

*Rapport*

## **Off-label gebruik van innovatieve geneesmiddelen: perspectief van de zorgverzekering**

Op 21 september 2010 uitgebracht aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

***Uitgave***

College voor zorgverzekeringen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
Fax (020) 797 85 00  
E-mail [info@cvz.nl](mailto:info@cvz.nl)  
Internet [www.cvz.nl](http://www.cvz.nl)

***Volgnummer***

29128439

***Afdeling***

Zorg Advies

***Auteur***

mw. M.R. Kuijpers, apotheker

***Telefoonnummer***

Tel. (020) 797 85 55

## Inhoud:

*pag.*

	Samenvatting
1	1. Inleiding
3	1.a. Doelstelling van dit rapport
4	2. Off-label toepassing van geneesmiddelen
4	2.a. Wat is off -label gebruik van geneesmiddelen?
5	2.b. Achtergronden van off-label toepassing van geneesmiddelen
6	2.c. Productwetgeving geneesmiddelen en aansprakelijkheid
8	2.d. Off-label toepassing van geneesmiddelen: praktijk en regelgeving
11	3. Zorgverzekeringswet: aanspraak geneesmiddelen bij off-label gebruik
11	3.a. Te verzekeren prestaties en geneesmiddelen
11	3.b. Duiding en beoordeling farmaceutische zorg
13	3.c. Duiding en beoordeling geneeskundige zorg
14	3.d. CVZ beoordelingskader en off-label gebruik geneesmiddelen
15	3.e. Bekostiging geneesmiddelen
16	3.f. Conclusie
18	4. Feiten en gegevens off-label gebruik innovatieve geneesmiddelen
18	4.a. CVZ onderzoek off-label gebruik
18	4.a.1. Systematische review off-label gebruik
19	4.a.2. Kostenontwikkeling (bio)technologische geneesmiddelen
21	4.b. RIVM-onderzoek off-label gebruik geneesmiddelen
22	5. Resultaten van onderzoek naar praktijk van off-label toepassing
26	6. Reacties belanghebbende partijen
26	6.a. Samenvatting kernpunten reacties
29	6.b. Specifieke reacties
32	7. Adviescommissie Pakket
32	7.a. Besluit CVZ
34	8. Conclusies en aanbevelingen
37	9. Referenties

### ***Bijlage(n)***

1. Bijlage 1 Systematic review current and future use immunomodulatory therapies
2. Bijlage 2 Kostenontwikkeling en indicaties biotechnologische geneesmiddelen Zvw
3. Bijlage 3 Overzicht geraadpleegde deskundigen
4. Bijlage 4 Reacties geconsulteerde belanghebbende partijen

## **Totstandkoming rapport**

Aan de totstandkoming van het rapport hebben verder meegewerkt:

Dhr. R.G.P. Doeschot, Afdeling Onderzoek en Ontwikkeling

Dhr. dr. M. van der Graaff, Afdeling Zorg Advies

Dhr. drs. A.R. van Halteren, Afdeling Zorg Advies

Mw. dr. G. Ligtenberg, Afdeling Zorg Advies

Dhr. dr. J.C.F. van Luijn, Afdeling Onderzoek en Ontwikkeling

Mw. mr. A.M.C. van Saase, Afdeling Juridische Zaken

Mw. drs. C. van der Vliet, Afdeling Onderzoek en Ontwikkeling

## Lijst van afkortingen en begrippen

ACP	Advies Commissie Pakket
AMD	Ouderdomsgerelateerde Macula Degeneratie
AML	Acute Myeloïde Leukemie
ATC	Anatomische Therapeutische Chemische classificatie gebaseerd op classificatiesysteem voor geneesmiddelen van de WHO
Bzv	Besluit zorgverzekering
CBG	College ter Beoordeling van Geneesmiddelen
CFH	Commissie Farmaceutische Hulp
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CLL	Chronische Lymfatische Leukemie
DBC	Diagnose Behandel Combinatie
DDD	Defined Daily Dose
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FDA	US Food and Drug Administration
GVHD	Graft Versus Host Disease
gvs	geneesmiddelenvergoedingssysteem
IGZ	Inspectie voor de Gezondheidszorg
JIA	(polyarticulaire) Juvenile Idiopatische Artritis
NSCLC	Niet-kleincellige Longkanker
NZa	Nederlandse Zorgautoriteit
RA	Reumatoïde Artritis
RCT	Randomized Controlled Trial
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
Rzv	Regeling zorgverzekering
SLE	Systemische Lupus Erythematoses
SmPC	Summary of Product Characteristics
VGEF-A	Vasculaire Endotheliale Groeifactor type A
VWS	Ministerie van Volksgezondheid en Sport
Wet BIG	Wet op de beroepen in de individuele Gezondheidszorg
WMG	Wet marktordening gezondheidszorg
WGBO	Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst
WOG	Wet op de Geneesmiddelvoorziening
Zvw	Zorgverzekeringswet

## Samenvatting

### ***Wat is off-label gebruik?***

Off-label toepassing is het gebruik van een geneesmiddel voor een aandoening/ziekte (indicatie) waarvoor geen registratie heeft plaatsgevonden. Door de registratie van een geneesmiddel verkrijgt een fabrikant een handelvergunning op grond van de Geneesmiddelenwet. Registratie kan uitsluitend plaatsvinden op verzoek van de fabrikant en beperkt zijn aansprakelijkheid voor de toepassing van het geneesmiddel tot de geregistreerde indicatie. Bij off-label toepassing van een geneesmiddel door een arts in het kader van een medische behandeling speelt -naast de productaansprakelijkheid- de verantwoordelijkheid van de arts een belangrijke rol. Een arts kan vanuit zijn medische beroepsverantwoordelijkheid besluiten dat het noodzakelijk en verantwoord is om een geneesmiddel buiten de geregistreerde indicatie toe te passen. In dat geval is er sprake van off-label gebruik voor de gevolgen waarvan de fabrikant niet aansprakelijk is. Er kan wel voldoende bewijs zijn voor de veiligheid, de werkzaamheid en/of de effectiviteit van een off-label toepassing, maar verzameld door anderen dan de fabrikant, en dus niet met het doel om te registreren. Het bewijs kan echter ook een lager niveau van bewijskracht hebben omdat het niet gebaseerd is op een RCT.

### ***Off-label gebruik van innovatieve geneesmiddelen***

Het CVZ heeft onderzoek gedaan naar het off-label gebruik van een aantal (bio)technologische, oncolytische en immunomodulerende geneesmiddelen. Het gaat hierbij over innovatieve geneesmiddelen, die per behandeling vaak hoge kosten met zich meebrengen. Het toenemend gebruik van deze geneesmiddelen heeft substantiële gevolgen voor de farmacie-uitgaven. Ondoelmatige toepassing van deze groep geneesmiddelen is daarom onwenselijk. Anderzijds kan het gepast gebruik van deze innovatieve geneesmiddelen gezondheidsverbetering met zich meebrengen.

Het CVZ stelt zich tot doel om te zorgen dat een verzekerde krijgt wat hij nodig heeft en niet krijgt wat hij niet nodig heeft. Dit rapport richt zich daarom op de volgende vraagstellingen:

- Bij welke aandoeningen, onder welke omstandigheden en waar vindt er off-label toepassing plaats bij een selectie van deze geneesmiddelen?
- Welke bewijskracht is er voor deze off-label toepassingen?
- Welke mogelijkheden zijn beschikbaar om meer bewijskracht te verkrijgen?

### ***Goede wetenschappelijke bewijzen ontbreken vaak***

Uit het onderzoek van het CVZ blijkt dat off-label toepassing bij deze geneesmiddelen vaak voorkomt, maar dat behandelaren zich er niet altijd van bewust zijn. Met betrekking tot de wetenschappelijke onderbouwing voor off-label toepassingen zijn er veel individuele rapportages en case-studies, maar goede wetenschappelijke bewijzen over de effectiviteit zijn zeldzaam of de beschikbare kennis is niet toegankelijk. Ook blijkt dat de regelgeving van de Zorgverzekeringswet en van de Geneesmiddelenwet met betrekking tot de aanspraak op deze geneesmiddelen bij off-

label toepassing niet altijd bekend is bij behandelaren en zorgverzekeraars. Dit leidt soms tot beperkingen en tot ongelijkheid bij verzekerden in de toegang tot behandelingen.

***Korte  
ontwikkelcyclus  
(bio)technologische  
geneesmiddelen***

De aard van de nieuwe generatie oncolytische en immunomodulerende geneesmiddelen leidt tot onderzoek naar nieuwe (off-label) toepassingen. Ze zijn meestal van (bio)technologische herkomst en hebben een ontwikkelcyclus die korter is dan bij klassieke geneesmiddelen. Dit blijkt ook uit de herhaaldelijke wijziging van hun geregistreerde indicatie(s), en toevoeging van nieuwe indicaties, al snel na hun markttoelating. Doordat deze geneesmiddelen hun werking uitoefenen via nieuwe aangrijpingspunten die ook bij andere indicaties een rol spelen, ligt toepassing bij andere dan de geregistreerde indicaties voor de hand. Behandelaren en patiënten blijken in de praktijk problemen te ervaren bij de vergoeding van off-label toegepaste geneesmiddelen. Onduidelijkheid over de aanspraak en de bekostiging kan ertoe leiden dat een verzekerde niet krijgt wat hij nodig heeft of juist krijgt wat hij niet nodig heeft.

