nee, maar hangt af van de verschillende gezichtspunten, waaronder die van de patiënt, zorgverlener, registratie- en toezichthouder, en zorgverzekeraars. Met deze gezichtspunten in gedachten zijn er diverse verbeteringen mogelijk ten behoeve van verantwoord off-label voorschrijven.

Verbeteracties

De volgende verbeteringen zijn ter actie van het veld:

1. **Organisaties van zorgverleners moeten (hernieuwd) nagaan waar het nodig is om het bewustzijn en de kennis over off-label toepassingen bij zorgverleners te vergroten en welke stappen gezet moeten worden om dit te realiseren. Het moet voor zorgverleners duidelijk zijn wanneer er sprake is van een off-labeltoepassing.**
Dat kan bijvoorbeeld door dit duidelijk te vermelden in protocollen en standaarden, zoals al wordt gedaan in het Kinderformularium en diverse dermatologische en oncologische behandelrichtlijnen. Ook nascholingen en FTO-modules kunnen bijdragen aan bewustzijn en kennis. Maak daarbij ook inzichtelijk welke informatiebronnen over off-labelgebruik van geneesmiddelen er in Nederland zijn en ga met elkaar na hoe de informatie over off-label toepassingen eenduidig en inzichtelijk, up-to-date en praktisch bruikbaar gehouden kan worden.
2. **Zorgverleners moeten de patiënt goed informeren over het feit dat het een off-label toepassing betreft en welke risico's hieraan verbonden zijn.**

De Patiëntenfederatie Nederland zou kunnen nagaan aan wat voor soort informatie patiënten behoefte hebben als het gaat om

off-label toepassingen. Op basis daarvan kan een algemene voorlichtingstekst worden gemaakt en breed beschikbaar gesteld.

3. **Organisaties van zorgverleners moeten (hernieuwd) aandacht vestigen op goede registratie van gegevens over gebruik, werkzaamheid en bijwerkingen bij patiënten, juist in geval van een off-labeltoepassing ('monitoring').**
Idealiter zou de registratie van deze gegevens in de workflow en computersystemen van voorschrijvers en afleveraars moeten passen. Het uitgangspunt daarbij moet zijn: 'registratie bij de bron' en 'enkelvoudig invoeren en meervoudig gebruik'.
4. **Organisaties van zorgverleners, patiënten, zorgverzekeraars en overheidspartijen moeten met elkaar bespreken hoe de monitoring en de daaruit voortvloeiende bewijsvoering ten goede kan komen aan richtlijnontwikkeling en het onderhouden van richtlijnen.**
Deze gesprekken kunnen helder maken wat het veld nodig heeft om dit te realiseren.
5. **Omdat er zeer uiteenlopende situaties/omstandigheden een rol kunnen spelen bij off-labelgebruik, is het nodig dat organisaties van zorgverleners, patiënten en overheidspartijen op basis van risico's een aantal categorieën onderscheiden. Per categorie moet worden nagegaan wat er nodig is ten aanzien van 'informed consent', monitoring en bewijsvoering.**

De categorieën kunnen bevoorbeeld gevormd worden aan de hand van risico's die samenhangen met de beoogde doelgroep (denk aan: kinderen, zwangeren, kwetsbare ouderen; relatief gezonde volwassenen), de aard van de aandoening (denk aan: potentieel dodelijk, sterk verminderde kwaliteit van leven, overdraagbaar op anderen; gering ongemak), de bijwerkingen in relatie tot de baten (denk aan: ernstige bijwerkingen/gering effect; ernstige bijwerkingen/groot effect; weinig bijwerkingen/groot effect) en de mate van klinisch bewijs (denk aan: sterke bewijskracht, matige bewijskracht; afwezigheid van bewijs). Voor sommige categorieën zullen op basis van risico's strengere eisen nodig zijn dan voor andere categorieën. De elementen beschreven in hoofdstuk 6.3.1 (aanleiding voor off-labelgebruik) en 6.3.2 (bewijsvoering) kunnen als startpunt dienen. Per categorie moet voor zorgverleners helder zijn hoe off-label voorschrijven en afleveren afgehandeld moet worden.

De volgende verbeteropties zijn ter actie van overheidspartijen:

6. **Laat markttoelating en medische praktijk beter op elkaar aansluiten:**
 - (a) Maak bij onderzoekers, start-ups en andere bedrijven die daar behoefte aan hebben duidelijk welke vormen van klinische bewijsvoering er zijn voor markttoelating/vergoeding, inclusief de mogelijkheden en beperkingen daarvan. Geef daarbij ook aan wat er voor nodig is om de kwaliteit van de bewijsvoering op basis van gegevens verzameld in de medische praktijk geschikt te maken voor registratie.
 - (b) Zorg voor een betere terugkoppeling van gegevens over de werkzaamheid van een off-label toepassing uit de praktijk

naar markttoelating, bijvoorbeeld door monitoring van werkzaamheid in bepaalde situaties verplicht te stellen (bijvoorbeeld daar waar richtlijn tegen marktauthorisatie ingaat).

(c) Onderzoek of, en zo ja welke, maatregelen binnen het markttoelatingssysteem kunnen bijdragen aan het beschikbaar komen van on-label toepassingen. Denk daarbij aan:

- De verplichting van registratiehouders om een registratiedossier up-to-date te houden met toepassingen in de medische praktijk en kennis verkregen uit onderzoek dat niet door de registratiehouder is uitgevoerd.
- Het opheffen van het monopolie van registratiehouders op uitbreiding van de indicatie in de SmPC van een geneesmiddel (waarbij dan tevens de juridische status van de SmPC in het kader van productaansprakelijkheid gezien moet worden).

1 Inleiding

Voordat een geneesmiddel op de markt mag worden gebracht moeten de baten en risico's worden gewogen in het licht van het beoogde gebruik. Voor een nationale vergunning wordt deze beoordeling uitgevoerd door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) dat ook het besluit over de handelsvergunning ('registratie') neemt. Bij een aanvraag voor een handelsvergunning die van kracht is voor alle lidstaten van de Europese Unie (EU) vindt deze beoordeling plaats bij het European Medicines Agency (EMA) dat daarbij gebruik maakt van de expertise beschikbaar bij het CBG en haar zusterorganisaties in de andere EU-lidstaten. De Europese handelsvergunning wordt, na positieve beoordeling, toegekend door de Europese Commissie (EC).

Als onderdeel van de handelsvergunning wordt de productinformatie door het CBG/EMA vastgesteld, waaronder de Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC). De SmPC is een samenvatting van alle wetenschappelijke gegevens van het geneesmiddel en is bedoeld voor artsen/voorschrijvers en apothekers. Het betreft een document waarin wordt weergegeven onder welke omstandigheden en voor welke indicatie, dosering en doelgroep het geneesmiddel als geschikt is beoordeeld. Na registratie worden de risico's van het geneesmiddel bij gebruik in de praktijk gevolgd, onder meer door het volgen van bijwerkingen gemeld door patiënten en zorgverleners (in Nederland via het Bijwerkingencentrum Lareb). Ook heeft de registratiehouder de verplichting om meldingen te volgen en analyseren, inclusief rapportage hierover aan het CBG/EMA. Indien daar aanleiding toe is, wordt de SmPC aangepast naar aanleiding van deze bevindingen. Ook kunnen er door de registratiehouder nieuwe klinische studies worden ingediend ter aanvraag en onderbouwing van bijvoorbeeld een nieuwe indicatie die, bij goedkeuring door het CBG/EMA, wordt opgenomen in de SmPC.

In de medische praktijk wordt een geneesmiddel vaak voorgeschreven voor indicaties en doelgroepen of doseringen en toedieningsroutes die niet zijn opgenomen in de SmPC. Dit wordt off-labelgebruik genoemd. Uit een eerder onderzoek van het RIVM blijkt dat off-label voorschrijven van geneesmiddelen veelvuldig voorkomt [1]. Soms wordt een geneesmiddel al zo lang off-labelgebruikt dat het bij de beroepsbeoefenaren bijna niet meer bekend is dat er sprake is van off-labelgebruik. Daarnaast is een groeiend fenomeen in de medische praktijk het gebruik van ongeregistreerde geneesmiddelen in de vorm van (doorgeleverde) magistrale bereidingen. De redenen om uit te wijken naar dit gebruik kunnen hetzelfde zijn als voor off-labelgebruik. Dit rapport gaat alleen over off-labelgebruik van geneesmiddelen (en dus over geregistreerde geneesmiddelen).

Off-labelgebruik is in de afgelopen jaren regelmatig in de media en politiek besproken. De aandacht betrof bijvoorbeeld het off-labelgebruik van dure geneesmiddelen en het off-label voorschrijven voor een indicatie die door het CBG/EMA was afgekeurd. Maar ook de mate waarin het voorkomt, kwam aan de orde. Off-label voorschrijven gebeurt vaak in lijn met de stand van wetenschap en praktijk en kan

zelfs de beste behandeloptie zijn. Maar gezien alle waarborgen die een registratie biedt, moet off-labelgebruik vooral als een alternatief worden gezien wanneer on-label producten geen goede optie zijn of ontbreken. In dat kader is het van belang om na te gaan of, en zo ja waar, zich eventuele problemen voordoen en of er verbeterpunten mogelijk zijn in het markttoelatings- of vergoedingensysteem, en/of bij off-label toepassing in de medische praktijk.

2 Doelstelling

Om de doelstelling van dit onderzoek helder te krijgen, is op 14 oktober 2014 een bijeenkomst met veldpartijen en overheidsinstanties gehouden. Op basis van die bijeenkomst en discussie binnen de begeleidingscommissie van het project werd het doel van dit onderzoek om meer inzicht te krijgen in de complexiteit rondom off-labelgebruik van geneesmiddelen, inclusief mogelijke problematiek en mogelijkheden voor verbetering. Het uitgangspunt daarbij is dat 'off-label' een containerbegrip is: in sommige situaties is off-labelgebruik gewenst en soms zelfs noodzakelijk, terwijl het in andere gevallen minder wenselijk of soms zelfs onwenselijk kan zijn.

Om het bovengenoemde doel te bereiken zijn de volgende zaken onderzocht:

- Het wettelijk kader rondom markttoelating, vergoeding en gebruik van geneesmiddelen in de medische praktijk.
- De totstandkoming van de SmPC, ook in historische context.
- De indicatiegebieden en geneesmiddelen waarbij off-labelgebruik aan de orde is.
- De drijfveren en aanjagers van off-labelgebruik.
- Eventuele problematiek rondom off-labelgebruik op basis van casuïstiek.

Op basis van de verzamelde informatie is een aantal verbeteropties geformuleerd in de vorm van aanbevelingen. Deze aanbevelingen zijn in een bijeenkomst met veldpartijen en overheidsinstanties op 7 maart 2017 besproken met als doel met elkaar richting te geven aan gezamenlijke acties die de patiënt ten goede komen.

3 Context

3.1 Off-label in relatie tot markttoelating

Wetgeving

Voor markttoelating is het noodzakelijk dat er door de aanvrager gegevens worden ingezonden over de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid van het geneesmiddel. Beoordeling van deze gegevens gebeurt op basis van geharmoniseerde eisen die zijn opgenomen in Directive 2001/83/EC [2] en in de (wetenschappelijke) richtsnoeren van het EMA en de EC. Op basis van een positief beoordeelde balans tussen baten en risico's voor de indicatie(s) en populatie(s) waarvoor het geneesmiddel is aangemeld, wordt een handelsvergunning verleend. Na markttoelating, moet de balans tussen werkzaamheid en risico's continu worden gemonitord. Het gaat dan vooral over het optreden van (ernstige) bijwerkingen. Europese eisen voor deze zogenaamde farmacovigilantie zijn opgenomen in Directive 2010/84/EC [3] en hebben ook betrekking op bijwerkingen na off-labelgebruik. De Europese wetgeving is in de nationale wetgeving geïmplementeerd, in de Geneesmiddelenwet (Gnw) [4].

Nieuwe indicaties in de SmPC

Als een geneesmiddel geregistreerd is, kan de registratiehouder een nieuwe indicatie aanmelden voor opname in de SmPC. Voor geneesmiddelen die nog onder patent of de 10-jarige dossierbeschermingsperiode vallen, is er een incentive aanwezig om nieuwe indicaties te registreren, zij het van beperkte strekking. Volgens Artikel 43, lid 2, van de Gnw wordt de dossierbeschermingsperiode verlengd tot 11 jaar als er binnen acht jaar een nieuwe indicatie worden goedgekeurd die een belangrijk klinisch voordeel heeft ten opzichte van bestaande indicaties [4]. En volgens ditzelfde wetsartikel geldt ook een jaar gegevens exclusiviteit bij aanvraag van een nieuwe indicatie voor een geneesmiddel dat niet meer onder patent is. Andere maatregelen die tot doel hebben om in geval van onvervulde medische behoeftes te voorzien in een geregistreerd geneesmiddel (en zo off-labelgebruik mogelijk te voorkomen) zijn de EU verordeningen met betrekking tot weesgeneesmiddelen [5] en geneesmiddelen voor pediatrisch gebruik [6]. Dit resulteert dan in een geheel nieuw product. Voor een uitgebreidere beschrijving van deze wetgeving in relatie tot off-labelgebruik, wordt verwezen naar het Belgische KCE-rapport en het EU-rapport van Nivel-RIVM-EPHA [7, 8].

Aanpassing SmPC n.a.v. farmacovigilantie

Na registratie komt ook nieuwe informatie over veiligheid (i.e. bijwerkingen) beschikbaar uit farmacovigilantie in de vorm van meldingen of observationele studies, maar soms ook uit nieuwe klinische studies. Dit kan leiden tot (verplichte) aanpassing van de SmPC door de registratiehouder. In de Gnw zijn enkele artikelen opgenomen die de kennis over risico's van een off-label toepassing kunnen vergroten, wat

tot aanpassing van de handelsvergunning kan leiden (Artikel 49, lid 2,ⁱ en lid 4ⁱⁱ). Volgens deze artikelen moeten ook bijwerkingen gerelateerd aan off-labelgebruik door de registratiehouder worden gemeld [9]. Daarbij doet zich wél een belemmering voor: de registratiehouder is niet altijd op de hoogte van het feit dat zijn product off-label wordt gebruikt. Ook van bijwerkingenmeldingen die gedaan worden door zorgverleners of patiënten bij het Bijwerkingencentrum Lareb is niet altijd bekend of deze afkomstig waren van off-labelgebruik. Pas als zich op grote schaal en/of in ernstige mate problemen voordoen, komt soms naar boven dat het geneesmiddel off-label werd gebruikt (zie hoofdstuk 6, casus Ethinylestradiol/ cyproteronacetaat en casus Rofecoxib). Dit kan zelfs tot intrekking van de handelsvergunning leiden.

3.2 Aanspraak en vergoeding van off-labelgebruik

Wetgeving

De organisatie van het gezondheidszorgsysteem is niet wettelijk vastgelegd op Europees niveau, maar valt onder de verantwoordelijkheid van de lidstaten. Elk land is vrij om maatregelen te nemen die invloed hebben op de prijsstelling van geneesmiddelen. Ook kan op nationaal niveau worden bepaald welke geneesmiddelen worden vergoed, onder welke voorwaarden en tot welk prijsniveau. Deze maatregelen moeten, volgens Europese wetgeving, wél transparant zijn en niet strijdig met de regels van het Verdrag inzake het vrije verkeer van goederen [10, 11]. In Nederland zijn de verschillende maatregelen met betrekking tot prijsstelling en vergoeding van geneesmiddelen vastgelegd in o.a. de Wet geneesmiddelenprijzen, Zorgverzekeringswet en Regeling zorgverzekering [12-14]. Bij de beoordeling voor vergoeding door het Zorginstituut Nederland (ZiN) speelt 'stand der wetenschap en praktijk' een belangrijke rol [15]. Als een geregistreerd geneesmiddel niet vergoed wordt dan kan dit een prikkel zijn om een ander middel off-label toe te passen of om over te gaan tot een magistrale bereiding. Een magistrale bereiding heeft de status van niet-geregistreerd geneesmiddel. Voor niet-geregistreerde geneesmiddelen geldt een afwijkende vergoedingssystematiek. Deze wordt hieronder niet besproken.

Extramurale geneesmiddelen

Het gebruik van geneesmiddelen buiten het ziekenhuis valt onder 'farmaceutische zorg'. Het ZiN adviseert de minister van VWS over opname van geregistreerde geneesmiddelen in het Geneesmiddelen Vergoedingen Systeem (GVS), uitgaande van de geregistreerde indicatie. Off-label toepassingen worden daarbij in principe niet beoordeeld, maar opname van het geneesmiddel in bijlage 1 van de Regeling zorgverzekering (Rzv) houdt feitelijk in dat het middel vergoed wordt, ongeacht de aandoening waarvoor het wordt toegepast [16]. Er kunnen, bijvoorbeeld bij dure geneesmiddelen, wél nadere voorwaarden gesteld worden. Het geneesmiddel komt dan op bijlage 2 van de Rzv te

ⁱ Artikel 49, lid 2: "De houder van de handelsvergunning draagt zorg voor de aanpassing van de productinformatie aan de actuele wetenschappelijke kennis."

ⁱⁱ Artikel 49, lid 4: "De houder van de handelsvergunning stelt het College onverwijld in kennis van alle ... informatie ... zowel positieve als negatieve resultaten van klinische proeven of andere onderzoeken voor indicaties en populaties, ongeacht of deze in de handelsvergunning zijn opgenomen, alsmede gegevens over gebruik van het geneesmiddel in afwijking van de voorschriften van de handelsvergunning"

staan en het gebruik kan dan beperkt worden tot specifieke indicaties, waarbij een off-label indicatie soms expliciet wordt uitgesloten van vergoeding. Daarnaast kunnen ook zorgverzekeraars voorwaarden stellen, bijvoorbeeld aanspraak alleen bij voorschrijven door bepaalde specialisten.

Intramurale geneesmiddelen

Het gebruik van geneesmiddelen in het ziekenhuis valt onder 'geneeskundige zorg' en daarmee onder de ziekenhuisbekostiging; de kosten voor geneesmiddelen zijn doorgaans niet goed zichtbaar. In sommige gevallen kunnen geneesmiddelen apart in rekening worden gebracht, de zogenaamde 'add-on' geneesmiddelen. Een geneesmiddel waarvan de jaarlijkse kosten per patiënt hoger is dan € 1.000 kan deze add-on status krijgen. Deze status geldt voor alle indicaties, inclusief off-label. Add-on's met, door de Federatie van Medische Specialisten (FMS) vastgelegde, off-label indicaties zijn in principe declarabel, maar ook hier kunnen zorgverzekeraars nadere voorwaarden stellen (zo moet bijvoorbeeld de indicatie worden vermeld bij declareren) [17].

3.3 Off-labelgebruik in de medische praktijk

Wetgeving

Er is geen Europese wetgeving die reguleert hoe een geneesmiddel uiteindelijk in de medische praktijk mag worden gebruikt [8]. Het voorschrijven van geneesmiddelen is een besluit dat wordt genomen door de arts in samenspraak met de patiënt. Het uitgangspunt daarbij is dat de arts de best mogelijke therapie voorstelt, ongeacht of dit een on- of off-label toepassing betreft. In de Nederlandse wetgeving zijn echter wél voorwaarden verbonden aan off-label voorschrijven. Volgens Artikel 68 van de Gnw is voorschrijven buiten de geregistreerde indicaties alleen geoorloofd 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 [4].

Informatie voor de patiënt

Een zorgverlener is verplicht om een patiënt goed te informeren over zijn/haar behandeling (Artikel 7: 448 BW; Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst).ⁱⁱⁱ Daarbij mag wel meegewogen worden wat een patiënt redelijkerwijs al weet.^{iv} In geval van off-label voorschrijven is de informatie in de bijsluiter van het geneesmiddel niet kloppend met het beoogde gebruik. Dat kan verwarring wekken bij de patiënt. Ook rust er een grotere informatieplicht op de schouder van de zorgverlener vanwege het feit dat de risico-baten afweging niet door bevoegde autoriteiten (CBG, EMA) is gemaakt, op basis van de daartoe geldende eisen. Dit wordt ook erkend door diverse beroepsgroepen: er wordt nadrukkelijk geadviseerd om de patiënt te informeren en

ⁱⁱⁱ Artikel 448, lid 1: "De hulpverlener licht de patiënt op duidelijke wijze, en desgevraagd schriftelijk in over het voorgenomen onderzoek en de voorgestelde behandeling en over de ontwikkelingen omtrent het onderzoek, de behandeling en de gezondheidstoestand van de patiënt."

^{iv} Artikel 448, lid 2: "Bij het uitvoeren van de in lid 1 neergelegde verplichting laat de hulpverlener zich leiden door hetgeen de patiënt redelijkerwijze dient te weten."

toestemming te vragen, en dit ook te documenteren.^{v vi vii viii ix x xi} En de verzwaarde informatieplicht werd bevestigd in tuchtzaken.^{xii xiii}

^v <https://www.knmg.nl/advies-richtlijnen/dossiers/off-label-voorschrijven.htm>, geraadpleegd op 4 april 2017

^{vi} <https://www.nhg.org/standpunten/aanbevelingen-voor-het-label-voorschrijven-van-geneesmiddelen>, geraadpleegd op 4 april 2017

^{vii} <http://www.nvdv.nl/informatie-voor-de-professional/off-label-richtlijnen/>, geraadpleegd op 4 april 2017

^{viii} <http://www.ephor.nl/media/1134/wkgfstandpunt-offlabel-03082010.pdf>, geraadpleegd op 4 april 2017

^{ix} <http://nkfk.nl/wp-content/uploads/2010/04/herzien-standpunt-off-label-mei-2009.pdf>, geraadpleegd op 4 april 2017

^x <http://www.kenniscentrum->

[kjp.nl/app/webroot/files/tmpwebsite/downloadables_publicaties/Handreiking_aOff-label_medicatie_voorschrijven_in_de_kinder_en_jeugdpsychiatria.pdf](http://www.kenniscentrum-kjp.nl/app/webroot/files/tmpwebsite/downloadables_publicaties/Handreiking_aOff-label_medicatie_voorschrijven_in_de_kinder_en_jeugdpsychiatria.pdf), geraadpleegd op 4 april 2017

^{xi} https://www.nvr.nl/wp-content/uploads/2016/02/IMID-20160216-Standpunt_off-label_FINAL.pdf, geraadpleegd op 4 april 2017

^{xii} <https://zoek.officielebekendmakingen.nl/stcrt-2017-17884.html>, geraadpleegd op 4 april 2017

^{xiii} <https://zoek.officielebekendmakingen.nl/stcrt-1998-67-p14-SC13320.html>, geraadpleegd op 4 april 2017

4 Totstandkoming en ontwikkeling van de SmPC

4.1 Methode

Voor dit hoofdstuk zijn interviews gehouden met experts. Het doel hiervan was om informatie te verkrijgen over de volgende vier thema's:

1. Hoe komt de SmPC in de praktijk tot stand?
2. Trends in de inhoud van SmPCs.
3. De SmPC in de praktijk.
4. Wetgeving met betrekking op de SmPC.

Ter voorbereiding op de interviews werd in openbare stukken informatie gezocht over de volgende onderwerpen:

- Wat is de SmPC?
- Wat staat er in een SmPC?
- Hoe komt de SmPC tot stand?
- Relevante wetgeving en richtlijnen met betrekking tot het tot stand komen van de SmPC.
- Relevante wetgeving met betrekking tot het actueel houden van de SmPC.
- De SmPC en niet-geregistreerde indicaties.
- Rol van de SmPC in de klinische praktijk volgens relevante wetgeving en richtlijnen.

Hiertoe werden de volgende databronnen geraadpleegd:

- website van het European Medicines Agency;
- website van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen;
- geneesmiddelenwet;
- wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst.

Een overzicht van alle interviewvragen is te vinden in de bijlage 1. In totaal werden zeven experts geïnterviewd. Allen zijn/waren betrokken bij het vaststellen en beoordelen van de SmPC. De interviews werden afgenomen tussen juni en augustus 2015. Een overzicht van de geïnterviewde experts is te vinden in bijlage 2.

4.2 Resultaten

4.2.1 *Hoe komt de SmPC tot stand?*

De aanvrager van de handelsvergunning voor een geneesmiddel doet een voorstel voor de tekst van de SmPC. Het CBG (beoordelaars/Collegeleden), of het EMA (beoordelaars/CHMP-leden), beoordeelt de tekst in het licht van de informatie die aanwezig is in het ingediende registratiedossier (i.e. chemisch-farmaceutisch, non-klinische en klinische data). Na beoordeling worden eventuele vragen neergelegd bij de fabrikant; de antwoorden hierop worden ook weer beoordeeld. De uiteindelijke beslissing over de definitieve tekst ligt, afhankelijk van de procedure (nationaal/decentraal of centraal), bij het CBG of bij het EMA. Primair bij het tot stand komen van het label zijn dus de farmaceutische industrie en het CBG/EMA betrokken.

De groep die vanuit de registratieautoriteit 'meekijkt' met het vaststellen van de SmPC wordt echter steeds breder: Regulatory Project Leader

(RPL), juridisch adviseur, secretaris van het College, vertegenwoordiger in de Heads of Medicines Agencies (CMD(h)), en in toenemende mate patiënten (Collegelid: patiëntenvertegenwoordiging^{xiv}). De reden voor de betrokkenheid van een veelheid aan personen is onder meer gelegen in het feit dat er veel richtsnoeren (guidelines) zijn. Daar bovenop komt nog (nationaal) beleid, bv. over naamgeving.