***Bewijsvoering  
moeilijk bij  
zeldzame  
aandoeningen***

De off-label toepassing van deze geneesmiddelen zien we vaak bij zeldzame aandoeningen. Door kleine aantallen patiënten is het verzamelen van wetenschappelijk bewijs over de effectiviteit van de off-label toepassing dan moeilijk. Het CVZ moet dan op basis van zeer beperkte gegevens een uitspraak doen of een off-label behandeling te verzekeren zorg betreft. Geneesmiddelfabrikanten hebben geen economisch belang bij onderzoek naar nieuwe toepassingen van bestaande geneesmiddelen bij zeldzame aandoeningen. Toch is het wenselijk dat dit onderzoek plaatsvindt. De spaarzame en verspreide kennis en ervaring over de off-label toepassing moet in de vorm van wetenschappelijke publicaties beschikbaar komen. De ontwikkeling van behandelprotocollen en het vastleggen en uitwisselen van behandelgegevens en -resultaten zijn daarvoor noodzakelijk.

***Nieuwe onderzoeksmethoden nodig***

Uit het onderzoek van het CVZ blijkt dat off-label toepassing van deze (bio)technologische geneesmiddelen relatief vaak voorkomt bij zeldzame aandoeningen waarvoor geen behandelalternatief is. Het gaat dan om aandoeningen met een hoge ziektelast, waarbij het verzamelen van bewijzen voor de effectiviteit van de behandeling op basis van een RCT moeilijk is. Nieuwe onderzoeksmethoden en -vormen zijn nodig om betrouwbare uitspraken te kunnen doen over deze behandelingen in het kader van het te verzekeren pakket.

***Transparantie  
beoordelingskader  
noodzakelijke zorg***

Een informeel waarderingskader voor het gebruik van niet-gerandomiseerde studies is er al, maar de officiële adoptie van het concept dat de ziekte leidend moet zijn voor de waardering van de aanwezige bewijskracht vereist aanpassing van de huidige procedure. Het CVZ zal hierbij aandacht besteden aan de toepassing van zijn beoordelingskader bij noodzakelijke zorg waarover slechts beperkte

wetenschappelijke publicaties beschikbaar zijn. Een gewogen waardering van het aanwezige bewijs moet de huidige niveaus van bewijskracht vervangen. Ook is er behoefte aan een nadere uitwerking van kenmerken die belangrijk zijn voor de uitkomst van de weging van de bewijskracht, bijvoorbeeld een zeldzame, ernstige ziekte.

***Prijsonder-  
handeling mogelijk  
bij off-label  
toepassing?***

De fabrikant stelt de marktprijs van een geneesmiddel vast op basis van de toepassing bij de geregistreerde indicatie. Zo kan hij zijn investeringen terugverdienen. Off-label gebruik levert in die zin niet-voorziene inkomsten op. Het CVZ adviseert de minister na te gaan welke mogelijkheden er zijn om over de prijs van deze innovatieve geneesmiddelen te onderhandelen bij toepassing voor niet-geregistreerde indicaties.

***Voorwaardelijke  
financiering  
geschikt instrument***

In aansluiting op het CVZ advies 'Voorwaardelijke financiering in het kader van een verantwoord pakket', uitgebracht op 1 december 2009, constateert het CVZ dat een dergelijk instrument bruikbaar is om off-label toepassingen van geneesmiddelen te onderzoeken in het kader van onderbouwde opname of uitsluiting in het te verzekeren pakket.

# 1. Inleiding

Het CVZ ontvangt regelmatig vragen over de vergoeding van off-label toepassing van geneesmiddelen.

De vragen zijn afkomstig van zorgverzekeraars, van behandelaren, maar ook van de NZa (in het kader van de NZa beleidsregel dure geneesmiddelen). Het gaat hierbij om recent ontwikkelde, (bio)technologische geneesmiddelen<sup>1</sup> voor ernstige aandoeningen. Deze geneesmiddelen vallen allemaal in de groep van oncolytica en immunomodulantia (ATC groepen L01, L03 en L04). Naar aanleiding van deze vragen heeft het CVZ in 2008 een onderzoek laten verrichten naar de wetenschappelijke onderbouwing van off-label gebruik bij deze geneesmiddelen.

De ontwikkeling en productie van deze (bio)technologische geneesmiddelen vindt met nieuwe technieken plaats die complex en daardoor duurder zijn dan de traditionele. Hierdoor liggen de marktprijzen van deze nieuwe geneesmiddelen gemiddeld een veelvoud hoger dan van de traditionele niet-biologische geneesmiddelen.

Daarnaast hebben deze oncolytische en immunomodulerende geneesmiddelen een aangrijpingspunt dat bij meerdere aandoeningen een rol speelt. Hoewel hun geregistreerde indicatie aanvankelijk smal is, blijken ze in de praktijk ook toegepast te worden bij aandoeningen waar dezelfde aangrijpingspunten een rol spelen. In dat opzicht is het off-label gebruik van deze geneesmiddelen te beschouwen als een innovatieve toepassing. De laatste jaren is de kostenstijging in het farmaciebudget bijna geheel toe te schrijven aan de groei in de toepassing van deze geneesmiddelen. Het is niet bekend in hoeverre off-label gebruik een rol speelt bij deze toename en evenmin of eventueel off-label gebruik gerechtvaardigd is.

## ***Definitie off-label gebruik van een geneesmiddel***

Artsen schrijven geneesmiddelen in de praktijk vaak voor bij indicaties en/of bij patiëntengroepen die de productinformatie (SmPC tekst) niet vermeldt. Men spreekt dan van 'off-label' gebruik van een geneesmiddel, wat betekent dat het geneesmiddel niet conform de geregistreerde indicatie wordt toegepast. De off-label toepassing van een geneesmiddel is niet hetzelfde als een ongeregistreerd geneesmiddel voorschrijven. Het laatste betekent dat het om een geneesmiddel gaat dat (nog) voor geen enkele indicatie is geregistreerd.

De voorwaarden voor het off-label toepassen van een geneesmiddel door een arts zijn in de beroeps- en productregelgeving beschreven, in de Wet op de

---

<sup>1</sup> *Biotechnologisch geneesmiddel (=biological): een geneesmiddel dat gemaakt wordt door of afgeleid is van levende organismen op basis van biotechnologische technieken. Biologicals kunnen hetzelfde zijn als stoffen uit het menselijk lichaam zoals G-CSF, EPO, groeihormoon, insuline. Andere biologicals zijn monoklonale antilichamen, die onder kunstmatige omstandigheden door bepaalde cellijnen worden geproduceerd. Tot de biologicals worden voorts gerekend cytokinen en fusie-eiwitten, zoals abatacept en etanercept.*

geneeskundige behandelingsovereenkomst (WGBO) en de Geneesmiddelenwet. Vanuit het perspectief van de Zorgverzekeringswet (Zvw) is vervolgens de vraag belangrijk of, wanneer en onder welke voorwaarden de off-label toepassing van een geneesmiddel verzekerde zorg is. Het blijkt dat in de praktijk niet altijd duidelijk is of en wanneer een off-label toepassing van een geneesmiddel tot het verzekerde pakket behoort.

***Off-label gebruik geneesmiddelen en zorgverzekering***

De volgende aspecten spelen hierbij een rol:

- 1) Het is onduidelijk voor de belanghebbende partijen hoe de regelgeving in het kader van de Zvw toepasbaar is met betrekking tot off-label gebruik van (bepaalde) geneesmiddelen.
- 2) Off-label gebruik van geneesmiddelen vindt vaak plaats vanuit een zoektocht naar innovatie en de wens om onbehandelbare of slecht behandelbare ernstige ziekten te kunnen behandelen of genezen. Het beschikbare bewijs om een off-label toepassing als te verzekeren zorg te kunnen benoemen is daardoor soms beperkt.

Daarnaast is een nadere beschouwing van off-label gebruik van geneesmiddelen belangrijk in het kader van de onderzoeks- en advieswerkzaamheden van het CVZ over een passend pakket en het langetermijn geneesmiddelenbeleid van VWS.

Het CVZ heeft zijn onderzoek naar off-label gebruik van geneesmiddelen nader toegespitst op een aantal (bio)technologische, oncolytische en immunomodulerende geneesmiddelen behorend tot de ATC-klassen L01, L03 en L04. Gemeenschappelijke kenmerken van deze geneesmiddelen zijn:

- smalle eerste geregistreerde indicatie
- relatief hoge kosten per behandeling
- uitbreiding van geregistreerde indicaties en toepassing
- kans op oneigenlijk gebruik door:
  - aangrijpingspunten met een generieke functie bij meerdere (auto)immuunziekten en vormen van kanker
  - toepassing bij ernstige en moeilijk behandelbare aandoeningen
- bekend met off-label toepassing

***Risicogericht pakketbeheer door het CVZ***

De keuze voor deze geneesmiddelen is gebaseerd op de sterke groei in de toepassing van en de collectieve uitgaven voor deze groep geneesmiddelen en het mogelijke risico voor de toegankelijkheid en betaalbaarheid van het verzekerde pakket, dat hiermee gepaard gaat. Deze keuze is een voorbeeld van risicogericht pakketbeheer.

Het onderzoek omvatte twee onderdelen: literatuuronderzoek, - waaronder een systematische review naar off-label indicaties - en gesprekken met individuele deskundigen die in de dagelijkse praktijk bemoeienis hebben met (off-label gebruik van) deze geneesmiddelen.

***Mogelijkheden,  
beperkingen en  
consequenties off-  
label gebruik***

***1.a. Doelstelling van dit rapport***

De doelstelling van dit rapport is het in kaart brengen van de mogelijkheden, beperkingen en consequenties van off-label gebruik van innovatieve geneesmiddelen in het kader van het verzekerde pakket. De volgende aspecten komen hierbij aan bod:

1. Informeren over het fenomeen off-label toepassing van geneesmiddelen en de achtergrond (hoofdstuk 2);
2. Informeren over de toepassing van het CVZ beoordelingskader bij off-label toepassing van geneesmiddelen in het kader van het verzekerde pakket en inzicht bieden in de bemoeienis van het CVZ bij de duiding ervan (hoofdstuk 3);
3. Informeren over (potentiële) omvang en aard van off-label toepassing bij een selectie van (bio)technologische geneesmiddelen (hoofdstuk 4);
4. Presenteren van bevindingen en suggesties voor een mogelijk andere aanpak bij beoordeling en bekostiging van off-label toepassing van geneesmiddelen in het kader van het verzekerde pakket (hoofdstuk 5 en 8).

De toepassing van geneesmiddelen is onderhevig aan regelgeving op het gebied van productveiligheid en – aansprakelijkheid in relatie tot de geregistreerde indicatie. Omdat de beoordeling van geneesmiddelen als onderdeel van het verzekerde pakket in principe uitgaat van de bij de registratie geautoriseerde toepassing, gaat het rapport ook in op de hierbij geldende regelgeving.

Een concept van dit advies is voorgelegd aan de diverse partijen in de gezondheidszorg en aan de Advies Commissie Pakket (ACP) van het CVZ. Hun opmerkingen zijn, voor zover relevant, verwerkt (hoofdstuk 6 en 7).

## 2. Off-label toepassing van geneesmiddelen

Dit hoofdstuk bespreekt het fenomeen off-label gebruik van een geneesmiddel. De basis van dit begrip is het 'label' van een geneesmiddel, waarin de claim van de fabrikant is vastgelegd. Het label heeft een juridische waarde; voor de hierin vastgelegde eigenschappen en toepassingen van het geneesmiddel is een fabrikant aansprakelijk. Daarom is er een relatie tussen off-label gebruik en de productwetgeving over geneesmiddelen (Geneesmiddelenwet).

Sommige richtlijnen van behandelaren geven aanwijzingen over het off-label toepassen van geneesmiddelen. Dit hoofdstuk beschrijft waarom dit gebeurt, wanneer, waar, door en voor wie. Ook de juridische implicaties en consequenties van off-label gebruik voor de praktijksituatie komen aan de orde.

### **2.a. Wat is off-label gebruik van geneesmiddelen?**

#### ***Gebruik buiten de geregistreeerde productinformatie (SmPC)***

De definitie van off-label gebruik van een geneesmiddel is het voorschrijven of toepassen van een reeds geregistreerd geneesmiddel buiten de termen van de officiële, geregistreeerde productinformatie. Deze bestaat uit de tekst van de patiëntenbijsluiter en de SmPC (Summary of Product Characteristics), het zogenaamde 'label'. In Nederland is de SmPC bekend onder de term IB-tekst. De SmPC is bestemd voor artsen en apothekers en geeft een nauwkeurige omschrijving van de toepassingen waarvoor het geneesmiddel is goedgekeurd in termen van:

- de therapeutische indicatie
- contra-indicaties en waarschuwingen
- de patiëntencategorie, bijvoorbeeld qua leeftijd.

#### ***Verskillende interpretaties off-label gebruik***

Het off-label voorschrijven van geneesmiddelen kent echter verschillende interpretaties. Off-label voorschrijven kan zich beperken tot het voorschrijven bij een afwijkende indicatie, maar kan ook ruimer geïnterpreteerd worden, zoals voorschrijven met een afwijkende dosering, bij een afwijkende doelgroep of ondanks de aanwezigheid van contra-indicaties (1, 2). Een bekend voorbeeld is het gebruik van geneesmiddelen bij kinderen, terwijl ze daarvoor meestal niet zijn onderzocht. Dit rapport richt zich vooral op het voorschrijven van geneesmiddelen bij niet-geregistreeerde indicaties.

#### ***Off-label toegepast versus niet-geregistreeerd geneesmiddel***

Naast off-label gebruik van geneesmiddelen kennen we ook het gebruik van niet-geregistreeerde geneesmiddelen. Dit fenomeen valt niet onder de reikwijdte van dit rapport. Het gaat hierbij dan om geneesmiddelen die geen handelvergunning hebben in Nederland. Het is mogelijk dat ze in een ander land zijn geregistreerd, maar ook dat hoeft niet het geval te zijn. De reden hiervoor kan zijn dat er geen economisch belang is om ze in de handel te brengen, bijvoorbeeld vanwege de exclusieve toepassing bij een zeldzame aandoening. Het beleid van de Europese registratieautoriteit EMA bevat specifieke stimulansen voor de

ontwikkeling en registratie van deze zogenaamde weesgeneesmiddelen. Dit beleid heeft ertoe geleid dat EMA sinds 2000 aan 62 weesgeneesmiddelen een Europese handelsvergunning heeft verleend.

### **2.b. Achtergronden van off-label toepassing van geneesmiddelen**

#### ***Drijfveren voor off-label gebruik***

Een geneesmiddel en zijn toepassing vormen een dynamische combinatie. In de loop van de tijd ontdekken medische professionals en onderzoekers bij geneesmiddelen nieuwe toepassingsmogelijkheden, mede veroorzaakt door een grote behoefte aan behandel mogelijkheden voor slecht of niet behandelbare ernstige aandoeningen. Deze situatie vormt een drijfveer voor behandelaren om geneesmiddelen voor niet-geregistreerde indicaties, zogenaamde off-label toepassingen, als behandeling toe te passen, zowel in onderzoeksverband als daarbuiten. Alleen in het eerste geval kan off-label gebruik leiden tot onderbouwde uitspraken over de nieuwe toepassing van een geneesmiddel en een bijdrage aan innovatie leveren.

De laatste jaren is het onderwerp off-label toepassing van geneesmiddelen meer in de belangstelling gekomen, zowel de wetenschappelijke als de maatschappelijke en beleidsmatige aspecten ervan. Dit is af te leiden uit de publicaties naar aanleiding van off-label gebruik bij een specifiek(e) geneesmiddel(groep) of patiëntengroep maar ook algemene publicaties over dit onderwerp (3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10).

#### ***Toename off-label gebruik?***

Deze groeiende belangstelling suggereert dat off-label toepassing van geneesmiddelen vaker voorkomt dan vroeger. Er zijn meerdere redenen waarom dat het geval zou kunnen zijn. Eén van de redenen is het gegeven dat de geregistreerde indicaties van nieuwe geneesmiddelen steeds specifieker en smaller worden. Dit hangt o.a. samen met de tijdsdruk die onder geneesmiddelfabrikanten bestaat om een nieuw geneesmiddel zo snel mogelijk op de markt te brengen. Het registratie-onderzoek concentreert zich in eerste instantie op één kleine indicatie, terwijl het aannemelijk is dat bredere toepassing mogelijk is, op basis van het aangrijpingspunt van het geneesmiddel. Bij de nieuwe generatie (bio)technologische geneesmiddelen is dit eerder het geval, vanwege hun aangrijpingspunten die in diverse ziekteprocessen een rol spelen. Óf en voor welke indicaties uitbreiding van de registratie van een geneesmiddel feitelijk plaatsvindt hangt af van het voordeel dat het de fabrikant oplevert. Het is mogelijk dat de investeringen nodig voor registratie van een geneesmiddel voor een zeldzame indicatie niet opwegen tegen de financiële opbrengsten.

Het initiatief voor de registratie van een geneesmiddel voor een bepaalde toepassing (en de bevoegdheid om deze in gang te zetten) ligt bij de fabrikant van een geneesmiddel. Deze bepaalt voor welke indicaties(s) de registratie aangevraagd wordt. De registratie-autoriteit voor geneesmiddelen (zie paragraaf 2.c) beoordeelt alleen wat aangevraagd wordt. Het

feit dat andere belanghebbende partijen niet gemachtigd zijn de registratie van een nieuwe indicatie van een geneesmiddel aan te vragen is vanuit productaansprakelijkheid begrijpelijk, maar kan belemmerend werken bij (vergoeding van) behandelingen. Het is namelijk mogelijk dat de off-label toepassing van een geneesmiddel de best denkbare behandeling is van een bepaalde aandoening. Daarvan is overigens uitsluitend sprake als het middel wordt voorgeschreven op basis van wetenschappelijk onderbouwde richtlijnen (11).