Alle aspecten van een SmPC krijgen bij de beoordeling de aandacht en er wordt tot op de komma beoordeeld. Vaak gaan de discussies bij het vaststellen van de indicatie over de breedte van de populatie en/of indicatie. Dit is een belangrijk aspect, ook in het licht van eventuele beslissingen omtrent vergoedingen in een later stadium. Er bestaat een aantal uitgangspunten bij het vaststellen van de indicatie:

- Indien het om een vergelijkbaar product gaat als reeds geregistreerde producten: indicatie wordt hetzelfde, met dezelfde bewoording.
- Bij aanwezigheid van een clinical guideline worden veelal de aanwijzingen in deze guideline t.a.v. de uitvoering van klinische studies opgevolgd (doelgroepen en behandeldoelen). De indicatie is dan meestal duidelijk vanuit de Guideline (bijvoorbeeld diabetes type 2).
- De inclusiecriteria, het eindpunt van de studie, de mate waarin subgroepen zijn vertegenwoordigd en de benefit-risk in subgroepen, zijn bepalend voor de uiteindelijk toegekende indicatie.

De consistentie van de SmPCs wordt bevorderd door richtsnoeren en templates van de QRD-werkgroep (Working Group on Quality Review of Documents) van het EMA. In bijeenkomsten van de QRD-werkgroep vindt geen inhoudelijke discussie meer plaats.

De SmPC is gericht op de indicatie. Het registreren van off-label indicaties in de SmPC tekst is dus lastig omdat formeel geen off-label indicatie of een opmerking hierover geplaatst kan worden. Heel soms worden waarschuwingen opgenomen, indien het vermoeden bestaat dat off-labelgebruik een risico is voor een populatie. Soms wordt in het Risk Management Plan (RMP) de verplichting opgelegd om post-marketing te kijken naar off-labelgebruik bij bepaalde indicaties (Post Authorisation Studies; zie ook verderop).

4.2.2 *Trends in de inhoud van SmPCs*

In de loop der tijd werden SmPC-teksten steeds uitgebreider door toenemende eisen voor, met name, klinische studies. In zijn algemeenheid kan echter gesteld worden dat de SmPC nu een steeds helderder en kortbondiger document wordt. De informatie in het document is informatiever en toegankelijker. Sommige geïnterviewden menen dat de SmPC steeds meer een juridisch document wordt, waarin voorwaarden zijn vastgelegd voor verantwoord gebruik. Anderen delen deze mening echter niet en zien het vooral als een document met informatie voor zorgprofessionals.

^{xiv} Sinds 2015 is er een collegelid benoemd met het specifieke aandachtsgebied patiënten- en consumentenperspectief. [<https://www.cbg-meb.nl/actueel/nieuws/2015/10/01/annemieke-van-rensen-nieuw-collegelid-patienten--en-consumentenperspectief>]

Trends in de inhoud van SmPCs worden ook gedreven door ervaringen met geneesmiddelen bij gebruik in de praktijk. Als zich onverwacht ernstige bijwerkingen voordoen met een geneesmiddel, wordt het beleid van de registratieautoriteiten weer bijgesteld en voorzichtiger. Dit leidt er bijvoorbeeld toe dat indicaties in de SmPC vaker worden gepositioneerd als 'last resort' (d.w.z. in te zetten als andere farmacotherapeutische interventies niet geschikt zijn gebleken). Ook kan dit leiden tot uitbreiding van de rubrieken met betrekking tot contra-indicaties of waarschuwingen.

Sommige door de geïnterviewde experts beschreven ontwikkelingen zijn specifiek voor bepaalde indicatiegebieden. Voorbeelden van zulke ontwikkelingen zijn:

- Door de komst van nieuwe middelen voor een aandoening werd steeds specifiekere de indicatie omschreven en werd vermeld welke (combinatie van) middelen werkzaam zijn. Later veranderde dit tot het noteren van een brede indicatie en een beschrijving welke klinische studies met welke (combinatie van) middelen zijn uitgevoerd. Het is dan aan de voorschrijver om te bepalen welke (combinaties van) middelen mogelijk zijn en mee te wegen welke nog niet getest zijn. Voorbeelden hiervan: antidiabetica, middelen tegen Multiple Sclerose.
- Van het steeds specifiekere opschrijven van de indicatie, ingegeven door bijvoorbeeld de angst voor bijwerkingen, naar het noteren van meer algemene indicaties. Deze ontwikkeling komt mede door de veranderende behandelaanpak van artsen; zwaardere middelen worden in specifieke gevallen eerder ingezet. Voorbeelden hiervan zijn TNF-alfa remmers.
- Het opschrijven van een brede indicatie, maar met een advies aan voorschrijvers, bijvoorbeeld voor middelen tegen HIV.
- Steeds specifiekere aangeven welke middelen eerst geprobeerd moeten zijn voordat het betreffende middel in aanmerking komt, bijvoorbeeld bij oncologische producten.

4.2.3 *De SmPC in de medische praktijk*

Het verzamelen, beschikbaar maken en gebruiken van praktijkgegevens zijn cruciale aspecten in de link tussen registratie en praktijk. Al deze aspecten kunnen en moeten beter, aldus geïnterviewde experts.

Vaak worden gegevens verzameld over/voor een geregistreerde indicatie; denk hierbij aan verplichte post-marketing studies, zoals: (1) aanvullend bewijs d.m.v. patient registries (bijvoorbeeld voor orphan diseases), (2) Post Authorisation Safety Studies (PASS) en (3) Post Authorisation Efficacy Studies (PAES). Er wordt niet systematisch onderzocht of een geneesmiddel off-label wordt gebruikt.

Indien er wel data zijn (verzameld), moeten deze gegevens beschikbaar komen. Sommige geïnterviewde experts menen dat hier een rol ligt voor wetenschappelijke verenigingen. Als artsen veel informatie hebben binnengehaald over een bepaalde indicatie dan zouden zij dat kunnen laten opnemen in hun adviezen en (wetenschappelijke) richtlijnen en deze informatie ook met het College delen. Deze informatie zou ook via het Farmacotherapeutisch Kompas of via ziekenhuisapotheken verspreid

kunnen worden. Het is voor een registratiehouder vaak lastig om zicht te hebben waarvoor hun product wordt gebruikt.

Bij de beoordeling van (nieuwe) geneesmiddelen is er formeel geen link tussen de SmPC en de medische praktijk. Elk geneesmiddel wordt op eigen merites beoordeeld. Toch wordt een nieuw geneesmiddel soms gepositioneerd in de SmPC als tweedelijnsbehandeling, met name als de verwachting is dat de risico's van het nieuwe geneesmiddel groter zijn dan van reeds geregistreerde geneesmiddelen. Er wordt dus toch gekeken naar reeds bestaande geneesmiddelen. Daarnaast spelen patiënten een steeds belangrijker rol (patiëntenvertegenwoordiging in het College/CBG en in de EMA Scientific Advisory Groups/SAGs); zij zullen bestaande behandelingen meewegen in hun oordeel over het nieuwe geneesmiddel. De afweging van een SAG wordt meegenomen in de discussie bij het vaststellen van de indicatie. De SmPC en de medische praktijk komen in Nederland ook meer naar elkaar toe, bijvoorbeeld via de Commissie Praktijk van het CBG en door beoordelaars/Collegeleden die in de praktijk werken. Revisies van NHG-standaarden worden bijvoorbeeld al voorgelegd aan het CBG, zodat de informatie die bekend is bij het CBG gedeeld kan worden met de richtlijnopstellers.

In de praktijk wordt, menen de geïnterviewde experts, de SmPC in het algemeen niet door artsen/voorschrijvers gelezen. Zij zijn daarom niet altijd precies op de hoogte bij welke patiëntenpopulatie het geneesmiddel precies onderzocht is. Dit is ook niet eenvoudig te achterhalen, denk daarbij aan:

- de afwijkingen die kunnen bestaan tussen de SmPC-teksten van dezelfde type producten gemaakt door verschillende firma's (verschillende RVG nummers);
- de SmPCs van hele oude registraties, die maar weinig informatie bevatten;
- het feit dat het Farmacotherapeutisch Kompas of het Kinderformularium soms iets anders vermeldt dan in de SmPC teksten;
- het feit dat de publieke beoordelingsrapporten van het CBG/EMA lang niet altijd gevonden worden door de richtlijnopstellers.

Vanuit het oogpunt van off-labelgebruik van geneesmiddelen is het opnemen van geneesmiddelen in wetenschappelijke richtlijnen belangrijk. Het geeft aan dat er gegevens beschikbaar zijn en dat er is nagedacht over het wel/niet opnemen van een geneesmiddel in een richtlijn en in welke fase van een behandeling het middel gebruikt kan worden. Beroepsrichtlijnen zijn ook voor het CBG belangrijk, om te peilen wat er in de praktijk gebeurt.

Om de link tussen de SmPC en de praktijk te verbeteren wordt door sommige experts een andere manier van registreren geopperd. Hierbij zou het mogelijk moeten zijn dat academische groepen indicaties onderzoeken die dan door het CBG/EMA in de SmPC worden opgenomen. Nu is dit wettelijk gezien niet mogelijk. Het CBG/EMA kan momenteel niet een firma opleggen een bepaalde indicatie te registreren.

4.2.4 *Wetgeving*

Aan de geïnterviewden werd Artikel 49, lid 4, uit de Gnw voorgelegd: *"De houder van de handelsvergunning stelt het College onverwijld in kennis van alle door de bevoegde autoriteiten van andere lidstaten opgelegde verboden en beperkingen alsmede van alle andere nieuwe gegevens die op de afweging van de voordelen en risico's van het geneesmiddel van invloed kunnen zijn. De informatie betreft zowel positieve als negatieve resultaten van klinische proeven of andere onderzoeken voor indicaties en populaties, ongeacht of deze in de handelsvergunning zijn opgenomen, alsmede gegevens over gebruik van het geneesmiddel in afwijking van de voorschriften van de handelsvergunning."*

Niet alle geïnterviewde experts waren met artikel 49.4 bekend en het riep meermaals discussie op over het stuk 'alsmede gegevens over gebruik van het geneesmiddel in afwijking van de voorschriften van de handelsvergunning'. Dit lijkt te raken aan off-label. Echter, wanneer zou je dan moeten melden? Alleen afwijking in indicatie of ook in afwijking van de dosis of frequentie of leeftijd?

Sommigen van de geïnterviewde experts waren van mening dat dit soort informatie meegenomen wordt in Period Safety Update Reports (PSURs) en 'renewals' (i.e. herregistratie op het moment dat een geneesmiddel 5 jaar is geregistreerd). Hierbij moet alle beschikbare informatie worden ingebracht, dus ook literatuur. Ook worden gegevens die al tijdens de registratieaanvraag naar boven komen, bijvoorbeeld aanvullende gegevens vanuit (nieuwe) non-klinische en klinische studies, richting het CBG/EMA gerapporteerd.

Een andere expert vanuit de overheid was de volgende mening toegedaan: Bij een aanvraag moet alle relevante informatie worden ingezonden. Als er eenmaal een registratiedossier is, dan ontstaan er wel toevoegingen, maar zo'n dossier wordt niet steeds weer aangevuld met nieuwe onderzoeken. PSURs gaan alleen over veiligheid. De wet is waarschijnlijk alleen bedoeld om aan te geven dat alle relevante informatie (ook over indicaties die het niet gehaald hebben) bij indiening van het dossier aanwezig moet zijn. Pas dan kan het College een goede afweging maken, ook t.a.v. waarom geen aanvraag voor een bepaalde indicatie is gedaan. De aanvrager kan ook niet altijd zelf goed beoordelen welke informatie van belang is. Vandaar de brede insteek van de wet.

4.3 **Discussie**

De resultaten van de interviews laten zien dat het opstellen van de SmPC een zeer nauwkeurig en afgewogen proces is. Dit proces is echter niet statisch. Er is volgens de geïnterviewden een tendens dat indicaties steeds breder worden geformuleerd. Dit heeft als gevolg dat er een grotere verantwoordelijkheid bij voorschrijvers komt te liggen en impliceert ook dat dataverzameling in de praktijk na registratie van groter belang is. Het houdt echter niet alleen bij dataverzameling op. Indien er data verzameld zijn/worden, moeten deze gegevens beschikbaar komen voor onderzoek en teruggekoppeld worden aan het CBG of het EMA. Tot op heden is het wijzigen van de SmPC, in het kader

van een indicatieuitbreiding, uitsluitend voorbehouden aan de registratiehouder. Uit de interviews komt naar voren dat registratie door niet-bedrijven mogelijk zou moeten zijn.

Verder komt uit de interviews naar voren dat consistentie van informatie tussen verschillende bronnen van belang is. Dit geldt niet alleen voor SmPC-teksten van dezelfde producten, maar ook om bijvoorbeeld aanvullende informatie in richtlijnen. Het toevoegen en het consistent maken van deze informatie zorgt ervoor dat een voorschrijver een bewustere en gewogen keuze kan maken voor het off-label voorschrijven van geneesmiddelen.

5 Therapeutische gebieden, omvang en drijfveren

5.1 Methode

Er is een systematische literatuurstudie uitgevoerd om informatie te verzamelen over de aard (i.e. therapeutische gebieden en geneesmiddelen) en omvang van off-labelgebruik in Nederland. De elektronische databases PubMed en Embase werden doorzocht voor de periode 2000-2015. Het zoekprofiel werd ontwikkeld en geoptimaliseerd in samenwerking met een informatiespecialist.

Publicaties werden opgenomen bij voldoen aan alle van de volgende criteria:

- Heeft betrekking op off-labelgebruik van geregistreerde geneesmiddelen voor menselijk gebruik.
- Bevat gegevens over omvang en/of aard in Nederland.
- Betreft een peer-reviewed publicatie.

Publicaties werden uitgesloten bij één of meer van de volgende criteria:

- Heeft alleen betrekking op niet-geregistreerde geneesmiddelen.
- Richt zich alleen op het probleem van het gebrek aan harmonisatie van SmPCs.
- Heeft alleen betrekking op de werkzaamheid en/of veiligheid van een product opgenomen in een 'Compassionate Use Programme'.

De zoekactie leverde 57 publicaties op. De titels en samenvattingen werden onafhankelijk door twee onderzoekers beoordeeld op inclusie/exclusie volgens de bovengenoemde criteria. Meningsverschillen werden opgelost door discussie. Na deze selectie resteerden 35 publicaties. Vervolgens werd de volledige tekst opgevraagd en gelezen voor het uiteindelijke besluit tot inclusie/exclusie. Voorts werd gezocht in 'grijze' literatuur (bijvoorbeeld rapporten van overheidsinstanties of beroepsgroepen). Dit resulteerde uiteindelijk in 23 geïncludeerde publicaties vanuit wetenschappelijke literatuur en 5 rapporten.

Voor het maken van een overzicht van drijfveren voor off-labelgebruik is gebruik gemaakt van de casussen die zijn beschreven in hoofdstuk 6.

5.2 Resultaten

5.2.1 *Therapeutische gebieden en omvang*

Een overzicht van alle geïncludeerde publicaties is te vinden in Bijlage 3. De publicaties leverden 20 verschillende studies op. In de betreffende tabel is per studie/publicatie aangegeven wat de off-label indicaties waren, voor welke geneesmiddelen(groepen) off-labeltoepassingen werden vermeld, voor welke leeftijdscategorie het off-labelgebruik is onderzocht, wat de gerapporteerde omvang was en wat de herkomst (bv. database, patiëntendossiers, interviews) is van de gegevens.

Kinderen

Het merendeel van alle geïncludeerde studies (15 van 20 studies) focust op off-labelgebruik bij kinderen (0-18 jaar). Het gaat om voorschrijf- en

aflevergegevens in de eerstelijnszorg alsmede voorschrijfgegevens op kinderafdelingen van ziekenhuizen.

Het percentage off-labelgebruik van het totale aantal onderzochte voorschriften/afgeleverde geneesmiddelen per studie varieert van 0,9% tot 100%. **Geneesmiddelgroepen** waar het gemeten percentage off-labelgebruik groter was dan 50% zijn:

- orale anticonceptiemiddelen (82-100%);
- oog- en oormedicatie (75-79%);
- dermatologische geneesmiddelen (56%);
- hypnotica en sedativa (84%);
- antidepressiva (58%);
- antipsychotica (52-60%);
- antimigrainemiddelen (94%);
- anticholinergica voor inhalatie (89%).

Het gebruik is veelal off-label door een afwijkende leeftijdscategorie, dosering of formulering (ongeschikt voor de leeftijdscategorie) ten opzichte van de SmPC van het betreffende geneesmiddel.

De off-label **indicaties** worden meestal niet gerapporteerd. In de studies waar dit wél gebeurde, waren de indicaties:

- ADHD, hyperactiviteit;
- angst;
- autisme;
- astma;
- enuresis nocturna;
- persistente oligo-artculaire juveniele idiopatische artritis.

Volwassenen

Het aantal onderzoeken naar off-labelgebruik bij volwassenen is beperkt (5 van 20 geïnccludeerde studies). Antipsychotica, antidepressiva, anti-epileptica en benzodiazepines zijn **geneesmiddelgroepen** die worden gemeld, met percentages off-labelvoorschriften van 34-54% ten opzichte van het totaal aantal onderzochte voorschriften per studie.

De studies in volwassenen rapporteren de volgende off-label **indicaties**:

- duizeligheid (uitgezonderd ziekte van Ménière);
- rugpijn;
- spanningshoofdpijn, hoofdpijn;
- persoonlijkheidsstoornissen;
- agressie, agitatie;
- ADHD;
- depressie en angst;
- slaapstoornissen;
- acute stress;
- dementie;
- psychose;
- neuropatische pijn.

5.2.2 *Drijfveren*

Een overzicht van de gevonden drijfveren staat in Tabel 1.

Tabel 1 Drijfveren voor off-labelgebruik

Casus	Drijfveren*										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1. Acetylsalicylzuur											X
2. Basiliximab						X					
3. Bevacizumab	X [#]		X	X				X			
4. Bosentan	X	X									
5. Carbamazepine				X				X		X	
6. Estradiol			X								
7. Ethinylestradiol, cyproteronacetaat			X				X		X		
8. Ezetimib	X	X			X						
9. Ketoconazol		X									
10. Methyfenidaat		X			X	X					
11. Misoprostol			X	X							
12. Nieuwe combinaties van Direct Acting Antivirals						X					
13. Paroxetine			X	X					X		
14. Prednisolon	X										
15. Rituximab	X									X	
16. Rofecoxib						X	X				
17. Simvastatine											X
18. Tetrabenazine		X									
19. Tioguanine				X		X					X

*Geïdentificeerde drijfveren voor off-labelgebruik:

1. Onvervulde medische noodzaak
2. De geregistreerde indicatie van het product is ingeperkt tot een bepaalde subgroep (bijv. leeftijd).
3. De kosten voor het off-label product zijn lager dan voor het on-label product of het on-label product wordt niet (volledig) vergoed.
4. Het off-labelgebruik is al lang bekend en ingeburgerd in de praktijk (bijvoorbeeld in een behandelrichtlijn).
5. De baten-risico balans valt "in het grijze gebied" en de indicatie is om die reden uiteindelijk niet geregistreerd of weer ingetrokken.
6. De baten-risico balans (b)lijkt beter te zijn met de off-label toepassing, voor de gehele populatie of op individueel niveau.
7. De mogelijkheid tot off-labelgebruik wordt geopperd (bijv. via internet).
8. Het off-labelgebruikte geneesmiddel heeft hetzelfde werkingsmechanisme als het on-label geregistreerde product.
9. Redenen van praktische aard met betrekking tot het gebruik (bijv. toedieningsgemak, doseerfrequentie, tevens anticonceptie).
10. Het ziektemechanisme van de off-label indicatie en on-label indicatie is vergelijkbaar.
11. Op basis van (beperkte) onderzoeksgegevens (b)lijkt de off-label toepassing een goede aanvulling te zijn op het beschikbare arsenaal.

#Aanvankelijk was dit een drijfveer; dat is later veranderd, bijv. door het beschikbaar komen van een geregistreerd on-label alternatief.

5.3 **Discussie**

Off-label voorschrijven komt veelvuldig voor, zowel in de eerstelijnszorg als in de tweedelijnszorg. De gerapporteerde omvang varieert van <5% tot >90%. Studies beschreven in de literatuur beperken zich veelal tot een bepaalde setting (bv. ziekenhuis, huisartsenpraktijk, crisisdienst psychiatrie), een specifieke populatie (bv. kinderen of patiënten met een bepaalde aandoening) en/of een afgebakende groep geneesmiddelen (bv. respiratoire geneesmiddelen, antipsychotica). Het is niet goed mogelijk om een volledig beeld te krijgen wat betreft de omvang van off-labelgebruik, de geneesmiddelgroepen en de indicatiegebieden.

De drijfveren voor off-labelvoorschrijven kunnen heel divers zijn. Voor een uitgebreidere discussie hierover wordt verwezen naar hoofdstuk 6.3.1.

6 Analyse van casussen

6.1 Methode

6.1.1 *Selectie van casussen*

Om een zo breed mogelijk beeld te schetsen van aspecten die rondom off-labelgebruik kunnen spelen, zijn casussen geselecteerd op basis van verschillende criteria:

- a. Casus leidde tot maatschappelijke aandacht in Nederland (bv. media-aandacht).
- b. Casus werd onder de aandacht gebracht door het zorgveld (bv. beroepsgroepen, patiënten, farmaceutische industrie en/of zorgverzekeraars).
- c. Casus was onderdeel van een juridische discussie (bv. rechtszaak, IGZ-standpunt, CBG-standpunt).
- d. Casus kwam aan de orde bij overheidspartijen (bv. in rapporten, Kamervragen, discussies rondom markttoelating).

Diverse casussen zijn aangedragen door experts uit het veld en vanuit de overheid. Daarnaast kwamen uit een recent uitgevoerde Europese studie naar off-labelgebruik, uitgevoerd door Nivel, RIVM en EPHA, casussen naar voren [8]. Tot slot werd ook een aantal casussen gesignaleerd in de literatuur studie. Op basis van de bovengenoemde criteria zijn uiteindelijk 19 casussen geselecteerd met (mogelijke) relevantie voor Nederland.

6.1.2 *Analyse*

Voor elk van de geselecteerde casussen werd de volgende informatie verzameld:

- off-label aspect (bv. indicatie, doelgroep, dosering, toedieningsroute);
- geregistreerde indicatie, doelgroep, dosering, toedieningsroute;
- off-labelgebruik opgenomen in beroepsrichtlijn?
- drijfveren voor off-labelgebruik;
- probleem/discussiepunt.

De informatie is verkregen door raadpleging van wetenschappelijke literatuur, de Geneesmiddeleninformatiebank van het CBG, het Farmacotherapeutisch kompas, apotheek.nl, de NHG (Nederlands Huisartsen Genootschap) standaarden, het Kinderformularium, het Informatorium Medicamentorum van de KNMP, standaarden op de website zorginzicht.nl, websites van beroepsverenigingen, websites van overheidspartijen en websites van patiëntenverenigingen.

6.2 Resultaten

Een overzicht van de gevonden informatie per casus is opgenomen in Tabel 2. In bijlage 4 zijn de casussen nader beschreven en wordt per casus besproken wat de relatie van het off-labelgebruik is met het systeem van markttoelating en vergoeding.

Tabel 2 Informatie per casus

Casus	Off-labelgebruik ^a	On-label gebruik (volgens de SmPC)	Off-labelgebruik vermeld in een landelijk gedragen bron?					Elders?
			FK	KF	IM	Apotheek.nl	Beroepsrichtlijn	Overige bronnen
1. Acetylsalicylzuur	Darmkanker	Acetylsalicylzuur 80 mg cardio: <ul style="list-style-type: none"> • secundaire preventie van het myocardinfarct; • primaire preventie van cardiovasculaire voorvallen bij patiënten waarvan verwacht wordt dat ze een hoge kans op een eerste cardiovasculaire gebeurtenis hebben op basis van de huidige behandelrichtlijnen, als aanvulling op correctie van andere risicofactoren; • secundaire preventie van transiënte ischemische aanvallen (TIA) en ischemische cerebrovasculaire accidenten (CVA), mits intracerebrale bloedingen 	Nee	n.v.t.	Nee	Nee	Nee	Vermeld op www.kanker.nl dat er aanwijzingen zijn voor een relatie tussen aspirine en darmkanker, maar dat de toegevoegde waarde nog onderzocht moet worden.

Casus	Off-labelgebruik ^a	On-label gebruik (volgens de SmPC)	Off-labelgebruik vermeld in een landelijk gedragen bron?					Elders?
			FK	KF	IM	Apotheek.nl	Beroepsrichtlijn	Overige bronnen
		zijn uitgesloten; <ul style="list-style-type: none"> • behandeling van stabiele en instabiele angina pectoris; • preventie van graft-occlusie na aortacoronaire bypass (CABG), preventie van trombose van shunt voor nierdialyse. 						
2. Basiliximab	a) Immunosuppressie na harttransplantatie b) Immunosuppressie na levertransplantatie	Simulect®: Preventie van acute orgaanresectie bij <i>de novo</i> allogene niertransplantatie bij volwassen en pediatrische patiënten (1-17 jaar).	Nee	Nee	Nee	Nee	Nee	Basiliximab is opgenomen in het Behandelprotocol levertransplantatie van het Erasmus MC Rotterdam
3. Bevacizumab	Leeftijdgebonden Maculadegeneratie	Avastin®: Diverse kankersoorten (voor details: zie SmPC): <ul style="list-style-type: none"> • Colon- en rectumcarcinoom • Borstkanker 	Ja	n.v.t.	Ja	Ja	Eerste keuze behandeling van Leeftijdgebonden Maculadegeneratie	-

Casus	Off-labelgebruik ^a	On-label gebruik (volgens de SmPC)	Off-labelgebruik vermeld in een landelijk gedragen bron?					Elders?
			FK	KF	IM	Apotheek.nl	Beroepsrichtlijn	Overige bronnen
		<ul style="list-style-type: none"> Niet-kleincellige longkanker Niercelkanker Ovarium- tuba- of primair peritoneaal carcinoom Cervixcarcinoom 					generatie in de NOG richtlijn 2014	
4. Bosentan	Bij kinderen: vermindering van het aantal nieuwe digitale ulcera bij patiënten met systemische sclerose en aanhoudende digitale ulcera.	<p>Tracleer®:</p> <ul style="list-style-type: none"> Behandeling van pulmonale arteriële hypertensie (PAH) Vermindering van het aantal nieuwe digitale ulcera bij patiënten met systemische sclerose en aanhoudende digitale ulcera <p>Bij systemische sclerose met aanhoudende digitale ulcera zijn er geen gegevens betreffende veiligheid en effectiviteit bij patiënten jonger dan 18 jaar. Er zijn geen farmacokinetische</p>	Nee	Nee	Nee	Nee	-	-

Casus	Off-labelgebruik ^a	On-label gebruik (volgens de SmPC)	Off-labelgebruik vermeld in een landelijk gedragen bron?					Elders?
			FK	KF	IM	Apotheek.nl	Beroepsrichtlijn	Overige bronnen
		gegevens voor Tracleer bij jonge kinderen met deze ziekte.						
5. Anti-epileptica	Neuropatische pijn	<p>Carbamazepine:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Epilepsie • Acute manie en bipolaire stoornis • Alcoholabstinentiesyndroom • Trigemineusneuralgie • Polyurie en polydipsie • Diabetes insipidus centralis <p>Pregabaline:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Epilepsie • Gegeneraliseerde angststoornis • <i>Perifere en centrale neuropatische pijn</i> <p>Gabapentine:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Epilepsie • Perifere neuropatische pijn 	Nee	Ja, gabapentine en carbamazepine worden genoemd.	Ja, gabapentine en carbamazepine worden genoemd.	Ja, gabapentine en carbamazepine worden genoemd.	De off-label toepassing van gabapentine en pregabaline worden genoemd in de NHG standaard pijn	-

Casus	Off-labelgebruik ^a	On-label gebruik (volgens de SmPC)	Off-labelgebruik vermeld in een landelijk gedragen bron?					Elders?
			FK	KF	IM	Apotheek.nl	Beroepsrichtlijn	Overige bronnen
6. Estradiol	Bij meisjes: voorafgaand aan een groeihormoon-onderzoek	Cetura®: Puberteitsinductie bij meisjes 2 mg tabletten: Estrofem® en Zumenon®; Pleister voor transdermaal gebruik: System®: <ul style="list-style-type: none"> • Hormoonsuppletie-therapie • Preventie van postmenopauzale osteoporose 	Nee	Ja	Ja	Ja	De off-label toepassing wordt genoemd in de Klinische Richtlijn Turner Syndroom	
7. Ethinylestradiol, cyproteronacetaat	Anticonceptiemiddel	Behandeling van matige tot ernstige acne gerelateerd aan androgene gevoeligheid (met of zonder seborroe) en/of hirsutisme bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd.	Nee	n.v.t.	Nee	Nee (wel een waarschuwing opgenomen dat het niet meer als anticonceptiepil wordt gebruikt)	Nee (geen eerste keuze in de NHG-Standaard Acne)	
8. Ezetimib	Bij kinderen: <ul style="list-style-type: none"> • Primaire 	Ezetrol®: <ul style="list-style-type: none"> • Primaire 	Nee	Ja	Nee	Nee	Nee	-

Casus	Off-labelgebruik ^a	On-label gebruik (volgens de SmPC)	Off-labelgebruik vermeld in een landelijk gedragen bron?					Elders?
			FK	KF	IM	Apotheek.nl	Beroepsrichtlijn	Overige bronnen
	hypercholesterolemie <ul style="list-style-type: none"> • Homozygote familiale hypercholesterolemie • Homozygote sitosterolemie 	hypercholesterolemie <ul style="list-style-type: none"> • Preventie van cardiovasculaire voorvallen • Homozygote familiale hypercholesterolemie • Homozygote sitosterolemie 						
9. Ketoconazol	Bij kinderen: <ul style="list-style-type: none"> • Seborroïsch eczeem van de behaarde hoofdhuid • seborroïsche dermatitis 	Ketoconazol crème of shampoo: <ul style="list-style-type: none"> • Infecties van de huid door Trichophyton-, Epidermophyton-, Pityrosporum-, Candida- en Microsporum-soorten bij volwassenen • Seborroïsche dermatitis bij volwassenen 	Ja	Ja	Ja	Ja	Gebruik wordt genoemd in de FTR Seborroïsch eczeem van het NHG	-
	Bij volwassenen: Schimmelinfecties van de huid	Ketoconazol tabletten: behandeling van endogeen syndroom van Cushing bij volwassenen en adolescenten ouder dan 12	Nee	n.v.t.	Nee	Nee	Volgens de Richtlijn constitutioneel eczeem van de NVDV is er	-

Casus	Off-labelgebruik ^a	On-label gebruik (volgens de SmPC)	Off-labelgebruik vermeld in een landelijk gedragen bron?					Elders?
			FK	KF	IM	Apotheek.nl	Beroepsrichtlijn	Overige bronnen
		jaar					geen unaniem oordeel over het nut van ketoconazol per os	
10. Methylfenidaat	ADHD in volwassenen (behalve als voortgezette behandeling)	Concerta®: ADHD bij kinderen en jongeren tussen 6 en 18 jaar. Concerta is niet voor de behandeling van ADHD om voor het eerst een behandeling te beginnen bij volwassenen. Wanneer de behandeling al op een jonge leeftijd is gestart, kan het wenselijk zijn dat de behandeling op volwassen leeftijd wordt voortgezet.	Nee	n.v.t.	Ja	Nee	Eerste keuze behandeling volgens de NVVP Richtlijn ADHD bij volwassenen	-
11. Misoprostol	<ul style="list-style-type: none"> Cervicale rijping voorafgaand aan instrumenteel onderzoek 	Cytotec®: Preventie van door NSAID-gebruik veroorzaakte maag- en darmulcera	Nee	n.v.t.	Ja, voor: - afbreking van de zwangerschap tot	Ja, voor het afbreken van een zwangerschap en ook om een bevalling	Gebruik bij zwangerschap saf-breking en inleiding bij de bevalling worden	-

Casus	Off-labelgebruik ^a	On-label gebruik (volgens de SmPC)	Off-labelgebruik vermeld in een landelijk gedragen bron?					Elders?
			FK	KF	IM	Apotheek.nl	Beroepsrichtlijn	Overige bronnen
	van de baarmoeder <ul style="list-style-type: none"> • Inleiden van de bevalling • Behandeling van gemiste en onvolledige miskramen • Inductie van abortus • Behandeling van postpartum bloedingen 				63 dagen na de laatste menstruatie, in combinatie met mifepriston - verweking en dilata-tie van de cervix vooraf-gaand aan instru-mentele abortus	in te leiden	genoemd in de NVOG richtlijnen " Zwangerscha psafbrekking tot 24 weken " en " inductie bij onrijpe cervix "	
12. Direct Acting Antivirals (DDAs)	Ongeregistreerde combinaties van geregistreerde DDA's voor de indicatie hepatitis C of	Sovaldi® (sofosbuvir) is geïndiceerd in combinatie met andere geneesmiddelen voor de behandeling van chronische hepatitis C (CHC) bij volwassenen. Mogelijke	Nee	n.v.t.	Nee	Nee	Verschillende combinaties worden genoemd in de Richtsnoer behandeling	-

Casus	Off-labelgebruik ^a	On-label gebruik (volgens de SmPC)	Off-labelgebruik vermeld in een landelijk gedragen bron?					Elders?
			FK	KF	IM	Apotheek.nl	Beroepsrichtlijn	Overige bronnen
	voor ongeregistreerde indicaties.	combinaties zijn Sovaldi + ribavirine +-peginterferon alfa. Daklinza® (daclatasvir) is in combinatie met andere geneesmiddelen geïndiceerd voor de behandeling van een chronische infectie met het hepatitis C-virus (HCV-infectie) bij volwassenen. Mogelijke combinaties zijn: Daklinza + sofosbuvir +- ribavirine					hepatitis C infectie	
13. Paroxetine	<ul style="list-style-type: none"> • Polyneuropathie • Vroegtijdige zaadlozing • Jeuk in de palliatieve fase 	Seroxat®: <ul style="list-style-type: none"> • Episodes van depressie in engere zin • Obsessief-compulsieve stoornis • Paniekstoornis met of zonder agorafobie • Sociale angststoornis/sociale fobie • Gegeneraliseerde 	Nee	n.v.t.	Ja	Ja	Gebruik bij vroegtijdige zaadlozing wordt genoemd in de NHG standaard seksuele klachten en de Richtlijn Vroegtijdige	-

Casus	Off-labelgebruik ^a	On-label gebruik (volgens de SmPC)	Off-labelgebruik vermeld in een landelijk gedragen bron?					Elders?
			FK	KF	IM	Apotheek.nl	Beroepsrichtlijn	Overige bronnen
		angststoornis <ul style="list-style-type: none"> • Post-traumatische stress stoornis 					zaadlozing. Gebruik bij Polyneuropathie staat in de (verouderde) Richtlijn Polyneuropathie	
14. Prednisolon	Duchenne musculaire dystrofie	Prednisolon: <ul style="list-style-type: none"> • reumatische aandoeningen • longaandoeningen • maag- en darmaandoeningen • leverontsteking • bloedziekten • nieraandoeningen • aangeboren vergroting van de bijnier • verschillende vormen van kanker met of zonder uitzaaiingen • aandoeningen van het zenuwstelsel, waaronder multiple sclerose en 	Nee	Nee	Nee	<u>Ja</u> , voor kinderen	-	Gebruik wordt genoemd op de website van Spierziekten Nederland en in de van richtlijn De diagnose en behandeling van Duchenne Spierdystrofie: een richtlijn voor families, van het "Duchenne Parent Project"

Casus	Off-labelgebruik ^a	On-label gebruik (volgens de SmPC)	Off-labelgebruik vermeld in een landelijk gedragen bron?					Elders?
			FK	KF	IM	Apotheek.nl	Beroepsrichtlijn	Overige bronnen
		vochtophoping in de hersenen ten gevolge van uitzaaiingen van tumoren <ul style="list-style-type: none"> • oogaandoeningen • ernstige huidaandoeningen • heftige overgevoelighedsreacties • ter onderdrukking van de afweerreacties bij orgaantransplantaties 						
15. Rituximab	<ul style="list-style-type: none"> • Refractaire systemische lupus erythematoses • Refractaire lupus nefritis • Refractair primair syndroom van Sjögren • Refractaire ANCA 	Mabthera®: <ul style="list-style-type: none"> • Stadium III-IV Non-Hodgkinlymfoom • Chronische lymfatische leukemie • Reumatoïde artritis • Granulomatose met polyangiitis en microscopische polyangiitis 	Nee	Ja, voor een deel van de off-label indicaties	Ja, voor een deel van de off-label indicaties	Nee	Gebruik als tweedelijnsbehandeling voor ITP bij volwassenen wordt genoemd in de Richtlijn Primaire Immune gemedieerde Trombocytopenie	-

Casus	Off-labelgebruik ^a	On-label gebruik (volgens de SmPC)	Off-labelgebruik vermeld in een landelijk gedragen bron?					Elders?
			FK	KF	IM	Apotheek.nl	Beroepsrichtlijn	Overige bronnen
	geassocieerde vasculitis <ul style="list-style-type: none"> • Refractaire Immune Thrombocytopenie (ITP) • Refractaire thrombotische thrombocytopenische purpura • Autoimmuun Hemolytische Anemie. • Ook: gebruik bij kinderen 						nie van de NVvH	
16. Rofecoxib	Pijnstiller bij diverse aandoeningen	n.v.t. (niet meer geregistreerd)	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.
17. Simvastatine	Multiple Sclerosis	Simvastatine: <ul style="list-style-type: none"> • Hypercholesterolemie • Cardiovasculaire preventie 	Nee	Nee	Nee	Nee	-	Geen informatie gevonden over gebruik van simvastatine bij MS op NVN

Casus	Off-labelgebruik ^a	On-label gebruik (volgens de SmPC)	Off-labelgebruik vermeld in een landelijk gedragen bron?					Elders?
			FK	KF	IM	Apotheek.nl	Beroepsrichtlijn	Overige bronnen
								website (neurologie.nl) of Vereniging MS Nederland (msvereniging.nl)
18. Tetrabenazine	Chorea bij de ziekte van Huntington in kinderen	Tetrabenazine: Gebruik bij hyperkinetische bewegingsstoornissen bij de ziekte van Huntington, bij volwassenen.	Nee	Nee	Nee	Nee	-	Vermeld op de website van orpha.net http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=NL&Expert=248111
19. Tioguanine	Chronische darmziekten: colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn	Lanvis®: <ul style="list-style-type: none"> acute myeloïde leukemie acute lymfatische leukemie 	Ja*	Nee	Ja*	Ja*	Opgenomen in de Handleiding behandeling IBD 2014-2015 (gemandateerd door de NVMDL)	-

*Dit betreft de inmiddels geregistreerde indicatie.

6.3 Discussie

Uit de casussen komen vier hoofdpunten naar voren:

- 1) De **aanleiding** voor off-labelgebruik komt op hoofdlijn voort uit een medische behoefte of uit kostenoverwegingen.
- 2) De **rationale** en mate van **bewijsvoering** ter onderbouwing van het off-labelgebruik verschillen per casus.
- 3) De **systemen** van markttoelating en van vergoedingen bevatten een aantal elementen die off-labelgebruik in de hand kunnen werken.
- 4) De **informatie** over off-labelgebruik van een geneesmiddel verschilt tussen de diverse landelijke bronnen.

Deze vier punten worden hieronder besproken.

6.3.1 *Aanleiding voor off-labelgebruik*

In een meerderheid van de besproken casussen is **medische behoefte** de aanleiding. Met een blik op de details is er echter een aantal subcategorieën te onderscheiden:

- Onvervulde medische noodzaak: er is geen enkele on-label optie beschikbaar, terwijl een (farmacotherapeutische) interventie noodzakelijk is.
- Laatste toevlucht: de on-label opties waren onvoldoende effectief, terwijl een opvolgende (farmacotherapeutische) interventie noodzakelijk is.
- Noodzakelijke aanvulling op het beschikbare arsenaal (bijvoorbeeld omdat de on-label opties bij sommige patiënten niet ingezet kunnen worden).
- De baten-risico balans voor het off-labelgebruikte product blijkt gunstiger te zijn dan voor het on-label product.
- Er zijn praktische voordelen bij gebruik van het off-label product ten opzichte van het on-label product (bijvoorbeeld toediengemak of gebruiksgemak).

Op zichzelf kunnen dit allemaal legitieme redenen zijn om een geneesmiddel off-label toe te passen bij een individuele patiënt.

En voor de casussen waarbij **economische motieven** de aanleiding waren, kunnen we onderscheid maken in:

- De kosten voor het on-label geneesmiddel zijn veel hoger dan voor het off-label product, terwijl er geen relevant verschil is in de effectiviteit van beide producten.
- Het on-label product wordt niet vergoed, terwijl het off-label product wél wordt vergoed.
- De patiënt moet bijbetalen voor het on-label product, terwijl dat niet het geval is voor het off-label product.

De aanleiding, en daarmee ook de noodzaak, voor off-labelgebruik kan dus sterk verschillen per casus.

6.3.2 *Rationale en bewijsvoering*

De keuze om juist het betreffende geneesmiddel off-label te gebruiken, kent verschillende achtergronden. De rationale kan zijn:

- Het is een extensie van het geregistreerde gebruik (bijvoorbeeld: geregistreerd voor volwassenen, maar nu off-labelgebruikt bij kinderen voor dezelfde indicatie; bijvoorbeeld: on-label is de inzet als 3^e of 4^e lijns therapie, het off-labelgebruik betreft 1^e of 2^e lijns therapie voor dezelfde indicatie).
- Het werkingsmechanisme van het off-labelgebruikte geneesmiddel is hetzelfde als van het on-label product.
- Het ziektemechanisme van de off-label indicatie is hetzelfde als voor de on-label indicatie.
- Het is een verbreding van het geregistreerde gebruik (bijvoorbeeld in geval van symptoombestrijding: symptomen van de off-label indicatie en de geregistreerde indicatie zijn vergelijkbaar, zoals pijn bij beweging).

En de mate van bewijsvoering kan zijn:

- Er is sterk klinisch bewijs beschikbaar voor de off-label toepassing (bijvoorbeeld beoordeeld volgens de GRADE-systematiek).
- De off-label toepassing is al jarenlang bekend en ingeburgerd als goede behandeloptie in de praktijk (bijvoorbeeld opgenomen in een behandelrichtlijn).
- Er is enig klinisch bewijs beschikbaar voor de off-label toepassing, maar dit is (nog) niet sterk wanneer dit beoordeeld wordt (bijvoorbeeld volgens de GRADE-systematiek).

De achtergronden en de sterkte van de bewijsvoering voor het off-labelgebruik kan sterk verschillen per casus. Daarnaast komt het ook voor dat de voorschrijver zich niet bewust is van het feit dat een voorschrift off-label is.

6.3.3 *Systemen voor markttoelating en vergoeding*

In het merendeel van de besproken casussen was er sprake van een medische behoefte: er was geen, geen geschikt of een minder geschikt on-label alternatief. Er werd hierin vanuit het markttoelatingssysteem (nog) niet voorzien door:

- (1) uitbreiding van de SmPC van het geregistreerde product met de off-label toepassing, of
- (2) aanvraag voor registratie van een nieuw product met de off-label toepassing, of
- (3) het behouden van een on-label product op de markt, waardoor niet uitgeweken hoeft te worden naar off-labelgebruik van een ander product.

Het markttoelatingssysteem is zodanig ingericht dat voor (1), (2) en (3) het initiatief bij de registratiehouder ligt. Ook al is er sterke bewijskracht vanuit klinisch onderzoek, dan resulteert dit niet per definitie in een uitbreiding van de SmPC van het geregistreerde product. Ook kan een registratiehouder doorgaans niet gedwongen worden om een product in de handel te houden en kan de intrekking van een handelsvergunning niet altijd worden voorkomen (ondanks inspanningen van het CBG tot behoud van een product). Voor (2) moet er bereidheid zijn om een registratie aan te vragen. Dus ook hier ligt het initiatief bij een (toekomstig) registratiehouder.

Het initiatief door een registratiehouder voor (1), (2) of (3) kan verhinderd worden door de volgende punten:

- Het is vanuit **economisch oogpunt** niet aantrekkelijk voor de registratiehouder om te investeren in de off-label toepassing. Dit kan bijvoorbeeld het geval zijn wanneer het geneesmiddel uit patent is, er meerdere generieken zijn geregistreerd, de prijs van het geneesmiddel laag is, en/of er geen toename in gebruik wordt verwacht na registratie van de off-label toepassing. *Zie casus Acetylsalicylzuur, Anti-epileptica en Ketoconazol.* Een prikkel om te investeren ontbreekt.
- Het is vanuit **praktisch oogpunt** lastig om de vereiste klinische bewijsvoering te vergaren. Deze situatie doet zich bijvoorbeeld voor bij kleine populaties (weesziekten) en kwetsbare groepen (kinderen, zwangeren, ouderen). *Zie casus Bosentan, Ezetimib, Prednisolon, Rituximab en Tetrabenazine.* Maar ook registratie van gecombineerde toepassing van twee of meer originele producten kan lastig zijn. *Zie casus Basiliximab en Direct Acting Antivirals.* Tot slot kan het gebruik van bestaande bewijsvoering vanuit wetenschappelijke literatuur lastig zijn, omdat deze studies niet (allemaal) conform vigerende registratie-eisen zijn uitgevoerd. *Zie casus Tioguanine.*
- Er zijn **strategische redenen** voor een registratiehouder om niet tot registratie van de off-label toepassing over te gaan. Dit kan bijvoorbeeld aan de orde zijn bij politiek gevoelige indicaties, zoals abortus. *Zie casus Misoprostol.* Maar ook marketingstrategie, productaansprakelijkheid of afbreukrisico zijn (bijvoorbeeld risico op afwijzing door de registratieautoriteiten) kunnen een rol spelen. *Zie casus Bevacizumab en Tioguanine.*

Vanuit de systemen van markttoelating en van bekostiging/financiering kan off-labelgebruik ook om de volgende redenen tot stand komen:

- De intrekking van een indicatie op initiatief van de registratieautoriteiten kan uiteindelijk tot off-labelgebruik voor die indicatie leiden. Dit geldt ook voor het afwijzen van een indicatie. *Zie casus Ezetimib, Methyfenidaat en Ketoconazol.*
- Off-labelgebruik kan resulteren in registratie van een nieuw product, waardoor de toepassing on-label wordt. Bij clustering in het GVS met andere onderling vervangbare geneesmiddelen, kan bij onvolledige vergoeding van het on-labelgebruik uitgeweken worden naar off-label toepassing van deze geneesmiddelen. *Zie casus Estradiol.* Het omgekeerde kan ook het geval zijn: het off-label product wordt vergoed, terwijl on-label producten niet worden vergoed. *Zie casus Ethinylestradiol/cyproteronacetaat.*

6.3.4 Informatie

In sommige landelijke bronnen wordt de off-label toepassing van een geneesmiddel vermeld, in andere niet (zie Tabel 2). Soms wordt het off-labelgebruik niet, of slechts voor een deel van de indicaties/doelgroepen, in een landelijke bron genoemd. Waarschijnlijk hebben deze verschillen te maken met de doelgroepen waarvoor de bronnen zijn bedoeld en het beleid ten aanzien van opname van off-label toepassingen. Voor zorgverleners zijn meerdere bronnen beschikbaar; een helder, volledig en toegankelijk overzicht van off-label toepassingen

van geneesmiddelen is wenselijk ten behoeve van verantwoord off-labelgebruik c.q. om aan de wettelijke verplichtingen te kunnen voldoen. In een aantal geraadpleegde richtlijnen vanuit de beroepsgroepen is duidelijk opgenomen dat een toepassing off-label is en welke wettelijke verplichtingen ('informed consent') dit met zich meebrengt. De invulling van deze wettelijke verplichtingen (bijvoorbeeld al dan niet vastleggen van 'informed consent' in het patiëntendossier) verschilt. In sommige gevallen wordt het vastleggen van een 'informed consent' niet nodig geacht. In andere richtlijnen wordt alleen aangegeven of het off-labelgebruik betreft en in een enkele (verouderde) richtlijn wordt überhaupt niet aangegeven dat het om een off-label toepassing gaat. Soms is off-labelgebruik van een specifiek geneesmiddel opgenomen in een lokaal instelingsformulier, maar niet in een landelijke richtlijn. Gezien de veelheid aan omstandigheden waaronder off-labelgebruik plaatsvindt (zie hierboven: aanleiding en bewijsvoering), is het zinvol om consensus te bereiken over het 'informed consent' (wanneer, hoe vast te leggen, welk type informatie voor de patiënt).

7 Beschouwing

Doel van dit onderzoek was om meer inzicht te krijgen in de complexiteit van off-labelgebruik van geneesmiddelen, inclusief mogelijke problematiek en mogelijkheden voor verbetering. In dit hoofdstuk wordt alle verzamelde informatie, inclusief de verslagen van de veldbijeenkomsten gehouden op 14 oktober 2014 (zie Bijlage 5) en op 7 maart 2017 (zie Bijlage 6), in beschouwing genomen.

7.1 Off-labelgebruik een probleem?

Tijdens de uitvoering van dit onderzoek kwam regelmatig de vraag naar voren of off-labelgebruik van geneesmiddelen een probleem is. Het antwoord op die vraag is niet een eenduidig ja of nee, maar hangt af van de verschillende gezichtspunten. Deze worden hieronder belicht.

7.1.1 *Patiënten*

De patiënt wil de meest optimale therapie, ongeacht of dit on-label of off-labelgebruik van een geneesmiddel is. In de veldbijeenkomst van 7 maart 2017 werd door de Patiëntenfederatie Nederland aangegeven dat de patiënt er op moet kunnen rekenen dat geneesmiddelen conform de stand van wetenschap en praktijk worden aangeboden. Zinnige en doelmatige zorg en 'samen beslissen' zijn daarbij belangrijke randvoorwaarden. Daartoe is het verstrekken van 'informatie op maat' door zorgverleners essentieel. In geval van off-labelgebruik ligt er, conform jurisprudentie, een verzwaarde informatieplicht op de schouders van de voorschrijvend arts. Uit eerder onderzoek van het RIVM is gebleken dat lang niet altijd aan deze informatieplicht (in de vorm van 'informed consent') wordt voldaan [1]. Eén van de redenen daarvoor is het feit dat zorgverleners zich niet altijd bewust zijn van het feit dat het voorschrift off-label is. Daarbij doet zich ook de situatie voor dat de off-label toepassing niet in de bijsluiters wordt vermeld. Dit kan tot verwarring leiden bij de patiënt als hierover niets is gezegd door de zorgverleners. De relevantie van 'informatie op maat' wordt bevestigd in de Europese off-label studie van Nivel-RIVM-EPHA [8].