***Redenen om indicaties niet te registreren***

Om diverse redenen kan een fabrikant van een reeds geregistreerd geneesmiddel ervoor kiezen om bepaalde toepassingen niet toe te voegen aan de registratie (12):

- Het uitvoeren van het vereiste klinisch onderzoek en het aanpassen van de registratie is kostbaar. De registratiehouder kan om bedrijfseconomische redenen ervoor kiezen om de registratie niet uit te breiden, bijvoorbeeld als het een kleine patiëntenpopulatie betreft;
- Er bestaat geen commercieel belang voor de registratiehouder omdat het geneesmiddel toch al gebruikt wordt voor de off-label indicatie of een ander geneesmiddel van dezelfde fabrikant reeds voor deze indicatie is geregistreerd;
- Er bestaat onvoldoende dossierbescherming voor nieuwe indicaties (wanneer de registratiehouder een geneesmiddel laat registreren waarvan het patent reeds verlopen is of binnenkort afloopt, liften andere fabrikanten gratis mee);
- De fabrikant acht productaansprakelijkheid voor een nieuwe indicatie of (kwetsbare) patiëntengroep te risicovol.

***Klinisch onderzoek niet altijd mogelijk***

Een andere reden voor een fabrikant om een indicatie niet te laten registreren, is dat bepaalde klinische onderzoeken niet altijd haalbaar zijn of geen goedkeuring krijgen. Dit laatste kan bijvoorbeeld het geval zijn bij onderzoek met kinderen. Hierdoor kan een fabrikant niet via klinisch onderzoek de effectiviteits- en veiligheidsdata verzamelen die vereist zijn voor de registratie van deze indicaties (13).

***2.c. Productwetgeving geneesmiddelen en aansprakelijkheid***

***Nationale of Europese handelsvergunning voor geneesmiddelen***

Om een geneesmiddel op te markt te kunnen brengen is een handelsvergunning nodig. Er zijn in Europa twee mogelijkheden voor een handelsvergunning: een nationale handelsvergunning of een Europese handelsvergunning. Het College ter beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) is de Nederlandse bevoegde autoriteit die de beoordeling uitvoert en de nationale handelsvergunning verleent (15). Het toelatingssysteem voor geneesmiddelen op de markt, de regels voor de beoordeling en de registratie, is in Nederland vastgelegd in de Geneesmiddelenwet. Het komt echter steeds vaker voor dat fabrikanten een EU-handelsvergunning aanvragen. De aanvraag en beoordeling van het geneesmiddel verloopt dan via een centrale, Europese procedure.

**Registratie op basis van balans werkzaamheid en veiligheid** Een fabrikant die een geneesmiddel in de handel wil brengen moet gegevens overleggen aan de bevoegde registratie- autoriteit zodat deze kan beoordelen of een product voldoet aan de eisen die in de wetgeving zijn vastgelegd. Pas nadat de bevoegde autoriteit op grond van het dossier positief heeft geoordeeld over de kwaliteit alsmede over de balans tussen werkzaamheid en veiligheid bij een bepaalde indicatie, vindt registratie van het geneesmiddel plaats. Registratie houdt in inschrijving in het register en verlening van een handelsvergunning. Hierna mag het geneesmiddel in de handel worden gebracht. Tevens geven de autoriteiten een document vrij waarin de officiële productinformatie is vastgesteld, de SmPC of 1B-tekst.

**Aansprakelijkheid fabrikant voor geregistreerde toepassing** De fabrikant is aansprakelijk voor negatieve effecten van het geneesmiddel waarvoor hij niet gewaarschuwd heeft en die zich toch voordoen ondanks gebruik volgens de aanwijzingen in de bijsluiter. Een fabrikant van een geneesmiddel is juridisch alleen aansprakelijk voor de gevolgen van zijn product bij toepassing conform het geregistreerde 'label' (on-label toepassing). Iedere toepassing van een geneesmiddel buiten de geregistreerde toepassing is off-label gebruik. Ook in reclame-uitingen en in informatievoorziening dient de fabrikant zich te beperken tot de geregistreerde indicaties.

**Europese handelsvergunning voor innovatieve geneesmiddelen** De centrale procedure voor de registratie van geneesmiddelen in Europa levert een handelsvergunning op met een geldigheid voor de gehele Europese Unie. Deze route verloopt via het European Medicines Agency (EMA). De centrale procedure is verplicht voor biotechnologisch bereide geneesmiddelen en voor nieuwe geneesmiddelen voor de behandeling van kanker, AIDS, neurodegeneratieve ziekten en diabetes. Het Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) is het wetenschappelijk comité dat advies uitbrengt aan de Europese Commissie. Bij een positief oordeel stelt het CHMP ook de SmPC en de bijsluiter vast. Ook bij een negatieve opinie geeft het CHMP aan hoe ze tot dit oordeel is gekomen. De EMA keurt ook wel eens indicaties niet goed terwijl ze het geneesmiddel wel registreert. Een Europees beoordelingsrapport (EPAR) legt alle bevindingen vast, ook de motivering voor een eventuele afwijzing van een indicatie (16).

**Registratie op basis van minder gegevens** Bij nieuwe geneesmiddelen voor ernstige aandoeningen waarvoor geen of ontoereikende behandelingen beschikbaar zijn, zien we dat de EMA registratie toekent onder een 'speciale' status. EMA onderscheidt een 'conditional approval', een registratie onder 'exceptional circumstances' en een 'orphan drug' status (weesgeneesmiddel). In deze drie situaties kunnen er op het moment van registratie minder gegevens beschikbaar zijn. Bij een 'conditional approval' gaat het om veelbelovende geneesmiddelen waarbij te verwachten is dat er binnen afzienbare tijd aanvullende klinische gegevens over de effectiviteit beschikbaar komen. Op grond van de aanvullende gegevens vindt er dan een herbeoordeling plaats.

Bij een registratie onder 'exceptional circumstances'<sup>2</sup> ontbreken de gegevens die nodig zijn voor de volledige onderbouwing van de werkzaamheid en veiligheid. Een gevolg van deze speciale registratiestatus is dat risico's en bijwerkingen van een nieuw geneesmiddel bij registratie onderbelicht kunnen zijn. Daarom is aan deze status de verplichting verbonden tot nader onderzoek.

Weesgeneesmiddelen (orphan drugs) zijn geneesmiddelen voor de diagnose, preventie of behandeling van een levensbedreigende of chronisch invaliderende ziekte, die niet vaker voorkomt dan bij vijf op de 10.000 personen in de EU. Een brede variatie aan zeldzame ziekten voldoet aan dit criterium, zoals genetische aandoeningen en zeldzame kankersoorten. Veel van deze zeldzame ziekten zien we bij jonge of net geboren kinderen. Door de zeldzaamheid zijn er minder grootschalige onderzoeken mogelijk waardoor de onderbouwing van de veiligheid en werkzaamheid van het geneesmiddel minder kan zijn. Overigens zijn er ook vaak wél voldoende gegevens voor de onderbouwing beschikbaar bij de EMA registratie van een weesgeneesmiddel.

### **2.d. Off-label toepassing van geneesmiddelen: praktijk en regelgeving**

#### **Beroeps- en productwetgeving bij off-label gebruik**

Bij off-label toepassing van een geneesmiddel speelt, los van de vraag of er sprake is van een verzekerde prestatie, verschillende wet- en regelgeving een rol. Zowel beroepswetgeving (wet BIG en WGBO) als productwetgeving (Geneesmiddelenwet) zijn hierbij aan de orde. Onder bepaalde voorwaarden kan een geneesmiddel, als het eenmaal is goedgekeurd voor één bepaalde indicatie en een handelsvergunning heeft, door een arts, tandarts of verloskundige in principe voor elke indicatie worden voorgeschreven.

#### **WGBO**

De Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst (WGBO) verplicht een arts om te handelen in overeenstemming met de professionele standaard, de patiënt goed te informeren en van de patiënt toestemming te krijgen voor de behandeling. Wanneer de patiënt daarom vraagt, dient de arts de toestemming schriftelijk vast te leggen. Zonder een dergelijk verzoek is die verplichting tot schriftelijke toestemming er schijnbaar niet. Uit de WGBO vloeit verder voort dat in geval van off-label voorschrijven van een geneesmiddel, de arts de patiënt daarover dient te informeren en daarvoor toestemming dient te vragen.

#### **Wet BIG**

Ook de Wet BIG is van toepassing met betrekking tot off-label voorschrijven van geneesmiddelen. Een arts dient zich bij zijn beroepsuitoefening zodanig van materieel te voorzien, dat zijn handelen leidt tot verantwoorde zorg (artikel 40, lid 1). Een arts

---

<sup>2</sup> Registratie onder 'exceptional circumstances': marktautorisatie waarbij de aanvrager kan aantonen dat hij niet in staat is volledige gegevens over de werkzaamheid en veiligheid van het geneesmiddel aan te leveren, als gevolg van de zeldzaamheid van de aandoening, de beperkte wetenschappelijke kennis in het vakgebied of op basis van ethische belemmeringen bij het verzamelen van dergelijke gegevens. De aanvrager moet aan verplichtingen voldoen met name ten aanzien van de veiligheid van het geneesmiddel. Elk jaar vindt herbeoordeling plaats totdat de marktautorisatie omgezet kan worden in een normale.

is verplicht de kwaliteit van de door hem geleverde zorg systematisch te bewaken, te beheersen en te verbeteren (artikel 40, lid 2). Vrij vertaald betekent dit dat een arts zich op de hoogte moet stellen van wetenschappelijke informatie ter onderbouwing van het off-label voorschrijven van een geneesmiddel en dat hij de resultaten van een dergelijke behandeling moet vastleggen en evalueren.