Daarnaast is het voor de patiënt van belang of een off-label voorgeschreven geneesmiddel wordt vergoed. Vaak is er sprake van vergoeding, maar soms is er ten gevolge van GVS-clustering of specifieke voorwaarden geen (volledige) vergoeding.

- Vanuit de patiënt bezien zijn **informatie op maat** en **vergoeding** probleempunten.

7.1.2 *Zorgverleners*

Artsen, en ook apothekers, zijn wettelijk verplicht om de best mogelijke zorg aan de patiënt te leveren. Soms betekent dit dat off-label voorschrijven de beste optie is. Dit is dan wél aan wettelijke eisen gebonden, alsmede aan eisen in de richtlijnen vanuit de medische professie. Uit de veldbijeenkomst van 7 maart 2017 kwam duidelijk naar voren dat er veel vraagtekens zijn rondom het 'informed consent': (1) mondeling of schriftelijk vastleggen? (2) in alle off-label situaties nodig/gewenst? (3) waar is informatie beschikbaar? Bij dit laatste punt

doet zich de situatie voor dat de SmPC van een geneesmiddel een 'levend document' is: na registratie kan de SmPC worden gewijzigd en kan off-label on-label worden of vice versa. Op het moment van voorschrijven is een arts zich soms niet bewust van het feit dat er sprake is van off-label. De apotheker heeft geen zicht op de reden van voorschrijven van een geneesmiddelen en kan daarom ook niet weten of er sprake is van een off-label toepassing. Dat maakt het lastig om 'informatie op maat' te leveren. De relevantie van deze probleempunten wordt bevestigd in de Europese off-label studie [8].

- Vanuit de zorgverleners bezien is **informatie** een probleempunt.
- Vanuit de voorschrijver bezien zijn **bewustzijn** en het '**informed consent**' probleempunten.
- Vanuit de apotheker bezien is **inzage in de reden van voorschrijven** een probleempunt.

7.1.3 Registratieautoriteiten

Binnen het markttoelatingssysteem wordt elk product in principe op eigen merites beoordeeld. De (toekomstige) prijs van het geneesmiddel speelt daarbij geen rol. Dit is wél het geval bij de besluitvorming rondom bekostiging en financiering door het ministerie van VWS en zorgverzekeraars, en ook bij de plaatsbepaling van het geneesmiddel in behandelrichtlijnen. De plaatsbepaling van een geneesmiddel binnen het gehele beschikbare arsenaal wordt uiteindelijk gemaakt door de beroepsbeoefenaren in het zorgveld, veelal in richtlijnen, standaarden of protocollen. En de uiteindelijke afweging welke therapie het meest optimaal is wordt gemaakt op het niveau van arts/apotheker-patiënt. Dit toont ook meteen de kracht van het zorgsysteem: in de individuele keuze voor de meest optimale behandeling is er prescriptievrijheid. Bij deze keuze spelen, in aanvulling op de baten-risico balans, een afweging van kosten en baten van alle alternatieven, en de individuele kenmerken en voorkeuren van de patiënt (en arts) een rol.

Het markttoelatingssysteem is gericht op bescherming van de volksgezondheid. Daartoe worden strenge eisen gesteld aan de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid van een geneesmiddel, ook nadat het geneesmiddel tot de markt is toegelaten. Als een geneesmiddel eenmaal op de markt is, wordt het geneesmiddel in de medische praktijk soms off-labelgebruikt op basis van minder sterke bewijskracht. Ook is er geen, door het CBG/EMA, goedgekeurde productinformatie die specifiek betrekking heeft op de off-label toepassing. En daarnaast is er lang niet altijd systematische monitoring van werkzaamheid en veiligheid voor de betreffende off-label toepassing; er is bij CBG/EMA en Bijwerkingencentrum Lareb lang niet altijd zicht op de risico's van off-label gebruik. Op zichzelf hoeft dit allemaal geen probleem te zijn, omdat de beroepsgroepen zelf de verantwoordelijkheid (kunnen) nemen op al deze aspecten.

De drijfveren voor registratie door een registratiehouder vallen niet per definitie samen met belangen van de voorschrijvers en gebruikers van geneesmiddelen. Bij het streven van de registratieautoriteiten om reeds lang ingeburgerde off-label indicaties van niet langer gepatenteerde geneesmiddelen (drug-rediscovery) te laten registreren is het moeilijk om commercieel geïnteresseerde partijen te vinden. Het feit dat er commercieel weinig interesse is voor registratie van deze off-label

indicaties creëert een spanningsveld tussen hoge eisen aan klinische bewijsvoering hanteren en het streven naar de registratie van deze off-label indicaties.

Al met al rijst de vraag hoe het gebruik in de dagelijkse medische praktijk een toegevoegde waarde kan hebben voor de formele markttoelating, en vice versa.

- Vanuit de registratieautoriteiten bezien is **de verbinding tussen markttoelating en medische praktijk** een probleempunt.

7.1.4

Toezichthouder

Volgens de Gnw (Artikel 68) is het buiten de door het College geregistreerde indicaties voorschrijven van geneesmiddelen alleen geoorloofd wanneer daarvoor binnen de beroepsgroep protocollen en standaarden ontwikkeld zijn. Als deze protocollen of standaarden nog in ontwikkeling zijn, is overleg tussen de behandelende arts en de apotheker noodzakelijk. Overtreding van deze regels kan leiden tot een bestuurlijke boete.¹⁵ Het is voor de Nederlandse toezichthouder IGZ echter lastig om toe te zien op bovengenoemd Artikel 68 van de Gnw. Het feit dat er off-label is voorgeschreven bij een patiënt wordt vaak niet vastgelegd [18]. Hetzelfde geldt voor het al dan niet verstrekken van informatie hierover aan de patiënt ten behoeven van 'informed consent'. Daarnaast is het onduidelijk of, en zo ja hoe, off-labelgebruik in een eerste uitgiftegesprek door de apotheker aan de orde wordt gesteld: de apotheker is meestal niet op de hoogte van het feit dat er sprake is van off-labeltoepassing. In haar toezicht richt de IGZ zich op de grootste risico's in de zorg. Vanwege het beperkte zicht op risico's die zich voordoen als gevolg van off-labelgebruik (zie ook 8.1.6), is het moeilijk om het toezicht op Artikel 68 van de Gnw risicogestuurd vorm te geven. Ongeoorloofd off-label voorschrijven is in het verleden wél gesignaleerd en door de IGZ verboden (finasteride voor alopecia bij vrouwen, 2015; humaan choriongonadotrofine als afslankmiddel, 2010).

- Vanuit de toezichthouder bezien is **het gebrek aan zicht op risico's** ten gevolge van off-labelgebruik een probleempunt.

7.1.5

Zorgverzekeraars en zorgverzekering

Te verzekeren zorg moet voldoen aan de stand van de wetenschap en praktijk. Voor extramurale geneesmiddelen geldt het GVS. Voor opname in het GVS is de geregistreerde indicatie leidend; off-label toepassingen worden veelal niet meegenomen in de beoordeling en het geneesmiddel wordt dus vergoed/niet-vergoed/deels vergoed ongeacht het gebruik, behalve voor geneesmiddelen waarvoor nadere indicatievoorwaarden gelden en zorgverzekeraars een machtigingsprocedure toepassen. Er is geen goed zicht op off-labelgebruik van extramurale geneesmiddelen. Er is dus ook niet goed vast te stellen of dit gebruik aan de stand van de wetenschap en praktijk voldoet. Mocht de toepassing zijn opgenomen in een beroepsrichtlijn dan zal dit wel het geval zijn. Voor intramurale geneesmiddelen is de bekostiging anders geregeld (zie hoofdstuk 3.2). Voor Add-on geneesmiddelen moet de indicatie (on-label en off-label) vanaf 2017 vermeld worden bij declaratie [17]. Bij zorgverzekeraars komt er dus voor intramurale geneesmiddelen zicht op off-labelgebruik.

¹⁵ <https://www.knmg.nl/advies-richtlijnen/dossiers/off-label-voorschrijven.htm>

- Vanuit verzekeringsperspectief bezien is **het gebrek aan zicht op off-labelgebruik** van extramurale geneesmiddelen een probleempunt.

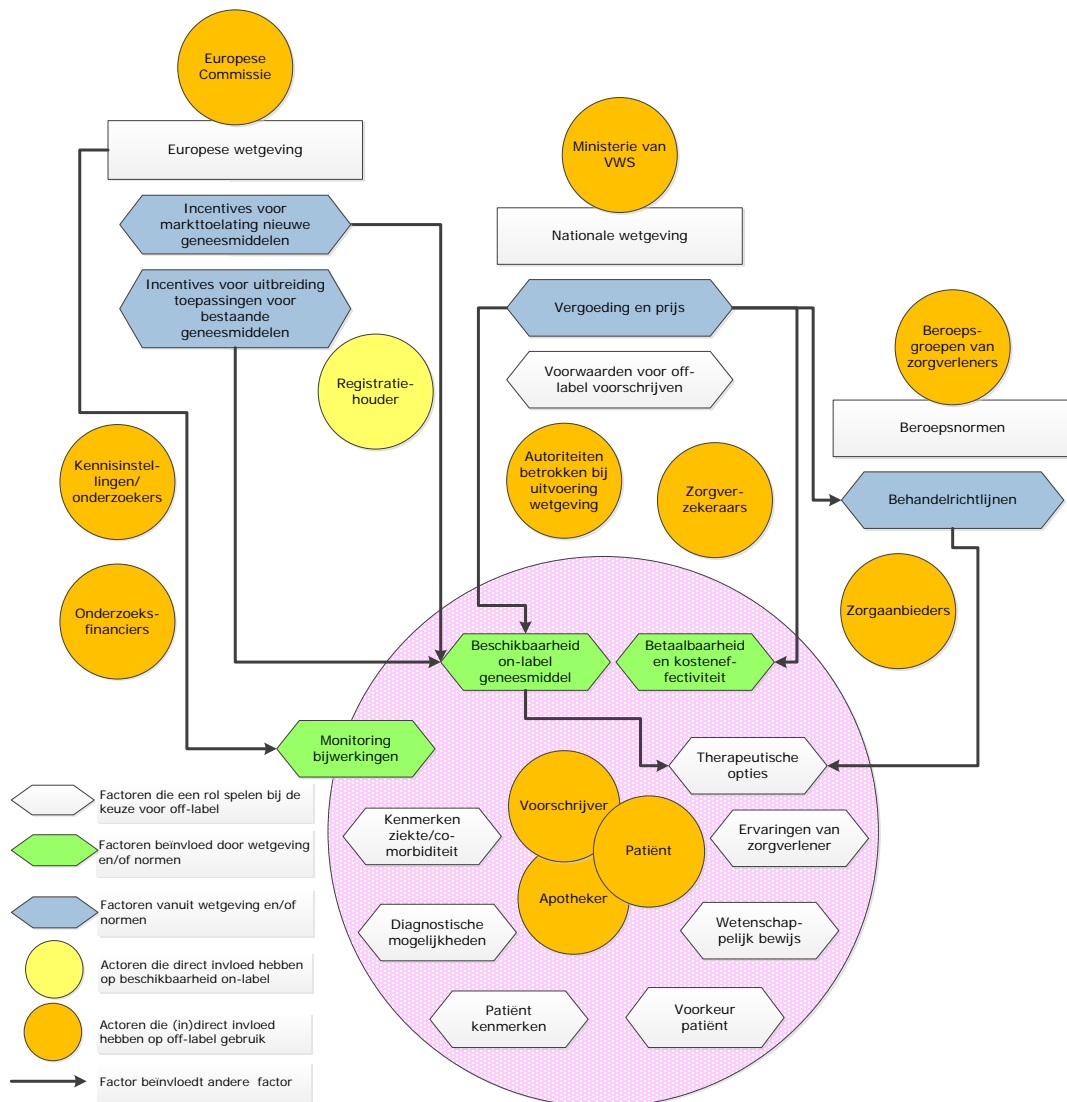
7.1.6 *Volksgezondheidsperspectief*

Er zijn in de literatuurstudies geïnccludeerd in dit rapport weinig aanwijzingen dat off-labelgebruik in Nederland tot grote risico's leidt. Wél waren er enkele casussen waarbij grootschalig off-labelgebruik bijwerkingen aan het licht bracht die een negatieve invloed hadden op de risico-baten afweging van het geneesmiddel (*zie casus Rofecoxib en Ethinylestradiol/cyproteronacetaat*). Daarbij moet gezegd worden dat er überhaupt weinig gegevens zijn over werkzaamheid en risico's in geval van off-label toepassingen; off-labelgebruik in de dagelijkse medische praktijk wordt veelal niet gevolgd.

- Vanuit volksgezondheidsperspectief bezien is **het gebrek aan zicht op risico's** ten gevolge van off-labelgebruik een probleempunt.

7.2 **Inzicht in de complexiteit**

Er zijn vele factoren die een rol spelen bij het besluit van een arts om off-label voor te schrijven. Ook zijn er vele actoren die daar direct of indirect invloed op hebben. Zie onderstaande figuur 1.



Figuur 1 Factoren en actoren rondom off-label toepassing (bewerkt op basis van figuur 5.1 uit het EU-rapport van Nivel-RIVM-EPHA) [8].

7.3 Waar is ruimte voor verbetering?

Er bestaat vanuit de overheid en de diverse beroepsgroepen van zorgverleners consensus over de plaats van off-labelgebruik: off-label voorschrijven kan alleen aan de orde zijn als er geen behandeling met een geschikt, geregistreerd geneesmiddel mogelijk is. Vanuit volksgezondheidsperspectief en voor de patiënt is het uiteindelijk vooral van belang dat geneesmiddelen op verantwoorde wijze worden voorgeschreven, of dit nu on-label of off-label is. Voor off-label voorschrijven zijn daarbij aanvullende voorwaarden nodig ten opzichte van on-label, omdat een wettelijk systeem voor systematische beoordeling van de baten-risico balans in geval van off-label toepassingen ontbreekt. Vanuit het oogpunt van gewenste beschikbaarheid van een on-label optie en het oogpunt van verantwoord off-label voorschrijven en gebruik, zijn verbeteringen mogelijk.

7.3.1 *Systeem van markttoelating*

Gezien de gerapporteerde omvang van off-labelgebruik, rijst regelmatig de vraag waarom er geen on-label alternatief is. Zoals uit de bovenstaande figuur blijkt, is er slechts één actor die direct invloed heeft op beschikbaarheid van een on-label geneesmiddel: de registratiehouder van een geneesmiddel. Zoals aangegeven in hoofdstuk 7.1.3 kunnen er diverse redenen voor de registratiehouder zijn om geen uitbreiding van de SmPC aan te vragen dan wel om een nieuw product voor de off-label toepassing op de markt te brengen. Die redenen kunnen diverse oorzaken hebben, zowel binnen als buiten de bestaande wet- en regelgeving. Dat betekent dat maatregelen binnen de systemen van markttoelating en/of bekostiging/ vergoeding niet altijd een registratiehouder tot actie zullen aanzetten. Daarnaast halen registratiehouders producten regelmatig van de markt vanwege de te lage winstmarge. Dit kan off-label gebruik van andere geneesmiddelen bevorderen. Als vanuit overheidswege de keuze wordt gemaakt om off-labelgebruik te verminderen door meer on-label opties beschikbaar te laten komen, dan zijn er verbeteropties mogelijk ten aanzien van:

- Het monopolie van registratiehouders op uitbreiding van de indicaties in de SmPC van een geneesmiddel.
- De (onduidelijke juridische) status van de SmPC.

7.3.2 *Medische praktijk*

Vanuit volksgezondheidsperspectief en voor de patiënt is het uiteindelijk vooral van belang dat geneesmiddelen op verantwoorde wijze worden voorgeschreven, of dit nu on-label of off-label is. Voor off-label voorschrijven zijn daarbij aanvullende voorwaarden nodig ten opzichte van on-label, omdat een wettelijk systeem voor beoordeling van de baten-risico balans in geval van off-label toepassingen ontbreekt. De noodzaak tot aanvullende voorwaarden wordt ook door de wetgever erkend, gezien het gestelde in Artikel 68 van de Gnw [4]. In de medische praktijk zal ook in afwezigheid van standaarden en protocollen soms besloten worden om een patiënt te behandelen met een off-label toepassing. Er zijn diverse afwegingen die uiteindelijk tot off-labelgebruik kunnen leiden (zie ook hoofdstuk 7.3.1); de omstandigheden kunnen per afweging sterk verschillen. Een verbeterpunt is:

- Het uitwerken en vastleggen van de voorzorgsmaatregelen ('informed consent', bewijsvoering, monitoring) die per situatie/omstandigheid nodig zijn.

Om verantwoord geneesmiddelen off-label te kunnen voorschrijven en afleveren is (actuele) informatie nodig over baten en risico's. Deze informatie is nu versnipperd aanwezig, zowel in het veld als bij het CBG en Lareb. Daarnaast zijn er verschillen in de diepgang en transparantie waarmee informatiebronnen ingaan op de mate van bewijsvoering voor een toepassing. Vanuit diverse vakgebieden (bijvoorbeeld dermatologie, kindergeneeskunde, huisartsgeneeskunde, farmacie) worden initiatieven genomen om off-labeltoepassingen onderbouwd op te nemen in richtlijnen, handboeken of formularia. Deze kunnen worden meegenomen bij het verbeterpunt:

- Informatievoorziening voor professionals over off-label toepassingen.

Voor patiënten geldt dat zij voorzien moeten worden van informatie op maat op basis waarvan zij kunnen meebeslissen over hun therapie. De reguliere bijsluiter voor een geregistreerd geneesmiddel is daarbij als hulpmiddel meestal niet geschikt. Er zijn initiatieven in het veld om dit te verbeteren: voor (ouders van) kinderen is bijvoorbeeld aangepaste informatie opgenomen ten behoeve van off-label toepassingen op de website Apotheek.nl van de KNMP, waarnaar vanuit het Kinderformularium wordt verwezen. Dit zou ook breder uitgezet kunnen worden naar (veelvoorkomende) off-label toepassingen voor volwassenen. Een verbeterpunt is:

- Informatie op maat voor patiënten over off-label toepassing.

7.3.3

Relatie tussen markttoelating/vergoeding en medische praktijk

De sterke regulering rondom markttoelating en het off-labelgebruik van geneesmiddelen in de medische praktijk (al dan niet op basis van standaarden en protocollen) zijn twee gescheiden systemen die elkaar momenteel alleen formeel raken op het punt van beschikbaarheid van een product en het monitoren van bijwerkingen (zie figuur 1 en tabel 3). Hoewel binnen beide systemen de doelen, werkwijze en afwegingen verschillen, zouden de systemen op meer dan alleen de twee bovengenoemde punten op elkaar kunnen aansluiten, namelijk:

- Bewijsvoering;
- Monitoring (niet alleen van bijwerkingen, maar ook van werkzaamheid; met onderscheid tussen on-label en off-label toepassingen).

Het beschikbaar zijn en beschikbaar komen van bewijs (met data als basis) is voor beide systemen namelijk van essentieel belang. Dit geldt evenzo zeer voor het systeem van bekostiging en vergoeding van geneesmiddelen.

Tabel 3 Systeem van markttoelating versus ontwikkeling/gebruik van een richtlijn in de medische praktijk

Markttoelating	Medische praktijk; richtlijnen
<i>Doel:</i> Uitbreiding indicatie voor geregistreerd geneesmiddel of registratie van een nieuw product, met het oog op bescherming volksgezondheid en vrij verkeer van goederen	<i>Doel:</i> Plaatsbepaling van het beschikbare geneesmiddel in de behandeling van de betreffende indicatie, met het oog op ondersteuning bij een behandelbeslissing voor een individuele patiënt
<i>Initiatief:</i> Registratiehouder	<i>Initiatief:</i> Iedere organisatie kan het initiatief nemen; veelal zal dit een wetenschappelijke vereniging van beroepsbeoefenaren zijn.
<i>Bewijsvoering bestaande uit resultaten van:</i> Nieuwe klinische studies, uitgevoerd in opdracht van de registratiehouder; (systematische reviews en meta-analyses van) klinische studies die zijn gerapporteerd in wetenschappelijke literatuur.	<i>Bewijsvoering bestaande uit resultaten van:</i> (Systematische reviews en meta-analyses van) klinische studies die zijn gerapporteerd in wetenschappelijke literatuur; expertise en ervaringen van beroepsbeoefenaren en patiënten.

<p><i>Beoordeling van bewijsvoering:</i> Vanuit de overheid aangestelde inhoudelijke en methodologische experts beoordelen de baten:risico balans met het oog op de te behandelen populatie; Patiëntenvertegenwoordiging kan bij de beoordeling worden betrokken.</p>	<p><i>Beoordeling van bewijsvoering:</i> Een Richtlijnwerkgroep, bestaande uit experts vanuit beroepsbeoefenaren, inhoudsdeskundigen vanuit patiëntenorganisaties en methodologische experts, beoordeelt de plaats van het geneesmiddel ten opzichte van andere behandelopties.</p>
<p><i>Kenmerken van beoordeling:</i> Klinische relevantie speelt een belangrijk rol; Uitgangspunt bij de beoordeling zijn Europese richtsnoeren; Bij Europese procedures (centraal dan wel decentraal) wordt er vanuit andere EU-lidstaten meegekeken en gediscussieerd over de beoordeling; De beoordeling betreft één product(serie); Kosten van het product spelen geen rol in de discussie.</p>	<p><i>Kenmerken van beoordeling:</i> Klinische relevantie speelt een belangrijk rol; De mate van bewijskracht wordt bepaald en geëxpliciteerd, bijvoorbeeld volgens GRADE; Soms zijn meerdere wetenschappelijke verenigingen betrokken en worden ook derden (zoals zorgverzekeraars, ministerie van VWS, Inspectie voor de Gezondheidszorg) betrokken; Bij de beoordeling worden alle beschikbare (farmacotherapeutische) behandelopties betrokken. Bij de plaatsbepaling spelen kosten een rol.</p>
<p><i>Besluitvorming:</i> De indicatieuitbreiding of de aanvraag voor markttoelating wordt al dan niet goedgekeurd; Autorisatie door de nationale registratieautoriteit of de Europese Commissie.</p>	<p><i>Besluitvorming:</i> Het geneesmiddel krijgt al dan niet een plaats in de (veelal nationale) behandelrichtlijn; Bekrachtiging door de betrokken wetenschappelijke beroepsverenigingen en patiëntenorganisaties.</p>
<p><i>Monitoring:</i> Farmacovigilantie/analyse meldingen van bijwerkingen; Post authorisation studies om (aanvullende) gegevens te verzamelen over werkzaamheid en/of veiligheid; Informatie uit andere studies die met het geneesmiddel worden uitgevoerd.</p>	<p><i>Monitoring:</i> Melding van bijwerkingen; Op patiëntniveau wordt gemonitord of een geneesmiddel het beoogde effect heeft en/of de bijwerkingen acceptabel zijn.</p>

7.4 Overzicht van probleempunten

De beschreven casuïstiek en de overige informatie verzameld in het kader van dit rapport brengen probleempunten in beeld ten aanzien van de kwaliteit van de zorg door en de risico's van off-label gebruik.

Kwaliteit van de zorg

Geneesmiddelen moeten op verantwoorde wijze worden voorgeschreven. Voor off-label voorschrijven zijn daartoe eisen gesteld in de Geneesmiddelenwet:

- Voorschrijven buiten de geregistreerde indicaties is alleen geoorloofd 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.

Daarnaast zijn er vanuit diverse beroepsgroepen van zorgverleners voorwaarden gesteld:

- Off-label voorschrijven is alleen aanvaardbaar als er geen geschikte on-label optie is (i.e. er is een medische noodzaak).
- Er moet een zorgvuldige afweging gemaakt worden ten aanzien van de balans tussen baten en risico's van het off-label gebruikte geneesmiddel.
- De patiënt moet worden geïnformeerd over het off-labelgebruik en instemmen met de behandeling ('informed consent').

Om aan deze wettelijke eisen en deze voorwaarden vanuit de beroepsgroepen te voldoen is het voor zorgverleners noodzakelijk dat men:

- a. zich bewust is van het feit dat men off-label voorschrijft/aflevert. Dit is vooral van belang bij off-labelgebruik dat nog niet is opgenomen in een breed gedragen protocol of standaard; → **probleempunt**: dit bewustzijn is niet breed onder alle disciplines aanwezig en apothekers zijn vaak niet op de hoogte dat zij een geneesmiddel voor een off-label toepassing afleveren (het noodzakelijke overleg tussen behandelend arts en apotheker ontbreekt dan ook).
- b. op overzichtelijke/praktische wijze kennis kan nemen van de beschikbare informatie over een off-label toepassing; → **probleempunt**: De huidige informatievoorziening over off-label toepassingen is versnipperd.
- c. de patiënt adequaat informeert en om toestemming ('informed consent') vraagt; → **probleempunt**: Off-labelgebruik is een containerbegrip. Er zijn zeer uiteenlopende situaties/omstandigheden te onderscheiden. In sommige gevallen wordt de off-labeltoepassing al jaren breed ingezet en/of is er sterk klinisch bewijs. In andere gevallen is er nog maar weinig bekend over de baten en risico's en/of wordt het geneesmiddel toegepast in kwetsbare groepen zoals kinderen, zwangeren of ouderen met multimorbiditeit. Het is onduidelijk hoe een 'informed consent' in de verschillende situaties moet worden vastgelegd en welk type informatie daarbij voor de patiënt noodzakelijk is.
- d. de patiënt goed monitort wat betreft de effecten van de off-label behandeling; → **probleempunt**: Een off-labeltoepassing heeft niet de vereiste stappen doorlopen van een registratieprocedure; er is vaak minder bekend over de baten en risico's dan bij een geregistreerde toepassing. Monitoring vindt lang niet altijd plaats, maar zou met name in risicovolle situaties wel gewenst zijn.