***Aanvaardbaar off-label gebruik***

Ter interpretatie van de wettelijk vastgelegde verantwoordelijkheid van behandelaren bij het off-label toepassen van geneesmiddelen onderscheiden Lisman en Schoonderbeek drie situaties waarin off-label gebruik aanvaardbaar is (2):

1. Off-label gebruik in uitzonderlijke situaties, gerechtvaardigd door individuele klinische omstandigheden;
2. Innovatief off-label gebruik;
3. Off-label gebruik, gerechtvaardigd door hoogwaardig bewijs van werkzaamheid en veiligheid.

Het verschijnsel 'off-label' voorschrijven van geneesmiddelen is ook in Nederland sinds eind jaren '90 bij beleidsmakers en de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) meer in de belangstelling gekomen. Naar aanleiding van gevaarlijke situaties voor de volksgezondheid heeft in Nederland een aantal tuchtzaken gespeeld naar aanleiding van off-label voorschrijven van geneesmiddelen (1).

De IGZ concludeerde dat wet- en regelgeving criteria zouden moeten opnemen voor het (aanvaardbaar) off-label voorschrijven van geneesmiddelen door artsen. Mede naar aanleiding hiervan bevat de 'Geneesmiddelenwet', in 2007 de opvolger van de Wet op de Geneesmiddelvoorziening (WOG), een beperking met betrekking tot het off-label voorschrijven door artsen. In de WOG was dit niet zo expliciet vastgelegd.

***Art. 68 Geneesmiddelenwet over off-label gebruik***

Artikel 68 van de Geneesmiddelenwet bevat deze beperking. Dit artikel bepaalt dat het buiten de door het CBG geregistreerde indicaties voorschrijven van geneesmiddelen alleen geoorloofd is wanneer daarover binnen de beroepsgroep protocollen of standaarden zijn ontwikkeld. Als protocollen en standaarden nog in ontwikkeling zijn, is overleg tussen de behandelende arts en apotheker noodzakelijk. Deze laatste situatie is aan de orde als het om innovatief off-label gebruik gaat.

***Circulaire CBG en IGZ over off-label gebruik***

De wettelijke vereisten die voortvloeien uit artikel 68 van Geneesmiddelenwet zijn verwerkt in een circulaire van het CBG en de IGZ over off-label gebruik van geneesmiddelen (15). Zij spreken van goed off-label gebruik als er wetenschappelijke onderbouwing beschikbaar is. Tevens meldt deze circulaire dat het CBG en de IGZ informatie verstrekken aan beroepsbeoefenaren over mogelijke off-label toepassingen van geneesmiddelen. Ook maken ze bekend als de fabrikant van een geneesmiddel registratie heeft aangevraagd voor een off-label toepassing, en het CBG deze toepassing vervolgens heeft geweigerd. Dit kan het geval zijn als het voordeel toch niet blijkt op te wegen tegen de gezondheidsrisico's, terwijl de wetenschappelijke literatuur in eerste instantie een gunstig beeld gaf. Ook verzamelen het CBG en de IGZ informatie over bijwerkingen van geneesmiddelen, ook bij off-label gebruik, zodat voorschrijvers hier rekening mee kunnen houden. Het CBG kan de houders van handelsvergunningen verzoeken om rekening te houden met de veel voorkomende off-label toepassingen van een geneesmiddel. Wanneer het zinnige toepassingen zijn, kan het CBG deze laten opnemen in de officiële productinformatie (bijsluiter en SmPC).

### 3. Zorgverzekeringswet: aanspraak geneesmiddelen bij off-label gebruik

Dit hoofdstuk beschrijft de wettelijke kaders voor de aanspraak op geneesmiddelen en het CVZ beoordelingskader bij de duiding en beoordeling van geneesmiddelen ten behoeve van het verzekerde pakket (Zorgverzekeringswet). Hierbij komt specifiek de aanspraak op geneesmiddelen bij off-label toepassing aan de orde en de beoordelingsprocedures die het CVZ hierbij hanteert. Afhankelijk van de aard van de prestatie zijn er verschillende procedures voor de beoordeling. Deze paragraaf behandelt verder de bekostiging van (geneesmiddelen als onderdeel van) de diverse prestaties.

#### **3.a. Te verzekeren prestaties en geneesmiddelen**

Het recht op geneesmiddelen is in het Besluit Zorgverzekering (Bzv) gekoppeld aan twee prestaties of soorten zorg:

- de prestatie farmaceutische zorg (art. 2.8 Bzv);
- de prestatie geneeskundige zorg (art. 2.4 Bzv).

#### ***Twee verschillende te verzekeren prestaties***

Geneesmiddelen waar men op grond van de prestatie farmaceutische zorg recht op heeft zijn 'limitatief' bepaald door het geneesmiddelenvergoedingssysteem (gvs). Maar wanneer een patiënt deze geneesmiddelen krijgt toegediend onder verantwoordelijkheid van een medisch specialist zijn ze onderdeel van de specialistische behandeling en dus geneeskundige zorg. Behalve de gvs-geneesmiddelen kunnen ook andere geneesmiddelen onderdeel zijn van de te verzekeren geneeskundige zorg.

Deze constructie waarbij het verzekerde recht op geneesmiddelen op twee plaatsen in het Bzv is geregeld, levert het probleem op van de 'afbakening intra- en extramurale farmaceutische zorg'. De kern van dit probleem is dat de wetgeving de mogelijkheid biedt van een dubbele aanspraak op geneesmiddelen, gekoppeld aan een dubbele bekostiging. Dit betekent dat er geneesmiddelen zijn die zowel extramuraal als intramuraal onder de verzekerde zorg vallen. De consequentie hiervan is dat er problemen kunnen ontstaan over de bekostiging: ofwel er is sprake van een dubbele bekostiging ofwel het is onduidelijk onder welke betaaltitel het bekostigd is en wie het geneesmiddel moet leveren. Paragraaf 3.c bespreekt de twee bekostigingssystemen voor de geneesmiddelen waarop recht bestaat in het kader van het verzekerde pakket. In het CVZ Rapport 'Afbakening intra- en extramurale geneesmiddelen' (2008) heeft het CVZ deze problematiek uitgebreider beschreven en oplossingen ervoor aangedragen (17).

#### ***Gesloten systeem***

#### **3.b. Duiding en beoordeling farmaceutische zorg**

De aanspraak op 'farmaceutische zorg' omvat de door de minister aangewezen geregistreerde geneesmiddelen,

rationele apotheekbereidingen<sup>3</sup> en dieetpreparaten en is dus gebaseerd op een gesloten systeem.

**Advies CVZ opname gvs omvat geen off-label gebruik**

Wanneer een fabrikant van een geregistreerd geneesmiddel opname in het geneesmiddelenvergoedingsstelsel (gvs) aanvraagt, adviseert het CVZ de minister hierover op basis van de therapeutische waarde en de onderlinge vervangbaarheid. Voor de beoordeling past het CVZ de procedure 'beoordeling extramurale geneesmiddelen' toe (18). Het uitgangspunt bij deze beoordeling is de geregistreerde indicatie van het geneesmiddel. Off-label toepassingen vormen geen onderdeel van het CVZ advies aan de minister over opname van een geneesmiddel in de Regeling zorgverzekering (Rzv). Opname op bijlage 1 van de Rzv, zonder opname op bijlage 2, houdt in dat een verzekerde toegang tot het geneesmiddel heeft, ongeacht zijn aandoening. Conform artikel 68 van de Geneesmiddelenwet dient off-label toepassing in het kader van verantwoorde zorg altijd te zijn beschreven in onderbouwde protocollen of richtlijnen. Vanuit het beoordelingskader van de Zorgverzekeringswet kan er bij niet-geprotocolleerde off-label toepassing van een geneesmiddel mogelijk sprake zijn van zorg die niet voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk en daarmee dus niet verzekerd is.

**Nadere voorwaarden bijlage 2 kunnen aanspraak limiteren**

Om ondoelmatige inzet van geneesmiddelen te voorkomen, waaronder niet- of onvoldoende onderbouwd off-label gebruik van dure geneesmiddelen, biedt de Rzv de mogelijkheid om een geneesmiddel op bijlage 2 te plaatsen als er aanwijzingen zijn voor mogelijk ondoelmatig gebruik. Er zijn dan indicatievoorwaarden verbonden aan het recht op dat geneesmiddel. Deze zogenaamde 'nadere voorwaarden' beperken de aanspraak op het geneesmiddel meestal tot (een) bepaalde geregistreerde indicatie(s).

**Paraplubepaling voor aanspraak op off-label toepassing**

De Rzv biedt de ruimte om, naast geregistreerde indicaties, ook niet-geregistreerde indicaties van een geneesmiddel op bijlage 2 te vermelden. Indien een off-label indicatie van een geneesmiddel voldoet aan de in de 'paraplubepaling'<sup>4</sup> genoemde criteria kan deze indicatie ook onder de aanspraak vallen. Indien een geneesmiddel is opgenomen op bijlage 2 inclusief de toevoeging van de 'paraplubepaling' zijn zorgverzekeraars bevoegd om zelf de criteria te toetsen en te beoordelen of een specifieke off-label indicatie wél of niet onder de aanspraak valt. De primaire verantwoordelijkheid voor de beoordeling van off-label indicaties ligt bij verzekeraars, maar het CVZ biedt de

<sup>3</sup> Rationele apotheekbereiding: een geneesmiddel in een voor de patiënt geschikte vorm, waarvan de werkzaamheid/effectiviteit blijkt uit wetenschappelijke literatuur en dat tevens het meest economisch is voor de zorgverzekering en de patiënt.

<sup>4</sup> Paraplubepaling: voor een aantal geneesmiddelen op bijlage 2 heeft de minister naast één of meerdere geregistreerde indicaties de bepaling opgenomen dat ook niet-geregistreerde indicaties voor vergoeding in aanmerking kunnen komen. Van recht op vergoeding is echter alleen sprake indien:

- de verzekerde lijdt aan een ziekte die in Nederland bij minder dan 1 op de 150.000 inwoners voorkomt;
- én de werkzaamheid van dat geneesmiddel bij die indicatie wetenschappelijk is onderbouwd;
- én in Nederland voor die aandoening geen behandeling mogelijk is met enig ander voor die aandoening geregistreerd geneesmiddel.

mogelijkheid om hierbij te adviseren. Het CVZ rapport 'Beoordeling geneesmiddelen voor niet-geregistreerde indicaties, niet-geregistreerde geneesmiddelen en apotheekbereidingen' (2007) beschrijft de procedure (19). Op verzoek van andere partijen dan de fabrikant, onder welke zorgverzekeraars, behandelaren of patiënten adviseert het CVZ of een off-label indicatie van een geneesmiddel tot de te verzekeren zorg behoort. De beschikbaarheid van een richtlijn of protocol die het off-label gebruik beschrijft ondersteunt een positief advies, maar is niet van doorslaggevende betekenis. Off-label toepassing van een geneesmiddel als onderdeel van het verzekerde pakket stelt geen wettelijke verplichting aan behandelaren noch aan verzekeraars om de effecten en de doelmatigheid van de off-label behandeling te evalueren.

#### *Open systeem*

### **3.c. Duiding en beoordeling geneeskundige zorg**

De prestatie 'geneeskundige zorg' (en ook de geneesmiddelen die er deel van uitmaken) is een open omschrijving. Dit betekent dat er geen limitatief overzicht is van de te verzekeren zorg. De Zvw beschrijft het recht van de verzekerde op geneeskundige zorg als volgt:

- zorg zoals medisch specialisten, huisartsen, verloskundigen en anderen plegen te bieden; en
- zorg conform de stand van de wetenschap en praktijk;
- zorg voor zover een verzekerde daarop naar inhoud en omvang redelijkerwijs is aangewezen.

#### **Bronnen voor beoordeling off- label gebruik van een geneesmiddel**

Medisch specialisten gebruiken geneesmiddelen als onderdeel van hun behandeling. Zij laten zich hierbij leiden door richtlijnen en protocollen die op verantwoorde wijze door hun beroepsgroep zijn opgesteld. Ook het off-label gebruik van een geneesmiddel kan beschreven zijn in een behandelrichtlijn. Is dat niet het geval dan stelt de Geneesmiddelenwet als voorwaarde dat de arts overlegt met een apotheker over de off-label toepassing van het geneesmiddel.

Op verzoek kan ook het CVZ duiden of het off-label gebruik van een geneesmiddel conform de stand van wetenschap en praktijk is (20) en daarmee onderdeel van het verzekerde pakket. Het Farmacotherapeutisch Kompas ([www.fk.cvz.nl](http://www.fk.cvz.nl)) vermeldt de niet-geregistreerde indicaties van geneesmiddelen voor zeldzame aandoeningen die het CVZ heeft beoordeeld en de uitkomst van de beoordeling. Indien een medische beroepsgroep een off-label indicatie van een geneesmiddel heeft geaccepteerd en opgenomen in een protocol of richtlijn vermeldt het Farmacotherapeutisch Kompas dit bij de preparaattekst van het geneesmiddel. De indicatie staat dan tussen [rechte] haken vermeld.

Daarnaast maken ziekenhuizen vaak gebruik van eigen formularia, waarin afspraken over farmacotherapie, niet aan een specifieke beroepsgroep gerelateerd, zijn vastgelegd. Hierin kunnen ook off-label toepassingen van geneesmiddelen zijn opgenomen.

***Duiding en  
beoordeling  
innovatieve DBC***

Het CVZ speelt een rol bij de duiding en beoordeling van geneeskundige zorg als het een 'innovatieve' Diagnose Behandel Combinatie (DBC) betreft. Het gaat dan om een nieuwe behandeling die qua kosten niet door het tarief van een bestaande DBC wordt gedekt. Het CVZ beoordeelt in een dergelijk geval of de nieuwe behandeling verzekerde zorg betreft. Naast de toets op de effectiviteit van de nieuwe zorgvorm (conform stand van wetenschap en praktijk) geldt ook de eis dat deze doelmatig moet zijn.

***Beoordeling  
intramurale  
(wees)genees-  
middelen***

Tevens beoordeelt het CVZ, op verzoek van de Nederlandse Zorgautoriteit (NZa), of intramurale geneesmiddelen in aanmerking komen voor opname in de Beleidsregels dure en weesgeneesmiddelen (21), op grond van hun aangetoonde effectiviteit. Het betreft vaak nieuwe, innovatieve (wees)geneesmiddelen met hoge kosten. De beleidsregels zijn instrumenten voor extra financiering van geneeskundige zorg. Ze bieden ziekenhuizen de mogelijkheid van additionele financiering bij toepassing van de geneesmiddelen voor de op de beleidsregel opgenomen geregistreerde indicaties. Het beoordelingskader dat het CVZ bij zijn advisering aan de NZa hanteert is hetzelfde als bij de beoordeling van geneesmiddelen voor opname in het gvs. De financiering is, bij voldoende bewijs voor de werkzaamheid, in principe ook mogelijk voor off-label toepassingen. In de praktijk blijft de omzet van een geneesmiddel bij een off-label indicatie meestal onder de kostendrempel en is de effectiviteit van de off-label behandeling niet in voldoende mate aangetoond.

***Tijdelijke  
financiering onder  
voorwaarden***

De financiering van intramurale geneesmiddelen op grond van opname in de beleidsregels is tijdelijk, onder de voorwaarde van de verzameling van (aanvullende) gegevens over de effectiviteit en doelmatigheid in de praktijk (22). Uiterlijk in het vierde jaar van de tijdelijke financiering dient de NZa te beschikken over een dossier met deze gegevens. Op basis van dit dossier voert het CVZ, op verzoek van de NZa, de herbeoordeling uit. Als op grond van de herbeoordeling het geneesmiddel een minderwaarde blijkt te hebben vervalt de aanspraak op grond van de Zvw. Blijkt bij de herbeoordeling de kosten-effectiviteit van het geneesmiddel ongunstig te zijn dan zal het CVZ de NZa adviseren de additionele financiering te laten vervallen.

***3.d. CVZ beoordelingskader en off-label gebruik  
geneesmiddelen***

Off-label toepassing van geneesmiddelen zien we vaak bij zeldzame en ernstige, slecht of niet behandelbare aandoeningen. Daarom is er bij behandelaren en verzekerden grote behoefte aan vergoeding van en toegang tot geneesmiddelen bij off-label toepassingen. Dit is echter niet in alle gevallen vanzelfsprekend en mogelijk. Het CVZ moet voorkomen dat collectieve middelen voor ineffectieve, ondoelmatige of zelfs onveilige therapieën ingezet worden.

**Beoordelingskader  
CVZ bij off-label  
toepassing**

Om die reden is het belangrijk te bepalen of, wanneer en onder welke voorwaarden de off-label toepassing van een geneesmiddel verzekerde zorg is. Ook bij deze beoordelingen hanteert het CVZ het criterium 'de stand van de wetenschap en praktijk' (20). De besluitvorming die op basis van deze beoordeling plaatsvindt is dichotoom, de Zvw biedt geen ruimte voor een *ja, mits* of een *nee, tenzij*. Het betekent dat het CVZ, ook bij een veelbelovende off-label indicatie van een geneesmiddel waarover nog onvoldoende gegevens over effectiviteit en veiligheid voorhanden zijn, gedwongen is een negatief advies af te geven. Een negatief advies betekent uitsluiting van de vergoeding en leidt daarmee in de praktijk tot een belemmering bij de verzameling van aanvullende gegevens voor de onderbouwing door het ontbreken van adequate financiering.