Risico's van off-labelgebruik

Er is weinig bekend over de risico's van off-labelgebruik. Deze risico's kunnen theoretisch gelegen zijn in het geneesmiddel (er is bijvoorbeeld

weinig bekend over de werkzaamheid en bijwerkingen), in de patiënt (bijvoorbeeld toepassing in kwetsbare groepen, zoals kinderen, zwangeren, ouderen met multimorbiditeit) en in het proces (bijvoorbeeld toepassing van een geneesmiddel in thuissituatie, die normaliter in een ziekenhuissetting plaatsvindt).

De Geneesmiddelenwet stelt verplichtingen aan het melden van bijwerkingen (ongeacht of dit voorkomt uit een off-label of on-label toepassing):

- Zorgverleners zijn verplicht om ernstige bijwerkingen te melden bij Bijwerkingencentrum Lareb. En ook registratiehouders moeten meldingen verzamelen, registreren en analyseren.

Om aan deze wettelijke eis te voldoen is het voor zorgverleners noodzakelijk dat men:

- e. de patiënt goed monitort wat betreft bijwerkingen van de off-label behandeling; → **probleempunt**: bijwerkingen worden lang niet altijd gemeld en meestal is niet bekend of een bijwerking gerelateerd is aan een off-labeltoepassing.

En om de risico's beter in kaart te krijgen is het voor zorgverleners noodzakelijk dat men de patiënt goed monitort wat betreft de effecten van de off-label behandeling (zie punt d. hierboven).

8 Verbeteracties

De volgende verbeteringen zijn ter actie van het veld:

1. **Organisaties van zorgverleners moeten (hernieuwd) nagaan waar het nodig is om het bewustzijn en de kennis over off-label toepassingen bij zorgverleners te vergroten en welke stappen gezet moeten worden om dit te realiseren. Het moet voor zorgverleners duidelijk zijn wanneer er sprake is van een off-labeltoepassing.**
 Dat kan bijvoorbeeld door dit duidelijk te vermelden in protocollen en standaarden, zoals al wordt gedaan in het Kinderformularium en diverse dermatologische en oncologische behandelrichtlijnen. Ook nascholingen en FTO-modules kunnen bijdragen aan bewustzijn en kennis. Maak daarbij ook inzichtelijk welke informatiebronnen over off-labelgebruik van geneesmiddelen er in Nederland zijn en ga met elkaar na hoe de informatie over off-label toepassingen eenduidig en inzichtelijk, up-to-date en praktisch bruikbaar gehouden kan worden.
2. **Zorgverleners moeten de patiënt goed informeren over het feit dat het een off-label toepassing betreft en welke risico's hieraan verbonden zijn.**
 De Patiëntenfederatie Nederland zou kunnen nagaan aan wat voor soort informatie patiënten behoefte hebben als het gaat om off-label toepassingen. Op basis daarvan kan een algemene voorlichtingstekst worden gemaakt en breed beschikbaar gesteld.
3. **Organisaties van zorgverleners moeten (hernieuwd) aandacht vestigen op goede registratie van gegevens over gebruik, werkzaamheid en bijwerkingen bij patiënten, juist in geval van een off-labeltoepassing ('monitoring').**
 Idealiter zou de registratie van deze gegevens in de workflow en computersystemen van voorschrijvers en afleveraars moeten passen. Het uitgangspunt daarbij moet zijn: 'registratie bij de bron' en 'enkelvoudig invoeren en meervoudig gebruik'.
4. **Organisaties van zorgverleners, patiënten, zorgverzekeraars en overheidspartijen moeten met elkaar bespreken hoe de monitoring en de daaruit voortvloeiende bewijsvoering ten goede kan komen aan richtlijnontwikkeling en het onderhouden van richtlijnen.**
 Deze gesprekken kunnen helder maken wat het veld nodig heeft om dit te realiseren.
5. **Omdat er zeer uiteenlopende situaties/omstandigheden een rol kunnen spelen bij off-labelgebruik, is het nodig dat organisaties van zorgverleners, patiënten en overheidspartijen op basis van risico's een aantal categorieën onderscheiden. Per categorie moet worden nagegaan wat er nodig is ten aanzien van 'informed consent', monitoring en bewijsvoering.**
 De categorieën kunnen bevoorbeeld gevormd worden aan de hand van risico's die samenhangen met de beoogde doelgroep (denk aan: kinderen, zwangeren, kwetsbare ouderen; relatief gezonde volwassenen), de aard van de aandoening (denk aan: potentieel dodelijk, sterk verminderde kwaliteit van leven,

overdraagbaar op anderen; gering ongemak), de bijwerkingen in relatie tot de baten (denk aan: ernstige bijwerkingen/gering effect; ernstige bijwerkingen/groot effect; weinig bijwerkingen/groot effect) en de mate van klinisch bewijs (denk aan: sterke bewijskracht, matige bewijskracht; afwezigheid van bewijs). Voor sommige categorieën zullen op basis van risico's strengere eisen nodig zijn dan voor andere categorieën. De elementen beschreven in hoofdstuk 6.3.1 (aanleiding voor off-labelgebruik) en 6.3.2 (bewijsvoering) kunnen als startpunt dienen. Per categorie moet voor zorgverleners helder zijn hoe off-label voorschrijven en afleveren afgehandeld moet worden.

De volgende verbeteropties zijn ter actie van overheidspartijen:

6. Laat markttoelating en medische praktijk beter op elkaar aansluiten:

- (a) Maak bij onderzoekers, start-ups en andere bedrijven die daar behoefte aan hebben duidelijk welke vormen van klinische bewijsvoering er zijn voor markttoelating/vergoeding, inclusief de mogelijkheden en beperkingen daarvan. Geef daarbij ook aan wat er voor nodig is om de kwaliteit van de bewijsvoering op basis van gegevens verzameld in de medische praktijk geschikt te maken voor registratie.
- (b) Zorg voor een betere terugkoppeling van gegevens over de werkzaamheid van een off-label toepassing uit de praktijk naar markttoelating, bijvoorbeeld door monitoring van werkzaamheid in bepaalde situaties verplicht te stellen (bijvoorbeeld daar waar richtlijn tegen marktauthorisatie ingaat).
- (c) Onderzoek of, en zo ja welke, maatregelen binnen het markttoelatingssysteem kunnen bijdragen aan het beschikbaar komen van on-label toepassingen. Denk daarbij aan:
 - De verplichting van registratiehouders om een registratiedossier up-to-date te houden met toepassingen in de medische praktijk en kennis verkregen uit onderzoek dat niet door de registratiehouder is uitgevoerd.
 - Het opheffen van het monopolie van registratiehouders op uitbreiding van de indicatie in de SmPC van een geneesmiddel (waarbij dan tevens de juridische status van de SmPC in het kader van productaansprakelijkheid bezien moet worden).

9 Afkortingen

CBG	College ter Beoordeling van Geneesmiddelen
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CMD(h)	Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures
EC	Europese Commissie
EMA	European Medicines Agency
EPHA	European Public Health Alliance
EU	Europese Unie
FMS	Federatie van Medische Specialisten
Gnw	Geneesmiddelenwet
GVS	Geneesmiddelen Vergoedingen Systeem
HIV	Human Immunodeficiency Virus
IGZ	Inspectie voor de Gezondheidszorg
KNMP	Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie
MS	Multiple Sclerose
NHG	Nederlands Huisartsen Genootschap
Nivel	Nederlands instituut onderzoek van de gezondheidszorg
NOG	Nederlands Oogheelkundig Gezelschap
PAES	Post Authorisation Efficacy Studies
PASS	Post Authorisation Safety Studies
PSUR	Period Safety Update Report
QRD	Quality Review of Documents
RMP	Risk Management Plan
RPL	Regulatory Project Leader
Rzv	Regeling zorgverzekering
SAG	Scientific Advisory Group
SAWP	Scientific Advice Working Party
SmPC	Samenvatting van de Productkenmerken
VTE	Veneuze trombo-embolische aandoeningen
VWS	Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
ZiN	Zorginstituut Nederland

10 Referenties

1. Caspers, P.W.J., Gijzen, R., Blokstra, A., *Off-label gebruik van geneesmiddelen; transparantie gewenst*. RIVM rapport 370050001/2007, 2007.
2. *Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the council of 6 November 2001; on the Community code relating to medicinal products for human use*. 2001.
3. *Directive 2010/84/EU of the European Parliament and of the Council of 15 December 2010 amending, as regards pharmacovigilance, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use*. 2010.
4. *Geneesmiddelenwet; BWBR0021505*. 2016.
5. *Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products*. 1999.
6. *Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and amending Regulation (EEC) No 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004*. 2006.
7. Vannieuwenhuysen, C., Slegers, P., Neyt, M., Hulstaert, F., Stordeur, S., Cleemput, I., Vinck, I., *Towards a better managed off-label use of drugs*. Health Services Research (HSR) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2015. KCE Reports 252. D/2015/10.273/82.
8. Weda, M., Hoebert, J., Vervloet, M., Moltó Puigmarti, C., Damen, N., Marchange, S., Langedijk, J., Lisman, J., van Dijk, L., *Study on off-label use of medicinal products in the European Union*. 2007.
9. Later-Nijland, H., Lisman, J., Schutjens, M-H., *Nieuwe Europese wetgeving over geneesmiddelenbewaking. Wat verandert er eigenlijk voor de betrokkenen?* Jurisprudentie Geneesmiddelenrecht plus, 2012, 2012(3): p. 75-100.
10. *Council Directive of 21 December 1988 relating to the transparency of measures regulating the pricing of medicinal products for human use and their inclusion in the scope of national health insurance systems*. 1988.
11. *Verdrag betreffende de werking van de Europese Unie, Rome. 25-03-1957*.
12. *Wet geneesmiddelenprijzen; BWBR0007867*. 2013.
13. *Zorgverzekeringswet; BWBR0018450*. 2017.
14. *Regeling Zorgverzekering; BWBR0018715*. 2017.
15. Staal, P.C., Heymans, J., Ligtenberg, G., Derksen, J.T.M., Couwenbergh, B.T.L.E., *Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk*. Zorginstituut Nederland. 2015.
16. de Boer, J.E., Pasma, P., *Procedure beoordeling extramurale geneesmiddelen*. Zorginstituut Nederland en Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. 2016.
17. NZa, *Circulaire: Besluit regelgeving 2017 add-on geneesmiddelen en stollingsfactoren*. 2015.

18. IGZ, *Kwaliteit van klinische kinder- en jeugdpsychiatrie goed op streek. Verdere verbetering mogelijk*. 2010.
19. Anink, J., et al., *Tumour necrosis factor-blocking agents in persistent oligoarticular juvenile idiopathic arthritis: results from the Dutch Arthritis and Biologicals in Children Register*. *Rheumatology*, 2013. **52**(4): p. 712-7.
20. Schirm, E., H. Tobi, and L.T. de Jong-van den Berg, *Unlicensed and off label drug use by children in the community: cross sectional study*. *BMJ*, 2002. **324**(7349): p. 1312-3.
21. Schirm, E., et al., *Lack of appropriate formulations of medicines for children in the community*. *Acta Paediatrica*, 2003. **92**(12): p. 1486-9.
22. Schirm, E., H. Tobi, and L.T. de Jong-van den Berg, *Risk factors for unlicensed and off-label drug use in children outside the hospital*. *Pediatrics*, 2003. **111**(2): p. 291-5.
23. Tobi, H., et al., *Drug utilisation by children and adolescents with mental retardation: a population study*. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2005. **61**(4): p. 297-302.
24. de Jong, J., et al., *Antibiotic usage, dosage and course length in children between 0 and 4 years*. *Acta Paediatrica*, 2009. **98**(7): p. 1142-8.
25. t Jong, G.W., et al., *A survey of the use of off-label and unlicensed drugs in a Dutch children's hospital*. *Pediatrics*, 2001. **108**(5): p. 1089-93.
26. t Jong, G.W., et al., *Unlicensed and off-label drug use in a paediatric ward of a general hospital in the Netherlands*. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2002. **58**(4): p. 293-7.
27. GW, T.J., et al., *Unlicensed and off-label prescription of systemic anti-infective agents to children*. *Paediatric and Perinatal Drug Therapy*, 2002. **5**(2): p. 68-74.
28. t Jong, G.W., et al., *Unlicensed and off-label prescription of respiratory drugs to children*. *European Respiratory Journal*, 2004. **23**(2): p. 310-3.
29. Sen, E.F., et al., *Assessment of pediatric asthma drug use in three European countries; a TEDDY study*. *European Journal of Pediatrics*, 2011. **170**(1): p. 81-92.
30. van den Berg, H. and N. Tak, *Licensing and labelling of drugs in a paediatric oncology ward*. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2011. **72**(3): p. 474-81.
31. Sturkenboom, M.C., et al., *Drug use in children: cohort study in three European countries*. *BMJ*, 2008. **337**: p. a2245.
32. Conroy, S., et al., *Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries*. *European Network for Drug Investigation in Children*. *BMJ*, 2000. **320**(7227): p. 79-82.
33. Volkers, A.C., E.R. Heerdink, and L. van Dijk, *Antidepressant use and off-label prescribing in children and adolescents in Dutch general practice (2001-2005)*. *Pharmacoepidemiology & Drug Safety*, 2007. **16**(9): p. 1054-62.
34. Gijsen, R., et al., *Frequency of ill-founded off-label prescribing in Dutch general practice*. *Pharmacoepidemiology & Drug Safety*, 2009. **18**(1): p. 84-91.

35. Boonstra, G., et al., *Initiation of antipsychotic treatment by general practitioners. A case-control study*. Journal of Evaluation in Clinical Practice, 2011. **17**(1): p. 12-17.
36. Hoff, R. and A.W. Braam, [*Off-label prescriptions in acute psychiatry: a practice-based evaluation*]. Tijdschrift voor Psychiatrie, 2013. **55**(4): p. 233-45.
37. Ryden-Aulin, M., et al., *Off-label use of rituximab for systemic lupus erythematosus in Europe*. Lupus Sci Med, 2016. **3**(1): p. e000163.
38. Mazieres, J., et al., *Crizotinib therapy for advanced lung adenocarcinoma and a ROS1 rearrangement: results from the EUROS1 cohort*. Journal of Clinical Oncology, 2015. **33**(9): p. 992-9.
39. Nijskens, C.M., et al., *Hepatitis E virus genotype 3 infection in a tertiary referral center in the Netherlands: Clinical relevance and impact on patient morbidity*. J Clin Virol, 2016. **74**: p. 82-7.
40. Koopman, J.S., et al., *Pharmacological treatment of neuropathic facial pain in the dutch general population*. Journal of Pain, 2010. **11**(3): p. 264-72.
41. Aarts, N., et al., *Self-reported indications for antidepressant use in a population-based cohort of middle-aged and elderly*. Int J Clin Pharm, 2016. **38**(5): p. 1311-7.
42. Calmus, Y., *Immunosuppression après transplantation hépatique*. La Presse Médicale, 2009. **38**(9): p. 1307-1313.
43. NOG, *Richtlijn leeftijdgebonden maculadegeneratie*. 2014.
44. SFK, *Anti-epileptica niet alleen bij epilepsie; voor het eerst sinds jaren lagere stijging van aantal gebruikers*. Pharmaceutisch Weekblad, 2017. **152**(6): p. 7.
45. Weeks, A.D., C. Fiala, and P. Safar, *Misoprostol and the debate over off-label drug use*. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 2005. **112**(3): p. 269-272.
46. Aronsohn, A., N. Reau, and D. Jensen, *Preparing for the uncertain yet inevitable: Off-label combinations of antiviral agents in hepatitis C virus*. Hepatology, 2014. **59**(5): p. 1688-1691.
47. NHG, *NHG-Standaard Seksuele klachten (eerste herziening)*.
48. Peter Leusink, M.W., Ellen Laan, Jacques van Lankveld, Eric Meuleman, and L.I. Cobi Reisman, *Richtlijn Vroegtijdige zaadlozing*. Tijdschrift voor Seksuologie, 2012. **36**(1): p. 48-57.
49. *De diagnose en behandeling van Duchenne Spierdystrofie. Een richtlijn voor families*. 2016.
50. Matthews, E., et al., *Corticosteroids for the treatment of Duchenne muscular dystrophy*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2016(5).
51. M.R. Schipperus, R.F., H.R. Koene, P.A.W. te Boekhorst en J.J. Zwaginga, namens de werkgroep and N.-o.h. NVvH, *Revised Dutch guideline for the diagnosis and management of immune thrombocytopenic purpura in adults*. Ned Tijdschr Hematol, 2013. **10**: p. 122-131.
52. Krumholz, H.M., et al., *What have we learnt from Vioxx?* Bmj, 2007. **334**(7585): p. 120-3.

53. Hekster, A., Lisman, J.A., Heijmenberg, G.M., Koopmans, P.P., van Loenhout, J.W.A., *Het voorschrijven en afleveren van geneesmiddelen buiten de geregistreerde indicatie*. Geneesmiddelenbulletin, 2000. **34**(12): p. 139-147.
54. Davidse, W., Somai, D., Perenboom, R., Verheij, R., de Bakker, D., van Dijk, L., *Doelmatig voorschrijven nieuwe geneesmiddelen; Off label voorschrijven van cox-2 remmers als casus*. TNO-rapport, 2005.
55. Koopmans, R.P., Toenders, W.G.M., Kraan, M.C., *COX-2-selectieve NSAID's: even effectief, maar minder bijwerkingen?* Geneesmiddelenbulletin, 2001. **35**(3): p. 25-31.
56. Wang, J., et al., *Statins for multiple sclerosis*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2011(12).
57. Pihl-Jensen, G., A. Tsakiri, and J.L. Frederiksen, *Statin Treatment in Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis*. CNS Drugs, 2015. **29**(4): p. 277-291.
58. Shirani, A., D.T. Okuda, and O. Stüve, *Therapeutic Advances and Future Prospects in Progressive Forms of Multiple Sclerosis*. Neurotherapeutics, 2016. **13**(1): p. 58-69.
59. Otten, M., van Bodegraven, A., Mulder, C., *Herregistratie medicijnen lastig traject; regels staan nieuwe toepassingen in de weg*. Medisch Contact, 2016(9): p. 22-24.

Bijlage 1 Opzet interviewvragen

Thema's

1. Hoe komt het label tot stand?
2. Trends;
3. Het label en de praktijk;
4. Wetgeving.

1. Hoe komt het label/de SmPC tot stand?

- Wie zijn er bij betrokken?
- Waar gaan de meeste discussies over bij het vaststellen van de indicatie?
 - Doelgroep?
 - Dosering?
 - Contra-indicatie?
 - Precieze bewoording?
- Wordt daarbij ook afgewogen of een product mogelijk off-labelgebruikt gaat worden? Zo ja, op welke manier wordt daar rekening mee gehouden?
- Wie neemt het finale besluit over de bewoording?
- Beroepsprocedure: gaat een fabrikant weleens in beroep tegen het besluit van het college op het gebied van indicaties?
- Wordt er vaak een uitbreiding indicatie aangevraagd? Waar hangt dit van af; indicatiegebied?
- Wat zijn de belangrijkste redenen om geen uitbreiding van indicaties/doelgroepen aan vragen?

2. Trends

- Hoe ziet de ontwikkeling van de SmPC eruit in de tijd?
Bijvoorbeeld op het gebied van:
 - uitgebreidheid van de indicatie;
 - aantal indicaties per product;
 - breedte van de doelgroepen.
- Zie je in de loop der tijd politieke, sociaal-culturele en economische ontwikkelingen (bv. risico-aversie, medical needs) terug in de wijze waarop de SmPC (en dan vooral de indicatie) wordt vastgesteld?

3. Het label en de praktijk

- Wordt er tijdens registratie een link gelegd met de medische praktijk? Zo ja, op welke wijze? Wie worden daarbij betrokken? Zo niet, waarom niet?
- Wordt er na registratie gekeken hoe het geneesmiddel in de praktijk wordt gebruikt?
- Is er naar uw mening voldoende aansluiting van registratie/SmPC met de medische praktijk, bijvoorbeeld op het gebied van
 - Indicatie
 - farmacovigilantie?
- Hoe vindt u dat off-labelgebruik vergoed zou moeten worden?
- Is er naar uw mening voldoende aansluiting van registratie/SmPC met vergoedingsbesluiten?

4. Wetgeving

- Bent u bekend met jurisprudentie met betrekking tot off-labelgebruik?
- Kent u artikel 49.4 en wordt hier in de praktijk naar gehandeld?

GW 2007, Artikel 49.4

De houder van de handelsvergunning stelt het College onverwijld in kennis van alle door de bevoegde autoriteiten van andere lidstaten opgelegde verboden en beperkingen alsmede van alle andere nieuwe gegevens die op de afweging van de voordelen en risico's van het geneesmiddel van invloed kunnen zijn. De informatie betreft zowel positieve als negatieve resultaten van klinische proeven of andere onderzoeken voor indicaties en populaties, ongeacht of deze in de handelsvergunning zijn opgenomen, alsmede gegevens over gebruik van het geneesmiddel in afwijking van de voorschriften van de handelsvergunning.

- Kent u uit Directive 2001/83/EC, Artikel 59.2. Gebeurt dit wel eens / is dit weleens gebeurd?

59.2. In afwijking van lid 1, onder b, kan de bevoegde autoriteit besluiten dat bepaalde therapeutische indicaties niet in de bijsluiter worden vermeld, indien verspreiding van deze informatie voor de patiënt ernstige nadelige gevolgen kan hebben.

- Kent u uit de GW, art. 41, lid 1:

Onverminderd het tweede lid, kan, met uitzondering van de Staat der Nederlanden, niemand aansprakelijk worden gesteld voor de schade aan de gezondheid van een persoon indien Onze Minister het gebruik van een geneesmiddel voor een indicatie die niet is opgenomen in het dossier op grond waarvan de handelsvergunning is verleend, dan wel van een geneesmiddel waarvoor geen handelsvergunning geldt, heeft aanbevolen of daarom dringend heeft verzocht, teneinde een vermeende of geconstateerde verspreiding van een ziekteverwekker, gifstof, chemisch agens of nucleaire straling die schadelijk kan zijn voor de volksgezondheid, tegen te gaan.

Bijlage 2 Lijst met geïnterviewde personen

In onderstaande lijst staan de experts weergegeven die geïnterviewd zijn in het kader van hoofdstuk 4.

- Chiel Hekster† (voorheen: Collegelid/CBG)
- Pieter de Graeff , Collegelid/CBG (voormalig CHMP-lid)
- Peter Mol, CBG/lid SAWP
- Diederik Slijkerman, CBG/Beleid, Regulatorische en Internationale Zaken
- Patrick Vrijlandt, CBG/senior klinisch beoordelaar
- Barbara van Zwieten, Collegelid/CBG (voormalig CHMP-lid)
- Armand Voorschuur en Marin Hubertus (Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen)

Bijlage 3 Overzicht van off-label indicaties en geneesmiddelen in Nederland

Indicatie(s)	Geneesmiddel(en)	Leeftijdsgroep	Off-label omvang*	Herkomst gegevens	Referentie
Persistente oligo-articulaire juveniele idiopatische artritis	TNF-alfaremmers	7-16 jaar	100%#	Dutch Arthritis and Biologicals in Children (ABC) register	[19]
Niet gespecificeerd	Orale anticonceptie; Oog- en oor-medicatie; Dermatologische middelen; Cardiovasculaire middelen; Respiratoire medicatie	0-16 jaar	23% (totaal) 86% 79% 56% 48% 16%	InterAction Database (aflevergegevens apotheken)	[20]
Niet gespecificeerd	Antipsychotica; Hypnotica en sedativa; Antidepressiva Maagdarmkanaal medicatie; Middelen tegen ulcus pepticum; Cardiovasculaire middelen; Betablokkers; Orale anticonceptie; Oog- en oor-medicatie Dermatologische middelen; Respiratoire medicatie; Antimigraine middelen	0-16 jaar	21% (totaal) 60% 84% 58% 10% 40% 24% 36% 82% 75% 34% 15% 94%	InterAction Database (aflevergegevens apotheken)	[21]
Niet gespecificeerd; het gebruik is off-label door afwijkende formulering t.o.v. de SmPC	Niet gespecificeerd	0-16 jaar	23% (totaal)	InterAction Database (aflevergegevens apotheken)	[22]

Indicatie(s)	Geneesmiddel(en)	Leeftijdsgroep	Off-label omvang*	Herkomst gegevens	Referentie
ADHD, autisme (antipsychotica); ADHD (Clonidine);	Antipsychotica; Clonidine; Respiratoire medicatie; Maagdarmkanaal medicatie	4-18 jaar	52% 100% 27% 27%	Interviews met ouders van kinderen met mentale retardatie	[23]
Niet gespecificeerd	Antibiotica (o.a. azitromycine, tetracycline)	0-4 jaar	0,9% (totaal)	InterAction Database (aflevergegevens apotheken)	[24]
Niet gespecificeerd; het gebruik is veelal off-label door afwijkende dosering t.o.v. de SmPC	Cisapride; Caffeine; Tobramycine	0-17 jaar	18% (totaal)	Voorschrijfgegevens verzameld gedurende 5 weken op 4 intensive care units	[25]
Niet gespecificeerd; het gebruik is veelal off-label door afwijkende dosering of leeftijdscategorie t.o.v. de SmPC	Paracetamol; Cefotaxime; Amoxicilline; Cisapride; Salbutamol; Budesonide	0-17 jaar	44% (totaal)	Voorschrijfgegevens verzameld gedurende 5 maanden op de afdelingen pediatrie en neonatologie	[26]
Niet gespecificeerd; het gebruik is veelal off-label door afwijkende dosering, leeftijdscategorie of indicatie t.o.v. de SmPC	Salbutamol; Amoxicilline; Fluticason; Deptropine; Fusidinezuur	0-17 jaar	14% (totaal)	IPCI database	[27]
Niet gespecificeerd; het gebruik is veelal off-label door afwijkende dosering, leeftijdscategorie of indicatie t.o.v. de SmPC	Corticosteroiden (inhalatie); Beta-2-mimetica (inhalatie); Anticholinergica (inhalatie); Mucolytica; Expectorantia; Opiaten (tegen hoest)	0-17 jaar	20% (totaal) 33% 33% 89% 35% 20% 16%	IPCI database	[28]

Indicatie(s)	Geneesmiddel(en)	Leeftijdsgroep	Off-label omvang*	Herkomst gegevens	Referentie
Astma; off-label door afwijkende leeftijdscategorie t.o.v. de SmPC	Salbutamol; Terbutaline; Salmeterol; Formoterol; Beclometason; Combinatiepreparaten; Cromoglycaat; Montelukast	0-18 jaar	33% 31% 19% 16% 27% 24-73% 26% 16%	IPCI database	[29]
Niet gespecificeerd	Cytarabine; Etoposide; Ondansetron; Prednisolon; Heparine; Colistine	0-17 jaar	21% (totaal)	Voorschrijfgegevens verzameld gedurende 2 weken op de afdeling pediatrie oncologie	[30]
Niet gespecificeerd; off-label door afwijkende leeftijdscategorie t.o.v. de SmPC	Fusidinezuur; Hydrocortison; Levonorgestrel/estradiol; Triamcinolon; Xylometazoline	0-18 jaar	100% 100% 100% 100% 100%	IPCI database	[31]
Niet gespecificeerd; het gebruik is veelal off-label door afwijkende formulering of dosering t.o.v. de SmPC	Heparine; Pancreatine; Spironolacton; Furosemide; Tobramycine	0-16 jaar	45% (totaal) 100% 100% 100% 89% 94%	Voorschrijfgegevens verzameld gedurende 4 weken op de afdeling pediatrie oncologie, cardiologie, longziekten en nierziekten	[32]
Enuresis nocturna (TCAs); Angst (Venlafaxine); Hyperactiviteit (TCAs en SSRIs)	SSRIs; Venlafaxine; Tricyclische Antidepressiva	0-17 jaar	34% 58% 41%	LINH database	[33]

Indicatie(s)	Geneesmiddel(en)	Leeftijdsgroep	Off-label omvang*	Herkomst gegevens	Referentie
Duizeligheid, uitgezonderd t.g.v. ziekte van Ménière (betahistine); Rugpijn (celecoxib); Rugpijn (etoricoxib); Spanningshoofdpijn (methysergide) Persoonlijkheidsstoornis (naltrexon, olanzapine, risperidon); ADHD (risperidon); Hoofdpijn, uitgezonderd migraine (amitriptyline)	Betahistine; Celecoxib; Etoricoxib; Methysergide; Naltrexon; Olanzapine; Risperidon; Risperidon; Amitriptyline	Kinderen en volwassenen; leeftijd niet gespecificeerd	27% 17% 13% 15% 5,5% 5,0% 4,4% 3,7% 3,0%	LINH database	[34]
Depressie en angst; Slaapstoornissen; Acute stress; Dementie	Antipsychotica	0-101 jaar	Geen kwantitatieve gegevens	Almere Health Care Medical database (20 huisartsenpraktijken in Almere)	[35]
Psychose, slaapproblemen, angst (antipsychotica); Agressie, agitatie (benzodiazepines); Slaapproblemen (Clonazepam, alprazolam, mirtazapine, promethazine)	Antipsychotica; Benzodiazepines; Clonazepam, alprazolam, mirtazapine, promethazine	Leeftijd niet gespecificeerd	54% 38%	Voorschrijfgegevens verzameld gedurende 2 maanden bij een crisisdienst psychiatrie	[36]
Systemische Lupus Erythematodes	Rituximab	Volwassenen; leeftijd niet gespecificeerd	1-4%	Gegevens afkomstig van het Amsterdam Rheumatology and Immunology Center en LUMC afdeling reumatologie	[37]

Indicatie(s)	Geneesmiddel(en)	Leeftijdsgroep	Off-label omvang*	Herkomst gegevens	Referentie
Longkanker met ROS1 rearrangement	Crizotinib	Volwassenen (gemiddeld 54 jaar)	100%#	Retrospectieve studie in patiënten die crizotinib off-labelgebruikten	[38]
Hepatitis E virus genotype 3 infectie	Ribavirine	Leeftijd niet gespecificeerd	38%	Retrospectief cohort in Erasmusmc	[39]
Neuropatische aangezichtspijn; Trigemini neuralgie; Postherpetische neuralgie	Anti-epileptica; Antidepressiva	Volwassenen (gemiddeld 58 jaar)	34% (totaal)	IPCI database	[40]
Stress, slaapstoornissen en pijn (TCAs); Stress (SSRIs)	Tricyclische antidepressiva; SSRIs; Andere antidepressiva	≥ 45 jaar (gemiddeld 67 jaar)	37% (totaal)	Zelfgerapporteerde indicaties voor antidepressiva in interviews uit het ERGO bevolkingsonderzoek	[41]

*Het percentage off-labelvoorschriften of het percentage gebruikers dat een off-labeltoepassing kreeg voorgeschreven.

#Het percentage is 100%, omdat hier een off-labeltoepassing wordt onderzocht op werkzaamheid (en risico's).

Bijlage 4 Casussen: beschrijving en relatie met markttoelating/vergoeding

1. Acetylsalicylzuur

Deze casus is een voorbeeld van drug rediscovery. Het LUMC coördineert een klinische studie ("Aspirin trial: a phase III double-blind placebo-controlled randomised trial of aspirin on recurrence and survival in colon cancer patients") om te onderzoeken of patiënten met dikkedarmkanker langer leven als ze gedurende vijf jaar dagelijks 80 mg acetylsalicylzuur gebruiken in aanvulling op de standaardbehandeling^{xvi}. In kleinere onderzoeken is aangetoond dat het slikken van acetylsalicylzuur in een lage dosering mogelijk een langere overleving geeft bij patiënten met dikkedarmkanker en de kans op terugkeer of uitzaaing van de tumor verkleint. Onderzocht wordt of de mogelijk gunstige effecten van acetylsalicylzuur opwegen tegen de bijwerkingen.

Relatie off-labelgebruik met markttoelating en vergoeding

Als deze studie succesvol is afgerond, dan zouden de indicaties in de SmPC uitgebreid kunnen worden. Dit zal dan moeten gebeuren op initiatief van een registratiehouder. Er zijn verschillende factoren die mogelijk dit initiatief verhinderen: (1) Er zijn in Nederland meer dan vijf houders van een handelsvergunning voor acetylsalicylzuur-tabletten^{xvii}; de vraag is wie het initiatief neemt of nemen; (2) Het opstellen van een registratiedossier en het doorlopen van de registratieprocedure kosten tijd en geld, terwijl de prijs van de huidige producten laag is (circa 3 cent per tablet^{xviii}); (3) Acetylsalicylzuur zou bij opname in een beroepsrichtlijn off-labelgebruikt kunnen worden: de producten die niet geregistreerd zijn voor deze indicatie zouden, wellicht om financiële redenen, gebruikt kunnen worden ten koste van het product dat wél voor de betreffende indicatie is geregistreerd; dit maakt het minder aantrekkelijk om registratie van deze indicatie aan te vragen; (4) De mogelijkheid van off-labelgebruik beperkt de noodzaak tot registratie.

2. Basiliximab

Simulect® (basiliximab) is geïndiceerd voor de preventie van acute orgaanresectie bij *de novo* allogene niertransplantatie, maar het wordt ook off-labelgebruikt voor immuunsuppressie bij harttransplantatie en post-operatief na levertransplantatie. Enig bewijs laat zien dat het gebruik van het huidige protocol na levertransplantatie (namelijk, tacrolimus plus prednison) in combinatie met basiliximab het mogelijk maakt om het voorkomen van afstoting te verminderen en de dosering van corticosteroiden te verlagen [42]. Het voorschrijven van reeds goedgekeurde middelen in een off-label combinatie kan gewenst zijn om de werkzaamheid te verbeteren of potentiële bijwerkingen van individuele medicijnen te verminderen.

^{xvi} <https://www.lumc.nl/org/atcg/participating-trials/ASPIRIN/>, geraadpleegd op 11 november 2016

^{xvii} www.geneesmiddeleninformatiebank.nl, geraadpleegd op 14 maart 2017

^{xviii} www.medicijnkosten.nl, geraadpleegd op 14 maart 2017

Relatie off-labelgebruik met markttoelating en vergoeding

Voor de goedkeuring van de combinatie basiliximab, tacrolimus en een corticosteroïde voor gebruik na levertransplantatie zou een uitbreiding van de indicatie voor Simulect® moeten worden aangevraagd bij het EMA, wat niet alleen duur zou zijn maar ook de samenwerking zou vragen van de afzonderlijke fabrikanten.

3. Bevacizumab

Avastin® (bevacizumab) is in 2005 op de markt gekomen in de EU voor de behandeling van volwassenen met gemetastaseerd colon- of rectumcarcinoom. Het middel wordt ingezet als angiogeneseremmer. Angiogenese vindt ook plaats in de oogaandoening (natte) maculadegeneratie en daarom werd bevacizumab off-label voor deze indicatie gebruikt. Later kwamen er echter andere angiogeneseremmers in de handel specifiek geregistreerd voor de behandeling van deze aandoening: Macugen® (pegaptanib) en Lucentis® (ranibizumab). Toch bleef het off-labelgebruik van Avastin® hoog. De redenen daarvoor zijn de ruime ervaring die al bestond met Avastin® vóór de registratie van Macugen® en Lucentis®, de betere resultaten van Avastin® versus Macugen®, en de hoge kosten van Lucentis®.

In maart 2007 kwam het Nederlands Oogheelkundig Gezelschap (NOG) met een officieel standpunt waarin zij concludeerde dat Lucentis® geschikt is als behandeling van maculadegeneratie, maar dat er wel aanwijzingen zijn voor een vergelijkbare effectiviteit van Avastin®. Ook in dat jaar werden er in de Tweede Kamer vragen gesteld aan de minister van VWS over het off-labelgebruik van Avastin®^{xix} en trachtte een groep patiënten via het Medisch Tuchtcollege behandeling met Lucentis® af te dwingen^{xx}. Daarnaast kwam er berichtgeving over mogelijke veiligheidsproblemen bij off-labelgebruik van Avastin®. Uiteindelijk ontstond er consensus dat er een onafhankelijk Nederlands onderzoek moest komen waarin bevacizumab en ranibizumab direct werden vergeleken. In december 2007 werd dit onderzoek vanuit ZonMw gefinancierd.

In eerste instantie werd Lucentis® vergoed door verzekeraars en viel het geneesmiddel onder de beleidsregel dure geneesmiddelen, waardoor ziekenhuizen 80% van de kosten vergoed kregen. Ondanks deze regeling was behandeling met Avastin® nog steeds veel goedkoper en bleef het off-labelgebruik hoog. In 2012 adviseerde het College van Zorgverzekeringen (CVZ, inmiddels opgegaan in ZIN) de minister om Lucentis® per 1 januari 2015 niet meer te vergoeden, tenzij er voor die tijd nog overtuigend bewijs aangeleverd zou worden dat Lucentis® voorkeur heeft boven Avastin®. In 2014 kwam het NOG met een nieuwe richtlijn voor leeftijdgebonden maculadegeneratie waarin behandeling met bevacizumab als eerste keuze wordt aangemerkt [43]. Anno 2016 lijkt het erop dat door het beschikbaar komen van wetenschappelijk bewijs voor vergelijkbare effectiviteit en veiligheid van bevacizumab en ranibizumab, alle partijen accepteren dat behandeling van natte maculadegeneratie met Avastin® de eerste keuze is.

^{xix} <https://www.rijksoverheid.nl/documenten/kamerstukken/2007/05/23/antwoorden-op-kamervragen-van-kant-over-de-vergoeding-van-het-geneesmiddel-lucentis> geraadpleegd op 11 november 2016

^{xx} <http://www.novatv.nl/page/detail/uitzendingen/5377> geraadpleegd op 11 november 2016

Relatie off-labelgebruik met markttoelating en vergoeding

De problematiek rondom off-labelgebruik van Avastin® kent vele verschillende kanten en betrokken partijen. Aanvankelijk werd Avastin® off-labelgebruikt omdat er geen geregistreerd alternatief was. Vanuit het oogpunt van medische behoefte bij patiënten was het een stap vooruit dat er een geregistreerd alternatief kwam (Macugen®). Echter, in de praktijk bleek Avastin® toch beter te werken. En na het beschikbaar komen van een tweede geregistreerd product (Lucentis®), waren de hoge kosten daarvan een struikelpunt. Dit struikelblok werd beslecht door een vergelijkende studie met publieke gelden te laten uitvoeren. Dit legt een aantal punten bloot: (1) Ten behoeve van markttoelating wordt een product op eigen meritis beoordeeld; de standaardtherapie in de vorm van een off-label toepassing speelt daarbij nagenoeg geen rol, (2) Ondanks de uitkomsten van de vergelijkende studie werd de indicatie 'natte leeftijdsgebonden maculadegeneratie' niet opgenomen in de productinformatie van Avastin®; het markttoelatingssysteem is voor dergelijke actie afhankelijk van de registratiehouder, en (3) Het off-label standpunt van de overheidspartijen CBG, IGZ en ZiN (in het Farmacotherapeutisch Kompas) is dat de voorschrijver allereerst na zal moeten gaan of er een geneesmiddel is dat wél voor de betreffende indicatie is geregistreerd; pas daarna kan een alternatief worden overwogen. Dit is niet geheel in lijn met het advies van CVZ/ZiN aan de minister: daarbij leidde uiteindelijk het betaalbaarheidsaspect tot niet meer vergoeden van het on-label product.

4. Bosentan

In 2014 speelde in Nederland de casus van het off-labelgebruik van bosentan. Bosentan kan worden gebruikt bij de behandeling van een zeldzame complicatie van systemische sclerodermie, maar is alleen geregistreerd voor gebruik bij volwassenen en wordt daarom alleen bij volwassenen vergoed. Bij deze casus werd bij een meisje met exact dezelfde aandoening en complicatie bosentan voorgeschreven door haar reumatoloog. De zorgverzekeraar weigerde dit middel te vergoeden omdat het niet geregistreerd is voor gebruik bij kinderen. Het standpunt van de zorgverzekeraar in deze was dat een verzekeraar niet minder, maar ook niet méér mag verzekeren dan wat wettelijk bepaald is. Bosentan staat inderdaad met de betreffende indicatie op bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering, maar met als voorwaarde toepassing bij 18 jaar en ouder. In de SmPC is openomen dat er geen gegevens zijn betreffende veiligheid en werkzaamheid bij patiënten jonger dan 18 jaar. En in de bijsluiter wordt expliciet het gebruik niet aanbevolen bij kinderen met systemische sclerose en aanhoudende digitale ulcera.

Gezien het ontbreken van alternatieve behandelmogelijkheden besloten de ouders van het meisje de vergoeding van het medicijn af te dwingen bij de zorgverzekeraar via de rechter. Dit geschiedde met succes, want de verzekeraar werd verplicht dit medicijn toch te vergoeden, ondanks dat het meisje de leeftijd van 18 nog niet had bereikt^{xxi}. Volgens de Hoge Raad was er sprake van een geneesmiddel dat naar de strekking van de wet deel zou moeten uitmaken van het verzekerd pakket, maar

^{xxi} <http://www.reumafonds.nl/actueel/nieuwsoverzicht/2014/meisje-met-sclerodermie-krijgt-medicijn-vergoed>
geraadpleegd op 11 november 2016

daarin niet is opgenomen uitsluitend vanwege het ontbreken van voldoende onderzoeksgegevens als gevolg van de zeldzaamheid van de aandoening bij kinderen, terwijl de effectiviteit ervan bij volwassenen vaststaat; er zijn geen redenen om aan de effectiviteit bij kinderen te twijfelen; op basis van casestudies zijn er aanwijzingen dat het geneesmiddel bij kinderen evenzeer werkzaam is. De Hoge Raad heeft daarmee het kader bepaald waarin in zeer uitzonderlijke situaties toch een vergoeding kan worden verstrekt voor zorg die niet in het basispakket valt^{xxii}.

Relatie off-labelgebruik met markttoelating en vergoeding

Deze casus toont de belemmeringen aan in de beperkte mogelijkheden voor klinische bewijsvoering ten behoeve van registratie en vergoeding.

5. Anti-epileptica

Er is een aantal groepen van geneesmiddelen (anti-epileptica, bepaalde soorten antidepressiva en opium-achtige pijnstillers zoals oxycodon en tramadol) die werkzaam kunnen zijn bij patiënten met bepaalde vormen van neuropathische pijn^{xxiii}. Aangezien het ontstaan van neuropathie en epilepsie op elkaar lijkt, worden sommige anti-epileptica al vele jaren toegepast bij neuropathische pijn, zonder dat ze in Nederland voor deze indicatie zijn geregistreerd. Voorbeelden daarvan zijn gabapentine, pregabaline en carbamazepine. Carbamazepine is geregistreerd voor de behandeling van trigeminusneuralgie, maar in de praktijk wordt het ook off-labelgebruikt voor de behandeling van andere vormen van neuropathische pijn. Pregabaline is voor het originele product Lyrica wél geregistreerd voor perifere en centrale neuropathische pijn, maar op deze indicatie rust een patent tot juli 2017 [44]. Daardoor worden de (soms preferente) generieke geneesmiddelen met pregabaline voor deze indicatie feitelijk off-labelgebruikt. Gabapentine is geregistreerd voor perifere neuropathische pijn bij volwassenen, maar wordt off-labelgebruikt bij kinderen. Volgens de NHG-standaard Pijn wordt gabapentine ook off-labelgebruikt voor andere vormen van neuropathische pijn.

Relatie off-labelgebruik met markttoelating en vergoeding

Het off-labelgebruik van pregabaline is illustratief voor het feit dat de 1-jaars extra patentbescherming bij nieuwe indicaties voor geregistreerde originele producten niet goed te handhaven is en off-labelgebruik in de hand kan werken. Veelal is bij het afhalen van het geneesmiddel in de apotheek niet bekend voor welke indicatie een product is voorgeschreven. Tezamen met het feit dat sommige pregabaline-generieken preferent zijn, leidt dit tot feitelijk off-labelgebruik. Ook toont zich het gebrek aan geregistreerde geneesmiddelen voor kinderen: gabapentine voorziet in een behoefte maar is nog onvoldoende onderzocht voor deze doelgroep (een studie gefinancierd vanuit de EU loopt momenteel). Tot slot laat deze casus zien dat een geregistreerde indicatie in de praktijk vaak wordt verbreed naar gerelateerde indicaties.

^{xxii} http://www.telegraaf.nl/dft/geld/gezin-zorg/23472128/_VGZ_moet_toch_vergoeden_.html geraadpleegd op 11 november 2016

^{xxiii} <http://www.neuropathie.nu/medicatie/medicijnen-voor-neuropathische-pijn.html> geraadpleegd op 11 november 2016

6. Estradiol

Producten met estradiol die geregistreerd zijn als hormoonsuppletie-therapie bij postmenopauzale vrouwen worden off-labelgebruikt voor de puberteitsinductie in meisjes, in plaats van het middel Cetura® (estradiol) dat wél geregistreerd is voor deze indicatie.

Volgens de Regeling Zorgverzekering wordt, op basis van advies van het ZiN, door de minister bepaald of een geregistreerd geneesmiddel in bijlage 1A of bijlage 1B van het geneesmiddelen-vergoedingssysteem (GVS) wordt opgenomen. Omdat ZiN oordeelde dat er sprake was van onderlinge vervangbaarheid tussen Cetura® en andere estradiol-producten (o.a. Estrofem®, Progynova® en Zumenon®), kwam Cetura® alleen in aanmerking voor vergoeding via bijlage 1A (er geldt een vergoedingslimiet, vastgesteld op basis van de prijs van onderling vervangbare geneesmiddelen) en werd daardoor niet volledig vergoed. De onderling vervangbare producten (voor de behandeling van postmenopauzale klachten) waren tabletten van 2 mg of pleisters, die gedeeld of geknipt moesten worden tot de benodigde, lagere sterkte voor de behandeling van kinderen, met het bijkomend risico van onder- of overdosering.

Vóór de registratie van Cetura® in 2012, was estradiol 0,5 mg beschikbaar als officinale bereiding. Omdat er vanaf 2012 een beschikbaar product voor handen was, kwam de doorgeleverde bereiding ook niet langer in aanmerking voor vergoeding. De fabrikant gaf aan dat hij overwoog om de registratie van Cetura® door te halen. Enerzijds zou dat het probleem voor de patient oplossen, omdat de weg naar een doorgeleverde bereiding dan weer open zou zijn. Anderzijds kan het niet de bedoeling zijn dat producten die specifiek voor kinderen zijn ontwikkeld en geregistreerd, worden doorgehaald vanwege vergoedingsproblematiek en men weer aangewezen is op off-labelgebruik. De fabrikant maakte uiteindelijk bezwaar tegen de plaatsing op bijlage 1A, omdat Cetura® niet onderling vervangbaar is met de andere estradiolpreparaten. Cetura® is nu wel opgenomen in bijlage 1B van het GVS en wordt vanaf 1 november 2016 volledig vergoed^{xxiv}.

Relatie off-labelgebruik met markttoelating en vergoeding

Voor de meeste middelen waarvoor nu een kindspecifiek product wordt ontwikkeld, zal beargumenteerd kunnen worden dat sprake is van onderlinge vervangbaarheid en zal er derhalve gelimiteerde vergoeding plaats vinden. Dit maakt het niet erg aantrekkelijk om formuleringen voor kinderen te registreren.

7. Ethinylestradiol/cyproteronacetaat

Het CBG heeft Diane-35® (ethinylestradiol/cyproteronacetaat) in 1987 toegelaten in Nederland voor de behandeling van acne, een vette huid of lichte overbehaarigheid bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd, voor zover een arts vindt dat behandeling met hormonen noodzakelijk is. Echter, Diane-35® werd ook vaak off-labelgebruikt als anticonceptiemiddel. Een

^{xxiv} <http://www.ace-pharm.nl/cetura-05-mg-nu-volledig-vergoed/page.html> geraadpleegd op 11 november 2016

voorganger van de Diane-35® (pil met 50 microgram ethinylestradiol) was mede geregistreerd voor anticonceptiemiddel. Diane-35® werd, in tegenstelling tot andere anticonceptiemiddelen, vergoed.

Het gebruik van Diane-35® brengt een verhoogd risico van veneuze trombo-embolische aandoeningen (VTE) met zich mee. Dit verhoogde risico op VTE is het hoogst gedurende het eerste jaar dat een vrouw Diane-35® gebruikt of wanneer zij het gebruik opnieuw start, of van een ander gecombineerd hormonaal anticonceptivum overschakelt na een pilvrije periode van ten minste één maand. VTE kan in 1-2% van de gevallen een dodelijke afloop hebben. Epidemiologische studies hebben aangetoond dat de incidentie van VTE bij gebruiksters van Diane-35® 1,5 tot 2 maal hoger is dan bij gebruiksters van orale anticonceptiva die levonorgestrel bevatten. Diane-35® wordt daarom al enkele jaren niet aanbevolen in de NHG-Standaard Anticonceptie en ook niet in de NHG-Standaard Acne, dit ook mede vanwege de beschikbaarheid van even effectieve behandelingsmogelijkheden met minder bijwerkingen. De recente beoordeling van de PRAC (het EMA Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) ondersteunt dit beleid. Diane-35® kan volgens deze beoordeling op de markt blijven, maar heeft slechts een beperkte indicatie^{xxv}. In 2013 besloot de minister van VWS om Diane-35® niet langer te vergoeden, vanwege het off-labelgebruik.^{xxvi} Na de commotie rondom de veiligheid van Diane-35® begin 2013, daalde het gebruik aanzienlijk van 46.000 naar 14.000 verstrekkingen per maand eind 2014.^{xxvii}

Relatie off-labelgebruik met markttoelating en vergoeding

Deze casus toont de dynamiek tussen markttoelating, vergoeding en gebruik in de medische praktijk. Omdat de indicatie niet zichtbaar gekoppeld is aan het recept, was aanvankelijk niet bekend dat Diane-35® off-label werd gebruikt. Dit kwam pas aan het licht na veiligheidsproblematiek. Wellicht was op het moment van markttoelating en het moment van stopzetten van de vergoeding van anticonceptiepillen voorspelbaar geweest dat Diane-35® off-labelgebruikt zou gaan worden. Anticiperen, bijvoorbeeld door monitoring of alleen vergoeding voor de geregistreerde indicatie, was dan wellicht mogelijk geweest.