Als het om off-label gebruik van een geneesmiddel gaat bij een zeldzame aandoening is een wetenschappelijke onderbouwing van het hoogste niveau zelden aanwezig. Het beoordelingskader van het CVZ biedt de ruimte bewijskracht van een lager niveau te accepteren om te komen tot een positief oordeel (20). Deze beoordelingen gaan vaak gepaard met moeilijke afwegingen, waarbij de toetsing van de pakketcriteria niet altijd tot een eenduidige uitkomst leidt. De criteria veiligheid en effectiviteit wegen zwaar bij pakketbeoordeling; anderzijds wil het CVZ ook ruimte bieden voor innovaties binnen het verzekerde pakket, zeker als het om onbehandelbare aandoeningen gaat.

**Mogelijkheid  
onderzoeken van  
voorwaardelijke  
financiering als  
instrument**

Onlangs heeft het CVZ een advies uitgebracht over de mogelijkheden van tijdelijke financiering van veelbelovende innovatieve zorgvormen in het kader van gereguleerde (stapsgewijze) opname in of uitsluiting van het verzekerde pakket. Een geschikte infrastructuur en de tijdelijke financiering bieden de gelegenheid het ontbrekende bewijs aan te vullen. Na een bepaalde periode vervalt de tijdelijke financiering. Indien het benodigde bewijs er dan niet is, vindt geen opname in het pakket plaats (23). Deze route zou ook van toepassing kunnen zijn voor bepaalde off-label toepassingen van geneesmiddelen.

**Prestatie bepaalt  
bekostiging**

**3.e. Bekostiging geneesmiddelen**

De bekostiging van de verzekerde prestaties waarbij geneesmiddelen een rol spelen, verloopt via verschillende systemen. De soort prestatie (welke zorg betreft het) bepaalt uit welke middelen de bekostiging plaatsvindt. Een dubbele bekostiging kan aan de orde zijn als de toegang tot een geneesmiddel via twee prestaties kan verlopen:

- De kosten van de geneesmiddelen die onder de noemer 'farmaceutische zorg' zijn verstrekt komen voor rekening van de zorgverzekeraar, zonder begrenzing door een geoordeeld budget. Zorgverzekeraars zijn voor 100% risicodragend voor de kosten van de extramurale 'farmaceutische zorg' en op grond van de Zvw bevoegd en verantwoordelijk voor een doelmatige inzet van de

geneesmiddelen. Een manier om dit te realiseren is het stellen van toegangsvoorwaarden aan een geneesmiddel, bijvoorbeeld aanspraak alleen op voorschrift door bepaalde specialisten. Een ander voorbeeld is het preferentiebeleid, waarmee de zorgverzekeraar preferente versies van geneesmiddelen aanwijst waarvoor hij een goedkopere prijs heeft bedongen.

- Is er sprake van geneeskundige zorg dan is deze onderdeel van de ziekenhuisbekostiging. Ook de geneesmiddelkosten vallen hieronder. Ten behoeve van de bekostiging is geneeskundige zorg beschreven in DBC's (Diagnose Behandeling Combinatie) en voorzien van een tarief. Geneesmiddelkosten zijn echter niet gespecificeerd in het tarief. Er is hierdoor geen zicht op de kosten van geneesmiddelen als onderdeel van behandelingen. Ook bij de geneeskundige zorg zijn zorgverzekeraars verantwoordelijk om de doelmatigheid te bewaken. Zij kunnen dit o.a. doen door nadere voorwaarden te stellen aan de plaats waar een verzekerde de toegang tot de zorg heeft, bijvoorbeeld alleen bij gecontracteerde zorgaanbieders. Zo kunnen zij bepalen dat een verzekerde alleen via een gecontracteerd ziekenhuis toegang heeft tot een off-label behandeling met een geneesmiddel in het kader van een medisch-specialistische behandeling.
- Ziekenhuizen kunnen extra financiering krijgen voor geneesmiddelen die zijn opgenomen in de NZa beleidsregels dure en weesgeneesmiddelen, wanneer ze deze toepassen voor de door het CVZ positief beoordeelde indicaties. Off-label gebruik van geneesmiddelen kan in theorie ook onder de extra financiering vallen, maar haalt in de praktijk vaak niet de vereiste kostendrempel.

### **3.f. Conclusie**

#### ***Off-label gebruik bij innovatieve geneesmiddelen is specialistische zorg***

Vanuit het perspectief van de rechtsgelijkheid heeft de minister geregeld dat verzekerden extramuraal toegang kunnen hebben tot een off-label toepassing van een geneesmiddel op basis van toetsing aan de 'paraplubepaling' op bijlage 2 Rzv. Het gaat in deze situaties over zeldzame aandoeningen, gezien het criterium < 1 op 150.000. Deze regeling stelt geen verplichting aan behandelaren noch aan verzekeraars om de effecten en de doelmatigheid van een off-label behandeling op een systematische wijze te evalueren. Hoewel de eis geldt dat er bij vergoeding bewijs voor de werkzaamheid van een off-label toegepast geneesmiddel moet zijn, is dit meestal van een lagere bewijskracht. Op grond van de wet BIG zijn artsen verplicht hun beroepsuitoefening zodanig in te richten dat dit leidt tot verantwoorde zorg. Verantwoord off-label gebruik hoort in ieder geval op basis van een door de beroepsgroep ontwikkeld protocol te gebeuren (artikel 68 Geneesmiddelenwet). Het zich vergewissen van voldoende wetenschappelijke onderbouwing en indien nodig zorgen voor aanvullend bewijs van een behandeling vloeien hier ook uit voort. Het toezicht op de kwaliteit van de zorg en op de handhaving van de bepaling die is opgenomen in artikel

68 van de Geneesmiddelenwet valt onder verantwoordelijkheid van de IGZ.

Bij off-label toepassing van een innovatief geneesmiddel, waar in het algemeen nog weinig ervaring mee is opgebouwd, ligt het voor de hand dat dit gebeurt onder verantwoordelijkheid van een medisch specialist. Het geneesmiddel vormt dan feitelijk onderdeel van geneeskundige zorg (als specialistische behandeling) en ook de bekostiging hoort via geneeskundige zorg te verlopen. Het CVZ is van mening dat het opnemen van de aanspraak op off-label behandelingen in de prestatie farmaceutische zorg (bijlage 2 Rzv) in het algemeen niet de passende toegangsrouten biedt voor deze behandelingen.

## 4. Feiten en gegevens off-label gebruik innovatieve geneesmiddelen

Het CVZ heeft zijn onderzoek naar off-label gebruik van innovatieve geneesmiddelen nader toegespitst op een aantal (bio)technologische, oncolytische en immunomodulerende geneesmiddelen behorend tot ATC hoofdklasse L. De keuze voor deze geneesmiddelen is gebaseerd op de sterke groei in de toepassing van en de collectieve uitgaven voor deze groep geneesmiddelen en het mogelijke risico voor de toegankelijkheid en betaalbaarheid van het verzekerde pakket, dat hiermee gepaard gaat. Om meer informatie te krijgen over de onderbouwing voor off-label toepassingen van de geselecteerde geneesmiddelen heeft het CVZ een systematische review laten uitvoeren. De resultaten van de review volgen hierna. In combinatie met (kwantitatieve) gegevens uit andere bronnen illustreert dit hoofdstuk dat er meer aandacht voor en onderzoek naar off-label gebruik van (deze) geneesmiddelen nodig is.

### 4.a. CVZ onderzoek off-label gebruik

#### 4.a.1. Systematische review off-label gebruik

De systematische review had betrekking op veertien (bio)technologische geneesmiddelen uit de groep van oncolytica en immunomodulantia (ATC-klassen L01, L03 en L04). De geregistreerde indicaties zijn diverse soorten kanker, reumatologische en dermatologische aandoeningen, infectieziekten en de ziekte van Crohn.

#### **Doel**

Het doel van de systematische review was het verzamelen van gegevens over de kwantiteit en de kwaliteit van de wetenschappelijke onderbouwing voor off-label gebruik van deze geneesmiddelen. Daarnaast kunnen de resultaten een indruk geven van de potentiële omvang van off-label gebruik. Tot slot wilde het CVZ weten welke ontwikkelingen er de komende vijf jaar te verwachten zijn op het gebied van nieuwe toepassingen van deze geneesmiddelen. Deze vraag gold in het bijzonder met betrekking tot de onderzochte middelen, maar ook in algemene zin met betrekking tot indicatiegebieden en groepen geneesmiddelen.

#### **Resultaten**

Bij de in wetenschappelijke literatuur gevonden publicaties over off-label toepassingen van deze geneesmiddelen gaat het meestal over aandoeningen die verwant zijn aan de al geregistreerde indicaties. Ook bij zeldzame auto-immuunziekten zien we vaak off-label toepassing van de onderzochte geneesmiddelen (24, 25). In de oncologie wordt off-label gebruik van geneesmiddelen zelfs geschat op 50% van alle prescripties (24). In veel gevallen vindt de off-label toepassing plaats in het kader van onderzoek of trials naar aanpassingen of nieuwe toepassingen van de betreffende geneesmiddelen (26). Nadere informatie over de resultaten van de systematische review is opgenomen in Bijlage 1 bij dit

rapport.

Naast de veertien onderzochte geneesmiddelen is van bijna 1000 andere oncolytica en immunomodulantia bekend dat er onderzoek plaatsvindt bij indicaties die nog niet zijn geregistreerd (14, 26). Van deze geneesmiddelen zijn er ruim 700 voor nog geen enkele indicatie op de markt gebracht. Veel van deze geneesmiddelen bevinden zich wel in fase III klinisch onderzoek, zodat men kan aannemen dat in de nabije toekomst het aantal producten significant zal toenemen (27).