8. Ezetimib

Ezetimib (Ezetrol®) had eerst een registratie voor kinderen voor de behandeling van primaire hypercholesterolemie, homozygote familiale hypercholesterolemie, en homozygote sitosterolemie. Deze registratie werd bij een latere herziening ingetrokken, naar het schijnt omdat in de tussenliggende periode de eisen ten aanzien van registratie waren aangescherpt^{xxviii}. Ondanks de terugtrekking en aanpassingen in het SmPC, is het gebruik bij kinderen gebleven vanwege het gebrek aan een beter therapeutisch alternatief.

^{xxv} <https://www.nhg.org/actueel/nieuws/label-gebruik-van-diane-35> geraadpleegd op 11 november 2016

^{xxvi} <https://www.rijksoverheid.nl/actueel/nieuws/2013/12/04/diane-35-niet-langer-vergoed>

^{xxvii} <https://www.sfk.nl/nieuws-publicaties/PW/2014/jonge-starters-risicopillen-in-aantal-gehalveerd>

^{xxviii} Mondeling gemeld vanuit het Kinderformularium.

Relatie off-labelgebruik met markttoelating en vergoeding

Deze casus toont aan dat het intrekken van een indicatie off-labelgebruik in de hand kan werken, zeker wanneer therapeutische alternatieven ontbreken.

9. Ketoconazol

Ketoconazol crème of shampoo (Nizoral® en generieken) is geregistreerd voor de behandeling van bepaalde infecties van de huid bij volwassenen maar het wordt ook bij kinderen gebruikt (off-label) vanwege het ontbreken van een alternatieve behandeling bij deze populatie. Ook werden ketoconazol tabletten off-labelgebruikt voor de behandeling van schimmelinfecties van de huid. Ketoconazol tabletten waren aanvankelijk op de markt als medicijn tegen schimmelinfecties, maar bleken ook te werken bij de ziekte van Cushing. Nu mogen de tabletten niet meer worden voorgeschreven voor infecties van de huid en nagels, omdat het risico op ernstige leverbeschadiging hoger is dan bij sommige andere antischimmelmiddelen. Ketoconazoltabletten blijven op de markt voor behandeling van de ziekte van Cushing, maar onder strikte voorwaarden in een risicominimalisatieplan^{xxix}. De FDA heeft in 2013 een Drug Safety Communication gepubliceerd om artsen te waarschuwen voor de potentiële risico's van het off-labelgebruik van ketoconazol tabletten^{xxx}.

Relatie off-labelgebruik met markttoelating en vergoeding

Deze casus illustreert dat het gebruik van een geneesmiddel voor een bepaalde indicatie in de praktijk kan doorgaan ondanks dat de indicatie in de SmPC verwijderd wordt.

10. Methylfenidaat

Methylfenidaat is een stimulerend middel dat de stemming en aandacht kan verbeteren en wordt daarom voor Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) voorgeschreven. Een zoekopdracht gedaan in maart 2016 in de Geneesmiddeleninformatiebank van het CBG, laat zien dat er meerdere medicijnen met methylfenidaat zijn geregistreerd in Nederland. De meeste van deze geneesmiddelen zijn alleen geregistreerd voor het gebruik bij kinderen met ADHD, terwijl de medicijnen die ook voor het gebruik bij volwassenen goedgekeurd zijn alleen gebruikt mogen worden als voortgezette behandeling, d.w.z. wanneer de therapie in de kindertijd is begonnen en nog steeds succesvol is. Dit is het geval bij Concerta®. Echter, Concerta® wordt off-labelgebruikt bij volwassenen (d.w.z. niet alleen als voortgezette behandeling).

Het off-labelgebruik van Concerta® bij volwassenen heeft in de afgelopen jaren heel veel discussie in Nederland opgewekt^{xxxi}. De registratie van Concerta® voor volwassenen werd door het CBG in 2010 verworpen, als gevolg van twijfelachtige kwaliteit van het onderzoek

xxix

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/09/news_detail_002174.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1, geraadpleegd op 6 april 2017

xxx <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm500597.htm> geraadpleegd op 11 november 2016

xxxi <http://www.radio1.nl/item/226616-Strijd%20om%20ADHD-medicijnen%20voor%20volwassenen.html> geraadpleegd op 11 november 2016

met dit middel en de hoge frequentie van bijwerkingen van het medicijn. Deze afwijzing contrasteert met de mening van meerdere psychiaters en ADHD-deskundigen, die de waarde van Concerta® verdedigden als het meest effectieve medicijn beschikbaar voor volwassenen met ADHD. Enkele van deze experts schreven de afwijzing toe aan de angst voor het autoriseren van stimulerende middelen in plaats van om wetenschappelijke redenen. Inmiddels is ook voor een ander langwerkend methylfenidaat-product (Ritalin LA) de indicatie voor volwassenen door het CBG afgekeurd op basis van de ingezonden klinische data: de psychiatrische en cardiovasculaire bijwerkingen werden als een te groot risico gezien t.o.v. de werkzaamheid.^{xxxii} Desalniettemin adviseert de Richtlijn ADHD bij volwassenen methylfenidaat als geneesmiddel van eerste keuze voor de behandeling van ADHD bij volwassenen, terwijl atomoxetine (Strattera®; wél voor de behandeling van ADHD bij volwassenen geregistreerd) als tweede keuze wordt geadviseerd^{xxxiii}.

Een recente studie van het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb en de patiëntenvereniging Impulse & Woortblind waarschuwt voor de bijwerkingen die volwassen patiënten ervaren bij het innemen van ADHD-middelen, waaronder methylfenidaat. De studie wijst op het belang van het bijhouden van bijwerkingen door middel van monitoring of via een register^{xxxiv}.

Relatie off-labelgebruik met markttoelating en vergoeding

Een van de punten die uit deze casus naar voren komt, is het verschil in afwegingen dat wordt gemaakt in het markttoelatingssysteem versus gebruik in de praktijk op basis van richtlijnen. Ook zal er een verschil zijn in de onderliggende data/studies die bij deze afwegingen worden gebruikt. Bij de ontwikkeling van een richtlijn wordt alle wetenschappelijke literatuur betrokken, getoetst volgens GRADE^{xxxv}, en de opinie van de werkgroepleden/experts die de richtlijn opstellen. Daarbij worden alle (farmaco)therapeutische opties tegen het licht gehouden. Richtlijnen faciliteren de arts bij het maken van een keuze voor een individuele patiënt. Bij de beoordeling voor markttoelating worden klinische studies en/of literatuur door de aanvrager zijn ingezonden en door beoordelaars beoordeeld met het oog op de gehele beoogde doelgroep. Daarbij wordt ieder product op zijn eigen merites beoordeeld. Het is dus niet ondenkbaar dat in een richtlijn een ander advies wordt gegeven dan op grond van SmPCs van geregistreerde producten zou worden verwacht. Dat neemt niet weg dat in geval een indicatie/doelgroep voor registratie wordt afgewezen, de redenen kunnen nopen tot voorzichtigheid bij gebruik in de praktijk (en mogelijk monitoring gewenst kan zijn). Er mist een systematische connectie tussen markttoelating en gebruik in de medische praktijk.

^{xxxii} http://db.cbg-meb.nl/Spars/h116382_spar.pdf

^{xxxiii} <http://www.nvvp.net/website/richtlijnen/overzicht-richtlijnen> geraadpleegd op 11 november 2016

^{xxxiv} <http://www.pw.nl/nieuws/2015/drie-kwart-adhd-patienten-ervaart-bijwerkingen> geraadpleegd op 11 november 2016

^{xxxv} Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation; een systeem voor het beoordelen van de kracht van de evidentie en het bepalen van de sterkte van de aanbevelingen voor klinische richtlijnen. <http://www.gradeworkinggroup.org/>

11. Misoprostol

Misoprostol (Cytotec®), een synthetisch analoog van prostaglandine E1, werd ontwikkeld in de vroege jaren '70 voor profylaxe en therapie van gastroduodenale zweren. Het is beschikbaar geweest op de internationale markt sinds 1986, op recept, in de vorm van 100 µg en 200 µg tabletten. De bijsluiter vermeldt zwangerschap als contra-indicatie, aangezien misoprostol samentrekkingen van de baarmoeder kan veroorzaken. Echter, juist vanwege deze bijwerking, is Cytotec® vele jaren off-labelgebruikt binnen de gynaecologie en verloskunde om de uterus te verzwakken en weeën te veroorzaken. Dergelijke effecten zijn gewenst voor cervicale rijping voorafgaand aan instrumenteel onderzoek van de baarmoeder, inleiding van de bevalling, behandeling van gemiste en onvolledige miskramen (als alternatief voor curettage), inductie van abortus of voor de behandeling van postpartum bloedingen.

Gedurende jaren, en ondanks wetenschappelijk bewijs ter ondersteuning voor het gebruik ervan, werd geen enkele poging gedaan door de fabrikant om goedkeuring voor de off-label indicaties te krijgen. Niet alleen werd misoprostol al gebruikt binnen de obstetrie zonder registratie, maar ook wilde de fabrikant potentieel schadelijke discussies over het gebruik van het geneesmiddel voor het induceren van abortus voorkomen. Dergelijke discussies zouden kunnen leiden tot de weigering van toegang tot een potentieel levensreddende behandeling voor miljoenen vrouwen over de hele wereld [45]. Dit geldt vooral voor Afrika, waar drie van de grootste oorzaken van moedersterfte (bloedingen, septische abortus en pre-eclampsie) verminderd zou kunnen worden door toegang tot deze goedkope prostaglandine.

Onlangs (vanaf 2012), hebben farmaceutische bedrijven nieuwe (en duurere) producten met misoprostol op de markt gebracht in diverse landen waaronder Nederland, voor indicaties op het gebied van gynaecologie en verloskunde. Het is onduidelijk of misoprostol nu nog off-label wordt gebruikt.

Relatie off-labelgebruik met markttoelating en vergoeding

De mogelijkheid van off-labelgebruik beperkte de noodzaak tot registratie van deze indicatie door de registratiehouder/fabrikant. Ook de lage prijs van Cytotec® zal een rol hebben gespeeld. Uiteindelijk zijn er, door drie fabrikanten, in Nederland vier producten geregistreerd voor zwangerschapsafbreking en één voor inleiding van de geboorte. Er kon worden geleund op literatuurgegevens en een bioequivalentieonderzoek versus Cytotec®. Het was dus niet nodig om een klinische studie uit te voeren. Dit heeft wellicht bijgedragen aan de economische haalbaarheid van de nieuwe producten.

12. Direct Acting Antivirals

Met de komst van Direct Acting Antivirals (DAA's; waaronder HCV protease remmers, HCV polymerase remmers en NS5A remmers) kan de duur van de behandeling van chronische hepatitis C (hepatitis C-virus langer dan 6 maanden in het lichaam aanwezig) aanzienlijk verkort worden. Bovendien is de toevoeging van interferon meestal niet meer

nodig en daardoor worden minder bijwerkingen verwacht^{xxxvi}. Geregistreerde DAA's worden ook vaak gebruikt in ongeregistreerde combinaties, alsook voor ongeregistreerde indicaties (bijv. behandeling van patiënten na levertransplantatie).

Relatie off-labelgebruik met markttoelating en vergoeding

Volgens Aronsohn et al. [46] zijn er twee punten die registratie van off-label indicaties/doelgroepen van nieuwe DDA's verhinderen:

- 1) Goedkeuring voor de off-label combinaties vereist een nieuwe aanvraag voor het gecombineerde regime, wat kostbaar zou zijn en waarbij een samenwerking tussen de verschillende fabrikanten nodig is.
- 2) Er zijn veel groepen mensen met HCV die een DAA-gebaseerde behandeling behoeven, maar die buiten de goedgekeurde SmPC zullen vallen, bijvoorbeeld patiënten met gedecompenseerde cirrhose, met chronisch nierfalen, met HIV co-infectie, en patiënten na lever transplantatie patiënten en diegene die op de eerste generatie proteaseremmers falen. Omdat veel van deze groepen slechts kleine aantallen patiënten bevatten met HCV, kan het moeilijk zijn de vereiste gegevens te verzamelen en is het mogelijk niet aantrekkelijk voor de fabrikanten om registratie aan te vragen.

13. Paroxetine

Paroxetine en dapoxetine behoren tot de groep selectieve serotonine-heropnameremmers, ofwel SSRI's. Dapoxetine is als enige SSRI geregistreerd voor de behandeling van vroegtijdige zaadlozing; paroxetine is niet geregistreerd voor deze indicatie maar wordt daar off-label wel voor gebruikt. Met paroxetine is veel ervaring in de eerste lijn opgedaan, zij het bij een andere indicatie (i.e. depressie), waardoor de huisarts goed bekend is met de bijwerkingen. Met dapoxetine is weinig ervaring in de eerste lijn en de langetermijneffecten en bijwerkingen zijn niet goed bekend. Paroxetine is ook goedkoper dan dapoxetine en heeft soms de voorkeur voor de patiënt vanwege het dagelijkse inname (in tegenstelling tot de on-demand behandeling met dapoxetine). Hoewel veel mannen met vroegtijdige zaadlozing die niet frequent seksueel actief zijn een voorkeur kunnen hebben voor een on-demand behandeling, hebben veel mannen in vaste relaties een voorkeur voor het gemak van de dagelijkse inname van paroxetine [47]. Zoals vermeld in de Richtlijn Vroegtijdige Zaadlozing van de NVVS (Nederlandse Vereniging voor Seksuologie) en de WVSD (Wetenschappelijke Vereniging voor Seksuele Disfuncties), dient de beslissing om vroegtijdige zaadlozing te behandelen met hetzij on-demand dosering (dapoxetine) of dagelijkse dosering (paroxetine) uiteindelijk gebaseerd te zijn op de inschatting van de behandelende arts en in overleg met de patiënt [48].

Relatie off-labelgebruik met markttoelating en vergoeding

Het off-labelgebruik van paroxetine wordt hier ingegeven door een praktisch aspect, namelijk gebruiksgemak. Het geregistreerde product

^{xxxvi} http://www.hepatitisinfo.nl/kennisbank/aDU1109_Hepatitis-C-behandeling.aspx geraadpleegd op 6 maart 2016

voldoet niet aan de behoefte van een deel van de gebruikers. Maar ook het feit dat het geregistreerde product niet vergoed wordt en relatief duur is, kan een rol spelen. Bovendien werd paroxetine al off-labelgebruikt voordat er een geregistreerd alternatief kwam. Zo leidt registratie niet altijd tot het stoppen van het off-labelgebruik.

14. Prednisolon

Een van de off-label toepassingen van corticosteroiden zoals prednisolon is de behandeling van Duchenne Musculaire Dystrophy (DMD). Hoewel de verwachting is dat er in de toekomst een breder scala aan behandelingsmogelijkheden beschikbaar zal zijn, zijn corticosteroiden op dit moment de enige geneesmiddelen met voldoende bewijs van effectiviteit bij DMD [49]. De afgelopen 10 jaar hebben tal van studies het nut van prednisolon bij DMD aangetoond. Het belangrijkste probleem wordt gevormd door de bijwerkingen, in het bijzonder gewichtstoename. De laatste tijd worden steeds meer jonge patiënten behandeld en worden er verschillende behandelingschema's geïntroduceerd om te proberen de bijwerkingen te voorkomen. Deflazacort, een derivaat van prednisolon, is ook getest omdat het minder bijeffecten zou hebben, maar het wordt in veel landen (waaronder Nederland) niet op de markt gebracht. Het is duurder dan prednisolon en is niet beschikbaar in vloeibare vorm. De Cochrane review "Corticosteroids for the treatment of Duchenne muscular dystrophy" geeft aan dat er niet voldoende bewijs is om aan te tonen dat deflazacort minder bijwerkingen geeft dan prednisolon [50].

Relatie off-labelgebruik met markttoelating en vergoeding

Dit off-labelgebruik is ontstaan door een 'unmet medical need'.

15. Rituximab

Rituximab (Mabthera®) wordt off-labelgebruikt voor de behandeling van moeilijk te behandelen auto-immuun ziekten, met name als tweedelijnsbehandeling van refractaire immuungemedieerde trombocytopenie (ITP). De langetermijn baten-risico balans is echter niet bekend. Ook ontbreken gegevens over de toxiciteit van verschillende doseringen en de responsduur. Zoals vermeld in de herziene Nederlandse richtlijn voor de diagnose en behandeling van ITP bij volwassenen van 2013 [51], zullen de resultaten van klinische studies en de gegevens van de Nederlandse ITP register^{xxxvii} bijdragen om de toekomstige rol van verschillende nieuwe middelen in de behandeling van ITP beter te definiëren. De ITP registratie is inmiddels gesloten (geplande looptijd was 5 jaar; 2011-2016).

Relatie off-labelgebruik met markttoelating en vergoeding

Voor de kennisontwikkeling ten behoeve van nieuwe indicaties voor relatief kleine populaties zal in toenemende mate moeten worden geleund data die verzameld wordt in de praktijk. Een 'patient registry' is daartoe één van de middelen. De data verzameld via die route zal niet (altijd) leiden tot registratie van de indicatie of gebruikt worden voor onderbouwing van vergoeding; dat hangt namelijk af van het doel van

^{xxxvii} <http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=2308> geraadpleegd op 6 maart 2016

een 'patient registry'. Er is dus niet altijd een directe link met markttoelating en vergoeding.

16. Rofecoxib

Rofecoxib is een selectieve cyclo-oxygenase 2 (COX 2) remmer die in 1999 op de markt werd gebracht onder de merknaam Vioxx, voor de symptomatische behandeling van artrose bij volwassenen. Later is daar de indicatie reumatoïde arthritis bijgekomen. In januari 2002 is het indicatiegebied uitgebreid met dysmenorroe en acute pijn. Het enzym cyclo-oxygenase bestaat in twee isovormen, COX-1 en COX-2. Remming van COX-2 heeft een pijnstillende en ontstekingsremmende werking, terwijl het remmen van COX-1 verantwoordelijk is voor bijwerkingen zoals maagdarfstoornissen. Het voordeel van rofecoxib ten opzichte van de klassieke NSAID's zou zijn dat rofecoxib voornamelijk COX-2 remt en nauwelijks COX-1 en daardoor tot veel minder maag- en darmproblemen zou leiden. Vanwege dit potentiële voordeel, werd rofecoxib zeer frequent gebruikt als pijnstiller bij aandoeningen waarvoor het niet geregistreerd was. Echter, Vioxx bleek de theoretische voordelen van een COX-2-remmer niet te kunnen waarmaken en met regelmaat hartproblemen te veroorzaken, soms met dodelijke afloop. Ondanks het feit dat meerdere studies lieten zien dat Vioxx het risico van hartproblemen verhoogde, hield de fabrikant deze informatie onder de pet en continueerde de promotie van Vioxx® [52]. Uiteindelijk werd het middel in september 2004 van de markt gehaald vanwege veiligheidsproblemen.

Relatie off-labelgebruik met markttoelating en vergoeding

Vlak na markttoelating was al bekend dat Vioxx® op grote schaal off-label werd gebruikt.[53] In 2003 was ongeveer 65% van alle recepten off-label.[54] Ook werd vanwege het ontbreken van langtermijngegevens gewaarschuwd om het middel niet buiten de geregistreerde indicaties te gebruiken.[55] Bovendien was het product veel duurder dan de conventionele NSAIDs. Voor de standaarddosering 12,5 mg moest worden bijbetaald, zodat regelmatig 25 mg (volledig vergoed) werd voorgeschreven, met het advies tot halveren van de tablet (Nivel 2005). Uiteindelijk bracht het op grote schaal en langdurig (off-label) toepassen van het geneesmiddel cardiovasculaire problemen aan het licht en verdween het middel van de markt. Deze casus laat zien dat off-labelgebruik nadelige gevolgen kan hebben voor gebruikers die hetzelfde geneesmiddel krijgen voorgeschreven voor de geregistreerde indicatie(s): het middel is niet meer beschikbaar. Dit pleit er voor om markttoelating, vergoeding en gebruik in de praktijk meer aan elkaar te koppelen. In een analyse van TNO en Nivel werd overigens geopperd dat, voor doelmatige inzet, onafhankelijke informatievoorziening het meest nuttige beleidsinstrument zou zijn geweest.

17. Simvastatine

Dit is een voorbeeld van **drug rediscovery**. Simvastatin wordt onderzocht voor de behandeling van multiple sclerose (MS), maar wordt hiervoor nog niet in Nederland gebruikt. Begin jaren 2000 leek een aantal studies uit te wijzen dat statines mogelijk een immunomodulerend effect hebben. Een interessant uitgangspunt voor de behandeling van MS, want MS wordt veroorzaakt door een ontregeling van het immuunsysteem. Echter, in 2011 werd een

Cochrane review gepubliceerd dat concludeert dat statines geen enkel effect bleken te hebben op het aantal ontstekingen, het ziekteverloop of de ontwikkeling van nieuwe plaques die zichtbaar waren op MRI-scan [56] bij MS. Daarom worden statines momenteel niet aangeraden als aanvullende behandeling van MS. Ondanks deze resultaten, worden nog steeds nieuwe studies gepubliceerd die laten zien dat statines wel een mogelijke effect op MS zouden kunnen hebben, en dat meer onderzoek nodig is [57, 58].

Relatie off-labelgebruik met markttoelating en vergoeding

Mogelijk is deze casus van drug rediscovery niet succesvol. Als er sterke aanwijzingen zouden zijn dat statines effect hebben bij MS, dan zou dit overigens niet vanzelfsprekend tot registratie leiden, om dezelfde redenen als voor acetylsalicylzuur aangegeven. Off-labelgebruik zou het gevolg zijn; statines zijn relatief goedkoop en er is veel bekend over mogelijke bijwerkingen.

18. Tetrabenazine

Ziekten met hyperkinetische bewegingsstoornissen zoals bij de ziekte van Huntington worden behandeld met dopaminereceptorblokkers (bijv. risperidon, tiapride, pimozide) of middelen ter bevordering van dopaminedepletie (bijv. tetrabenazine; Xenazine®, Tetmodis®). Geen van deze middelen is officieel goedgekeurd voor gebruik bij kinderen (gebruik bij kinderen wordt, volgens de SmPC, niet aanbevolen), maar ze worden wel off-label voorgeschreven bij deze populatiegroep voor de behandeling van de belangrijkste ziektesymptomen^{xxxviii}.

Relatie off-labelgebruik met markttoelating en vergoeding

Het gaat hier om een 'unmet medical need' voor een kleine populatie; de ziekte van Huntington openbaart zich meestal niet of jonge leeftijd (in Nederland zijn ongeveer 1500 patiënten met Huntington; minder dan 10% heeft symptomen voor het 20^e levensjaar)^{xxxix, xl}

19. Tioguanine

Dit is een voorbeeld van een (langdurig maar uiteindelijk succesvol) drug rediscovery proces, waar een nieuwe indicatie voor een bestaand actieve werkzame stof goedgekeurd is. 6-thioguanine (6-TG; Lanvis®) is een cytostatisch en immunosuppressief middel. Het is in Nederland geregistreerd sinds 1975, als een 40 mg-tablet, onder de naam Lanvis®. Lanvis® is geregistreerd voor de behandeling van bepaalde bloedziekten zoals acute leukemie, in het bijzonder acute myeloïde leukemie en acute lymfoblastische leukemie, maar ook chronische myeloïde leukemie. Echter, er zijn rapporten waarin staat dat Lanvis® sinds 2001 in Nederland ook off-labelgebruikt wordt, zij het in een lagere dosering, voor de behandeling van patiënten met inflammatoire darmziekten (*Inflammatory Bowel Disease*, IBD) die niet reageren op de conventionele behandeling met thiopurines zoals azathioprine en mercaptopurine. Apotheekpreparaten in de vorm van capsules van 18, 21 of 24 mg werden hiervoor ook gebruikt.

^{xxxviii} http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=NL&Expert=248111 geraadpleegd op 6 maart

2016

^{xxxix} <https://www.hersenstichting.nl/alles-over-hersenen/hersenaandoeningen/huntington>

^{xl} <https://www.erfelijkheid.nl/ziektes/ziekte-van-huntington>

Rond 2007, wilde de registratiehouder/fabrikant de productie van Lanvis® stoppen. Vanwege het potentieel van 6-TG bij de behandeling van IBD, werd de firma TEVA Pharma door het zorgveld overtuigd om te investeren in onderzoek naar 6-TG voor de behandeling van IBD. Ongeveer 7 jaar later (november 2013) en na meerdere studies, diende TEVA Nederland een registratiedossier voor het nieuwe middel Thiosix® (6-TG) in bij het CBG. In februari 2014, vóór de goedkeuring van Thiosix®, gaf de IGZ toestemming aan ACE Pharmaceuticals om 6-TG op basis van medische noodzaak (artsverklaring) voor IBD patiënten beschikbaar te maken, in de vorm van tabletten van 10 en 20 mg met exact dezelfde samenstelling als Thiosix® (ACES-TG). Bijna alle zorgverzekeraars zouden dit geneesmiddel vergoeden. In 2015, na een aantal rondes van besprekingen tussen TEVA en het CBG, verstrekke het CBG een voorwaardelijke handelsvergunning voor Thiosix®, met als voorwaarde de opzet van een register om de langetermijneffecten te bepalen en de dosering beter te onderbouwen. Aanvankelijk leek het middel, op advies van ZiN, alleen vergoed te worden voor patiënten die aan het door het CBG vereiste onderzoek zouden deelnemen. Later werd wél tot vergoeding voor alle patiënten geadviseerd.

Relatie off-labelgebruik met markttoelating en vergoeding

In Nederland leidde deze casus tot maatschappelijke discussie en media-aandacht. Het proces van registratie van Thiosix® werd nauwlettend gevolgd door verenigingen zoals de Maag Lever Darm Stichting, de Crohn en Colitis Ulcerosa Vereniging Nederland en de Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen. Vanuit het zorgveld, en dan vooral vanuit de Maag-Darm-Leverartsen, werd het drug rediscovery als een moeizaam en langdurig proces ervaren [59]. Er werden bijvoorbeeld vraagtekens gezet bij de, als streng ervaren, eisen voor klinisch onderzoek ten behoeve van registratie en vergoeding. Hier toont zich het dilemma voor de overheidspartijen: het verdient de voorkeur om een off-label indicatie om te zetten in een registratie, maar de beschikbare bewijsvoering is soms minder krachtig dan normaliter voor registratie wordt vereist; het dilemma van meten met twee maten. Daarbij speelt ook dat de overheid drug rediscovery wil bevorderen, waarbij succesvolle trajecten behulpzaam kunnen zijn om investeringen te stimuleren.

Bijlage 5 Verslag veldbijeenkomst 14 oktober 2014

Inleiding en perspectieven vanuit overheidspartijen

Op basis van de huidige informatiesystemen is het niet goed mogelijk om volledig inzicht te krijgen in de aard en omvang van off-labelgebruik van geneesmiddelen in Nederland. Schattingen lopen op tot 50% van alle voorschriften^{xlii}, waarbij het percentage voor sommige doelgroepen en aandoeningen nog hoger ligt. Er is een behoefte aan een overzicht van doorhalingen of weigering van registratie (om off label te voorkomen).

De term "off-label" is een containerbegrip. Er zijn diverse categorieën te onderscheiden op basis van voorschrijven en gebruik (bv. bewust vs. onbewust, verantwoord vs. onverantwoord, veel vs. weinig gebruikers, hoog vs. laag risico, veel vs. weinig gezondheidswinst, gewenst vs. ongewenst, indicatie nergens geregistreerd vs. in andere landen wél geregistreerd).

Off-labelgebruik is wettelijk (Geneesmiddelenwet, Artikel 68) toegestaan, zij het onder voorwaarden: gebruik van het geneesmiddel voor de betreffende indicatie/doelgroep wordt geadviseerd in richtlijnen/protocollen. Als deze richtlijnen/protocollen nog in ontwikkeling zijn, moet er overleg plaatsvinden tussen voorschrijver en apotheker. De patiënt moet worden geïnformeerd en moet instemmen ('informed consent'). De IGZ handhaaft op basis van Artikel 68, op systeemniveau (alle waarborgen van de zorgverlener rondom off-labelgebruik).

Nieuwe toepassingen worden soms, i.p.v. door gericht klinisch onderzoek, door off-labelgebruik ontdekt. Echter zowel de werking als bijwerkingen worden daarbij vaak niet (systematisch) onderzocht. De patiënt kan daardoor potentieel gevaar lopen op gezondheidsschade door minder effectiviteit of door bijwerkingen.

Daarnaast ontbreekt er vaak een prikkel om nieuwe indicaties te registreren. Het CBG kan niet afdwingen dat de registratiehouder van een geneesmiddel de indicaties van een product uitbreidt of het geneesmiddel op de markt houdt. In geval van medische noodzaak, voor een beperkte groep patiënten, wordt wél geprobeerd het geneesmiddel voor de Nederlandse markt te behouden.

Perspectieven vanuit het veld

Industrie/bedrijven

Off-labelgebruik is zowel gewenst als ongewenst. Het zou nuttig zijn om uitkomsten (effectiviteit en bijwerkingen) van off-labelgebruik systematisch te registreren (in zorgregistratiesystemen/'registry'). De promotie van off-labelgebruik ondergraaft het markttoelatingssysteem voor geneesmiddelen en verlaagt de bereidheid tot investeren in nieuwe indicaties/nieuwe producten. De mogelijkheid tot een terugverdienmodel parallel met de regelgeving voor weesgeneesmiddelen zou een verbeteroptie kunnen zijn. Daarbij is de bereidheid van de maatschappij

^{xlii} <http://www.knmp.nl/medicijnen-zorgverlening/overig/off-label>, geraadpleegd op 7 oktober 2014.

om hiervoor te betalen van belang. Immers dan kan beter voorkomen worden dat er off-labelgebruik plaatsvindt.

Zorgverzekeraars

Zorg moet voldoen aan de stand van de wetenschap. Voor sommige groepen is off-labelgebruik onvermijdelijk (bv. kinderen en ouderen). Mogelijk worden patiënten blootgesteld aan risico's (tenzij een richtlijn het geneesmiddel voor de betreffende indicatie/doelgroep adviseert). De vraag is of off-label vergoed moet worden. Daarnaast is het onduidelijk of, en zo ja hoe, off-labelgebruik in een eerste uitgiftegesprek door de apotheker aan de orde wordt gesteld: de apotheker is meestal niet op de hoogte van het feit dat er sprake is van off-labeltoepassing (kent de indicatie niet). Is er wel voldoende zicht en toezicht op off-labelgebruik?

Apothekers

De apotheker weet vaak niet dat er sprake is van een off-labelvoorschrift. Als dit wél bekend is, is het lastig om goede voorlichting te geven. De reden van off-label voorschrijven is niet bekend. Ook zijn de bijsluiters niet geschikt en roepen vragen op bij de patiënt (zijn/haar aandoening wordt niet vermeld, maar vaak een heel andere indicatie). Dit kan leiden tot argwaan en uiteindelijk therapieontrouw. Verder is beschikbaarheid een maatschappelijk probleem: sommige geneesmiddelen zijn voor de geregistreerde indicatie economisch gezien niet meer interessant voor de registratiehouder, terwijl het product wél gewenst/noodzakelijk kan zijn voor een off-label indicatie.

Voorschrijvers, ouderen

Ouderen worden vaak niet geïncorporeerd in klinische studies, waardoor bewijslast voor gunstige effectiviteit ten opzichte van bijwerkingen ontbreekt. Het voorschrijven van geneesmiddelen aan ouderen is complex vanwege multimorbiditeit en lastig te stellen diagnose. Daarnaast is ook het effect lastig te monitoren door moeilijk onderscheid tussen symptomen van ziekte en bijwerkingen. Ook interacties vormen een probleem. Flexibiliteit is soms nodig omdat een geregistreerd middel is gecontraïndiceerd. Er wordt dan gekozen voor een middel uit zelfde therapeutische groep zonder contraïndicatie maar ook zonder indicatie. Het is maatwerk dat vaak kan uitkomen op off-labelgebruik. In de ouderenzorg speelt vergoeding ook een grote rol. Tot slot zijn de 'goals of care' (kwaliteit van leven versus levensverlenging) doorgaans anders dan in de jongere populaties.

Voorschrijvers, kinderen

Het uitvoeren van klinische studies met kinderen is in Nederland heel lastig, waardoor het maar beperkt plaatsvindt. De informatie om na te gaan of een geneesmiddel voor een bepaalde indicatie/doelgroep off-label is, is moeilijk te vinden/slecht toegankelijk. In de praktijk wordt weinig overlegd met de apotheker en worden lang niet altijd gemeld, vanwege tijdgebrek van de arts. Een 'informed consent' is lastig in de kinderpsychiatrie. Er zou ook meer contact moeten zijn tussen richtlijnontwikkelaars en het CBG. De afwegingen die in de praktijk worden gemaakt zijn heel anders dan de afwegingen van het CBG. Daardoor kunnen er tegenstrijdige adviezen ontstaan (bv. ADHD-medicatie bij volwassenen). Dit is ongewenst.

Patiënten

Colitis ulcerosa en de ziekte van Crohn zijn levenslange aandoeningen die vaak al op jonge leeftijd aan het licht komen. In 2009 is een 'evidence based' richtlijn voor behandeling opgesteld, maar een aantal zaken is niet duidelijk. Een aantal geneesmiddelen is heel wenselijk om te gebruiken. Dit is dan wél off-label. Soms zijn off-labelgebruikte geneesmiddelen veel goedkoper dan de on-label middelen (bv. biotechnologische geneesmiddelen). Er zijn echter problemen met beschikbaarheid en vergoeding.

Plenaire discussie

Er zijn verschillende informatiebronnen voor een voorschrijver (en apotheker), maar deze zijn versnipperd (Farmacotherapeutisch Kompas, Informatorium Medicamentorum, wetenschappelijke literatuur, richtlijnen, handboeken) en niet altijd goed toegankelijk (geregistreerde indicaties in bijsluiters op CBG-website; Informatorium Medicamentorum). Sommige soorten van informatie ontbreken geheel (door het CBG afgewezen indicaties; afwegingen van het CBG bij de al wat oudere geneesmiddelen).

Er zijn meerdere partijen die oordelen over de 'benefit-risk' en kosten van (off-labelgebruikte) geneesmiddelen. Daar zit overlap in. Krachten zouden gebundeld moeten worden, zodat er eenduidige/samenhangende adviezen zijn. Soms wordt registratie van een bepaalde indicatie afgewezen, maar kan het middel toch worden opgenomen in een richtlijn. Dat verschil wordt o.a. veroorzaakt door de aard van de bewijslast die wordt meegenomen (alleen klinische studies in registratiedossier, of ook openbare wetenschappelijke literatuur en/of onderbouwing in nationale en internationale richtlijnen) en het niveau van afweging (populatie-niveau versus individu).

Vergoeding van off-labelgebruik is steeds onderwerp van discussie en hangt nauw samen met de (ontwikkeling van) richtlijnen. Vergoeding kan ook verschillen per verzekeraar. De internationale stand van de wetenschap en de praktijk moet meegenomen worden in de beslissing over wel/niet vergoeden. De praktijk is daarbij lastig te toetsen.

Om verder te komen met off-labelgebruik zou veel meer prospectief onderzoek moeten worden gedaan, zowel voor effectiviteit als bijwerkingen. Veel van dit onderzoek wordt geïnitieerd op de werkvloer, door bijvoorbeeld arts-onderzoekers. Er zou meer financiële ondersteuning voor moeten komen.

Uitkomst bespreking over de door het RIVM op te pakken onderzoeksvraag

De wens is geuit om meer inzicht te krijgen in de problematiek en verbeteropties voor off-labelgebruik van geneesmiddelen. Het idee is ontstaan om een aantal categorieën van off-labelgebruik (zie ook hierboven) onder de loep nemen. Uit de diverse categorieën worden één of meer casussen genomen, waarvoor in kaart wordt gebracht wat daarom heen speelt (risk-benefit, vergoeding, richtlijnontwikkeling, registratie/afwijzing van indicaties, redenen van voorschrijven, aanwezigheid van 'registry', informatievoorziening, et cetera).

Vervolgens zal worden ingegaan op de vraag wat er nodig is om off-labelgebruik zo optimaal mogelijk te laten verlopen. In de komende weken zal het RIVM de onderzoeksvraag opstellen en in samenspraak met overheidspartijen en het veld verder aanscherpen.

Bijlage 6 Verslag veldbijeenkomst 7 maart 2017

Bijeenkomst	Tweede veldbijeenkomst 'Off-labelgebruik van geneesmiddelen'
Vergaderdatum en -tijd	7 maart 2017 9:30-13:00
Vergaderplaats	Media Plaza, Utrecht
Verslag opgesteld door	Joëlle Hoebert en Marjolein Weda

Op dinsdag 7 maart 2017 heeft de tweede veldbijeenkomst plaatsgevonden over 'Off-labelgebruik van geneesmiddelen'.

Het doel van deze bijeenkomst was om naar aanleiding van aanbevelingen, geformuleerd op basis van RIVM-onderzoek, met elkaar richting te geven aan gezamenlijke acties die de patiënt ten goede komen. Daartoe is met diverse veldpartijen en overheidspartijen gediscussieerd over wat nodig is om bepaalde acties in gang te zetten, wie welke rol daarin heeft en waar nog uitdagingen liggen. Tevens zijn er in de loop der tijd ook al diverse goede initiatieven gestart: wat kunnen we daar van leren?

In totaal waren 45 deelnemers aanwezig, vanuit (in willekeurige volgorde): NFU, NVZ, diverse koepelorganisaties van artsen (huisartsen, dermatologen, reumatologen, anesthesiologen, psychiaters, (ziekenhuis-) apothekers, specialisten ouderengeneeskunde), FMS, zorgverzekeraars, farmaceutische industrie, overheidspartijen (ZiN, CBG, IGZ, , CCMO, VWS), Lareb, kennisinstituten en patiëntenverenigingen.

Het inhoudelijke programma was als volgt opgebouwd:

- Presentatie: resultaten RIVM-onderzoek off-label: aanbevelingen.
- Presentatie: leerpunten rondom de opzet van het Kinderformularium.
- Presentatie: patiëntenperspectief op informatiebehoefte.
- Discussie in subgroepen (welke acties nodig t.b.v. aanbevelingen).
- Plenaire terugkoppeling en discussie.

Aanbevelingen uit RIVM onderzoek

Uit het RIVM onderzoek kwamen de volgende aanbevelingen naar voren die tijdens deze bijeenkomst (in subgroepen) werden besproken:

1. Zorg voor een goede **informatievoorziening voor de patiënt**. Het gaat hier om het informeren van de patiënt en het vragen van toestemming ('informed consent'). Aanbevolen wordt om met organisaties van zorgverleners en patiënten en met overheidspartijen na te gaan **wanneer** en **hoe** een '**informed consent**' moet worden vastgelegd en **welk type informatie** daarbij **voor de patiënt** noodzakelijk is.

2. Om als voorschrijver en afleveraar (wettelijke) **verantwoordelijkheid** te kunnen nemen richting de patiënt en risico's te beperken, is het noodzakelijk dat men zich **bewust** is van het feit dat men off-label voorschrijft/aflevert. Dit is vooral van belang bij off-labelgebruik dat nog niet is opgenomen in een breed gedragen beroepsstandaard. Aanbevolen wordt om met organisaties van zorgverleners, patiënten, zorgverzekeraars en overheidspartijen na te gaan, **waar** het **nodig** is om het bewustzijn te vergroten **en welke stappen** gezet moeten worden om dit te realiseren.
3. De huidige informatievoorziening over off-label toepassingen is versnipperd. Zorg voor een **eenduidige en inzichtelijke informatievoorziening over off-label toepassingen**, zowel voor voorschrijvers als afleveraars. Aanbevolen wordt om met organisaties van zorgverleners en overheidspartijen te bespreken welk medium hiervoor het meest geschikt zou zijn en hoe dit in de praktijk gerealiseerd, up-to-date en bruikbaar/praktisch gehouden kan worden.
4. Stimuleer **dataverzameling**; er zou veel meer informatie kunnen komen uit goede registratie van gegevens (bv. werkzaamheid, bijwerkingen) en gebruik van gegevens die er al zijn. Registratie van gegevens over **werking en bijwerkingen** zou in de workflow en computersystemen van voorschrijvers en afleveraars moeten passen. Separate geneesmiddel-specifieke 'patient registries' lijken minder geschikt (veelal niet onafhankelijk, extra tijd benodigd voor invullen buiten reguliere registratie van zorggegevens, kwaliteit van de data niet altijd goed).

Hieronder volgt eerst een samenvatting van de plenaire terugkoppeling uit de subgroepen, gevolgd door een (puntsgewijze) samenvatting van de slotdiscussie. Een overzicht van alle benoemde actiepunten staat aan het einde van dit document.

Aanbeveling 1- informed consent

De vorm en de manier van vastleggen van het informed consent zou afhankelijk moeten zijn van het risico. Is het off-labelgebruik experimenteel, is het op basis van wetenschappelijk bewijs, staat het in een richtlijn of betreft het een toepassing van een geneesmiddel uit dezelfde therapeutische klasse? Geopperd werd om off-labelgebruik voor hoogrisico categorieën altijd vast te leggen en de patiënt duidelijk te informeren en om toestemming te vragen (informed consent). Off-labelgebruik van middelen in dezelfde therapeutische klasse en met hetzelfde werkingsmechanisme (bijv. ACE-remmers) zou wel vastgelegd moeten worden, maar vastleggen van een informed consent is niet nodig.

ICT voorzieningen zouden kunnen faciliteren bij het vastleggen van het informed consent.

De FMS werkt momenteel aan een 'user label' voor geneesmiddelen die op grote schaal worden toegepast, effectief zijn en weinig bijwerkingen geven. Dit zou meegenomen kunnen worden bij de afwegingen t.a.v. het vastleggen van informed consent.

Voor de IGZ is het belangrijk dat de risico's van off label gebruik (farmacotherapie) in relatie worden gezien met et de eventuele baten cq. gezondheidswinst voor de patient . In de uitvoering is het belangrijk dat de afweging voor een off-label keuze onderbouwd en herleidbaar is.

Een andere suggestie is het opstellen van een algemene tekst voor patiënten over off-label-gebruik, waarin uitgelegd wordt wat dit is, waarom de bijsluiter niet in lijn is met de ingezette therapie, waarom er off-label wordt voorgeschreven en dat dit ondersteund wordt door voldoende bewijs en daarom goede zorg is.

Aanbeveling 2 – bewustwording

Op het gebied van bewustwording bij de voorschrijver over het off-label toepassen van geneesmiddelen loopt al een aantal acties.

- Zo wordt, bij dure geneesmiddelen (in de 2^{de} lijn), voor elke 'add-on' in het voorschrijfsysteem genoteerd voor welke indicatie het gebruikt wordt + welk product + dosering.
- In een samenwerking tussen medische specialisten en NHG is een richtlijn in ontwikkeling over off-labelgebruik.
- Bij het voorschrijven van experimentele geneesmiddelen is er vanuit een zorgverzekeraar, in het kader van vergoeding, de eis dat er informed consent is vastgelegd en dat er een case report wordt geschreven/gepubliceerd.

Een aantal mogelijk op te zetten acties kwam op de flipover naar voren, namelijk:

- Alert inbouwen in HIS (huisartsen) en voorschrijfsystemen ziekenhuizen (specialisten).
- Goede communicatie tussen apotheek en voorschrijver.
- Informed consent via shared decision making.
- Opstellen van patiëntenversie van de richtlijn.

Tijdens de plenaire discussie kwam naar voren dat niet iedereen het voorstel van het inbouwen van een alert ondersteunde. Volgens hen zijn er al genoeg/teveel pop-ups.

Artsen zouden beter geïnformeerd moeten zijn over het evidenced based voorschrijven van geneesmiddelen, zodat zij doelbewust voorschrijven en weten of een geneesmiddel voor een indicatie wordt voorgeschreven waar geen bewijs voor is, of wat onveilig is. Scholing en nascholing zouden zich hierop moeten richten. Alles wat evidence based is zou opgenomen moeten worden in een richtlijn. Tijdens nascholingen zou dan de aandacht kunnen liggen op bijvoorbeeld het voorschrijven bij andere doseringen.

Bij off-labelgebruik buiten de richtlijnen om, bijvoorbeeld bij experimentele middelen, is er geen houvast door een richtlijn van de beroepsgroep. Als arts moet men dan zelf een extra afweging maken. Dat kan bijvoorbeeld op basis van een case report (bv. bij 'rug tegen de muur' situatie).

Daarnaast moet het besef groeien bij voorschrijvers dat er een juridisch kader bestaat bij het off-label toepassen van geneesmiddelen; zoals ook bij het gebruik van experimentele middelen. Vaak is er wel het besef dat het iets nieuws is, maar niet dat dit allerlei wettelijke verplichtingen met

zich meebrengt (officieel moet je experimenteel gebruik toetsen bij de METC).

Hier ligt een rol voor wetenschappelijke verenigingen en opleiders.

Aanbeveling 3 – centraal informatiepunt

Door de deelnemers werd een hele lijst aan bronnen opgenoemd die informatie over (de toepassing van) geneesmiddelen bevatten, voor voorschrijvers, afleveraars, patiënt en/of zorgverzekeraar. Voorbeelden hiervan zijn het farmacotherapeutisch kompas, het Informatorium Medicamentorum, het Kinderformularium, NHG standaarden, EPD, IVM.

Toch ontbreekt er volgens de deelnemers wel het inzicht welke kennis er precies waar aanwezig is, en ontbreekt er soms ook kennis. De noodzaak voor één centraal informatiepunt werd niet ingezien. Wel deelden de deelnemers de mening dat kennisbestanden beter op elkaar zouden moeten aansluiten en beter zouden moeten aansluiten met de zorgpraktijk. Consistentie is belangrijker dan dat er één centraal informatiepunt zou zijn. Als van bestaande kennis een inzichtelijk overzicht van gemaakt wordt, is dat al winst. Die bronhouders van deze informatie zouden dan met elkaar in gesprek moeten gaan. Kortom, waar goede informatie bekend is, moet dit opengesteld worden, waar die informatie er niet is moet het opgepakt worden. En waar informatie er wel is maar niet goed ontsloten wordt, moet er voor worden gezorgd dat dit wel/beter ontsloten wordt.

NB1: in de praktijk nemen bronnen elkaars gegevens over. Het farmacotherapeutisch kompas springt hierop al in met de oprichting van de G5 (zorgportaal, zie punten onder slotdiscussie).

NB2: Het beter ontsluiten van informatie geldt ook voor indicaties die de registratie niet halen bijvoorbeeld. Dit geldt dan voor indicaties die niet bij de beoordelingsinstanties worden aangeboden. Indicaties afgekeurd tijdens de registratiebeoordeling worden gepubliceerd op de website van de EMA (in het geval van een gevolgde Centralised Procedure).

Daarnaast zou er ook een EPD- structuur moeten worden opgezet gericht op het beantwoorden van vragen over het gebruik, werking, bijwerking en contra indicaties. Uitdagingen hierbij zijn privacy van de gegevens, financiering, het beoordelen van data en het te omschrijven doel van het verzamelen van de informatie.

Er werd ook een voorstel gedaan om een soort van ‘wiki met casuïstiek’ op te richten bij casussen met de rug tegen de muur situaties.

Aanbeveling 4a – meer informatie uit goede registratie van gegevens

Registratie van gegevens moet gericht gebeuren. Het moet duidelijk zijn welke informatie gewenst is en voor welke groepen het relevant is om informatie te verzamelen, bijvoorbeeld voor kinderen en ouderen. Ook in het kader van vergoeding kan het relevant zijn om data te gaan registreren.

Beroepsgroepen, in samenwerking met overheid en academie, zouden dit kunnen oppakken; zij weten waar de vraagstukken liggen.

Na registratie komt de vraag hoe gegevens uit het systeem worden gehaald en wie de eigenaar is van deze gegevens.

Aanbeveling 4b – registratie in workflow

Er is een aantal voorwaarden om te zorgen dat registratie kan plaatsvinden in de workflow. Deze zijn:

- Bewijs is beschikbaar.
- Zorgverleners moeten weten dat het voorgeschrevene off-label is (bewustzijn).
- Haalbaarheid.
- Indicatie moet aan de hand van vaste codes worden ingevoerd.
- Aanpassing ICT system noodzakelijk.
- Financiering.

Daarnaast zouden ook andere zorgverleners zoals verpleegkundigen, gegevens moeten kunnen registreren.

Punten genoemd tijdens plenaire (afsluitende) discussie

- Het Zorginstituut Nederland (ZiN), het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG), Bijwerkingencentrum Lareb, het Geneesmiddelenbulletin (Gebu) en het Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik (IVM) hebben een intentieverklaring getekend om de informatie over geneesmiddelen actueler te maken, beter te ontsluiten en op elkaar te laten aansluiten. Dit sluit tevens aan bij de discussie over het opzetten van 'user label' waarbij informatie over geneesmiddelen uit verschillende bronnen worden gebundeld in één document.
- Off-label toepassing van geneesmiddelen en bijwerkingen:
 - In de calamiteitendatabase van de inspectie staan betrekkelijk weinig incidenten die met off-labelgebruik te maken hebben. Grote(re) risico's zitten meer bij complementaire/alternatieve geneeskunde. Of patiënten echt gevaar lopen door off-labelgebruik is onvoldoende bekend.
 - Lareb: er is weinig zicht op bijwerkingen door off-labelgebruik van geneesmiddelen

Concluderend:

Off-label is een containerbegrip en kent vele gradaties waarbij verschillende problemen kunnen spelen, die dus ook verschillende vragen oproepen en verschillende oplossingen vereisen. Om inzichtelijk te maken waar de off-label toepassing van geneesmiddelen een probleem is, is bewustwording en dataverzameling belangrijk.

Benoemde actiepunten

- *Welke categorieën off label bestaan er, wat is de eventuele bijbehorende problematiek en welke acties horen daarbij als het gaat om 'informed consent', bewustwording, informatie en dataverzameling?*
- *Nader uitwerken in welke situaties en hoe een informed consent vastgelegd zou moeten worden (bij aanbeveling 1; informed consent).*
- *Opstellen van algemene tekst voor patiënten over off-label-gebruik. Dit zou mogelijk opgepakt kunnen worden door het RIVM (bij aanbeveling 1, informed consent).*
- *Wetenschappelijke verenigingen en opleiders; updaten en communiceren van nieuwe/aanpassingen in richtlijnen (bij aanbeveling 2, bewustwording).*

- *Wetenschappelijke verenigingen en opleiders: aan voorschrijvers helder maken hoe off-label voorschrijven wettelijk afgehandeld moet worden. Wat moet er in welke situatie gebeuren (bij aanbeveling 2, bewustwording).*
- *Inzichtelijk maken welke bronnen er bestaan, welke informatie daarin gegeven wordt en bronnen aan elkaar koppelen; beschikbare informatie (beter) ontsluiten (bij aanbeveling 3, centraal informatiepunt).*

RIVM

De zorg voor morgen begint vandaag