***Extramurale  
farmacie***

***4.a.2. Kostenontwikkeling (bio)technologische geneesmiddelen***

De uitgaven voor geneesmiddelen waarvan de kosten hoger dan € 500 per voorschrift bedragen, zijn de afgelopen jaren veel meer gestegen dan de gemiddelde stijging van de farmaciekosten. Deze stijging is vooral te wijten aan het toegenomen gebruik van (bio)technologische geneesmiddelen, die vooral onder ATC hoofdgroep L vallen (oncolytica en immunomodulantia). Naast de uitbreiding met nieuwe indicaties van bestaande geneesmiddelen, zijn er ook nieuwe vertegenwoordigers in deze groep op de markt gekomen (zie bijlage 1 rapport).

De ontwikkelkosten van (bio)technologische geneesmiddelen zijn hoger dan bij de traditionele geneesmiddelen. De hoge prijs van deze geneesmiddelen is echter niet meer te rechtvaardigen als de omzet sterk groeit door uitbreiding van de geregistreerde indicaties of door off-label toepassing. Het zou redelijk zijn als een verbreding van de inzet van een duur geneesmiddel, zeker als die het gevolg is van de toepassing bij niet-geregistreerde indicaties, consequenties heeft op de hoogte van de prijs. Het maken van prijs-volume afspraken bij de marktintroductie van dure geneesmiddelen zou hiervoor een oplossing kunnen bieden.

***Kosten off-label  
toepassing  
onbekend***

Er zijn geen cijfers bekend over welk deel van het feitelijk gebruik en van de uitgaven voor deze geneesmiddelen in Nederland gerelateerd is aan off-label toepassingen. Een indicatie van de kosten voor off-label gebruik geven de kostenconsequentie-ramingen (KCR's) die het CVZ opstelt. Een KCR geeft een raming van de budgettaire consequenties van opname van een geneesmiddel in de Rzv voor een gespecificeerde geregistreerde indicatie, inclusief een inschatting van mogelijk off-label gebruik. Dit laatste is echter niet gebaseerd op gespecificeerde off-label toepassingen. Bij vrijwillige adviesaanvragen over de aanspraak bij specifieke off-label indicaties op grond van opname op bijlage 2 Rzv stelt het CVZ in sommige gevallen ook een KCR op. Het gaat bij deze beoordelingen altijd over de toepassing bij zeldzame aandoeningen. De off-label indicaties die het CVZ heeft beoordeeld staan vermeld in bijlage 2 van dit rapport.

***Regelmatige  
herziening KCR  
wenselijk***

Een vergelijking van de KCR met de werkelijke gerealiseerde kosten voor de extramurale verstrekking van het geneesmiddel biedt vervolgens aanknopingspunten om de (feitelijke) omvang van off-label gebruik te achterhalen. Een KCR heeft echter een

beperkte houdbaarheid omdat de geregistreerde indicatie van een geneesmiddel kan uitbreiden. Dit kan zelfs na korte tijd al gebeuren. Een periodieke herziening van de KCR is om die reden wenselijk.

***Hoge kosten door unieke karakter***

Van de onderzochte geneesmiddelen zijn de meeste pas relatief korte tijd op de markt. Daardoor vallen ze onder patent en zijn er nog geen generieke varianten beschikbaar. Bij hun markttoetreding is er door het unieke karakter meestal geen clustering met therapeutisch gelijkwaardige geneesmiddelen in het geneesmiddelenvergoedingssysteem mogelijk. Daardoor treedt geen prijsdrukkend effect op. Nieuwe groepsvertegenwoordigers van de onderzochte geneesmiddelen zijn meestal nauwelijks lager geprijsd, zoals we bij de TNF- $\alpha$  blokkers zien. Het ligt in de verwachting dat in de nabije toekomst de toepassing van biotechnologische geneesmiddelen met 12-15% per jaar groeit (30).

***Invloed van biosimilars op kostenontwikkeling***

Voor enkele biotechnologische geneesmiddelen waarvan het patent verlopen is, hebben fabrikanten 'biosimilars' ontwikkeld, ook wel biogenerieke geneesmiddelen genoemd. Voor biosimilars geldt een uitgebreider registratietraject dan voor andere generieke geneesmiddelen om de veiligheid en de werkzaamheid ten opzichte van het referentieproduct aan te tonen. Een uitspraak over de vergelijkbaarheid van een biosimilar met het originele product geldt per indicatie. Daarom ontbreken er soms indicaties in de SmPC van een biosimilar die wél in de SmPC van het originele product zijn opgenomen. De kosten van biosimilars blijven voornamelijk relatief hoger dan van andere (niet-biologische) patentloze geneesmiddelen. De beschikbaarheid van biosimilars zal de komende jaren echter een grote vlucht nemen en door de voortschrijdende technologie en marktwerking toch mogelijkheden tot kostenbesparingen bieden (30).

***Beperkte gegevens intramurale geneesmiddelen***

Over het gebruik van innovatieve (bio)technologische geneesmiddelen in ziekenhuizen zijn alleen nacalculatiegegevens (kosten) bekend van geneesmiddelen die zijn opgenomen in de NZa beleidsregels dure en weesgeneesmiddelen (31). Het verbruik van deze geneesmiddelen in ziekenhuizen is in 2005 en 2006 met ca 40% gestegen en met 20% in 2007, dit steeds ten opzichte van voorgaande jaren. Hoewel de totale procentuele toename in 2007 minder sterk is dan in 2005 en 2006, is de stijging in absolute zin vergelijkbaar met eerdere jaren. De totale omzet van de geneesmiddelen in de beleidsregel is in 2007 bijna 2,5 keer hoger dan in 2004. De toename in het gebruik van deze geneesmiddelen is groter in algemene ziekenhuizen dan in academische ziekenhuizen (32). Er is niet bekend hoe vaak en bij welke aandoeningen deze geneesmiddelen off-label worden toegepast.

De stijging is vooral toe te schrijven aan de blockbusters

***Infliximab,  
trastuzumab en  
rituximab***

infiximab, trastuzumab en rituximab. Deze drie geneesmiddelen zijn sinds 2002 beschikbaar, maar voor alle drie geldt sindsdien uitbreiding met één of meer indicaties, waardoor de toepassing in ziekenhuizen sterk groeit. Ook het gebruik van bevacizumab in ziekenhuizen is aan sterke toename onderhevig: van € 3,1 miljoen in 2005 naar € 27,8 miljoen in 2007, door toepassing bij vier indicaties.

***4.b. RIVM-onderzoek off-label gebruik geneesmiddelen***

Onlangs is er door het RIVM een rapport gepubliceerd over het fenomeen off-label gebruik (1). Het onderzoek door het RIVM is uitgevoerd in opdracht van de IGZ. Een aantal feiten uit dit onderzoeksrapport:

***Off-label voorschrijven komt regelmatig voor***

- Er zijn geen kwantitatieve gegevens over off-label voorschrijven door artsen in Nederland. Uit Amerikaans onderzoek bij 160 geneesmiddelen bleek dat 15% van de voorschriften off-label gebruik betrof. Het ging dan vaak om een logische uitbreiding van een geregistreerde indicatie van het geneesmiddel, maar zonder voldoende wetenschappelijke onderbouwing.
- De mate waarin off-label voorschrijven voorkomt verschilt sterk per vakgebied. Het is niet ongebruikelijk in de (kinder)oncologie, de kindergeneeskunde, de psychiatrie, dermatologie, reumatologie en bij zeldzame aandoeningen.
- Doordat weinig tot geen registratie-onderzoek gedaan wordt bij kinderen en ouderen is off-label gebruik van een geneesmiddel vaak geassocieerd met toepassing bij deze groepen. Ook is bij de meeste geneesmiddelen het gebruik door zwangere vrouwen niet in het registratie-onderzoek betrokken.
- Artsen hebben behoefte aan meer informatie over off-label voorschrijven. Afhankelijk van het specialisme zegt 22-45% van de artsen regelmatig zelf niet te weten of een voorschrift off-label is. Het aanbieden van makkelijk toegankelijke, objectieve informatie over off-label gebruik van geneesmiddelen en de onderbouwing ervan, zou deze situatie kunnen verbeteren.

## 5. Resultaten van onderzoek naar praktijk van off-label toepassing

Dit hoofdstuk geeft op beknopte wijze de knelpunten en de witte vlekken weer die in de praktijk aan de orde zijn bij off-label toepassing van de onderzochte geneesmiddelen. Hieraan gekoppeld komen nieuwe ontwikkelingen aan de orde en mogelijke oplossingsrichtingen voor de gesignaleerde knelpunten. Het hoofdstuk vat de kernpunten samen van literatuuronderzoek en van gesprekken met individuele deskundigen die in hun dagelijkse praktijk bemoeienis hebben met off-label toepassing van deze geneesmiddelen (zie bijlage 3 bij dit rapport).

### ***Protocollen en richtlijnen belangrijk***

Off-label toepassing van geneesmiddelen in het algemeen is een wijdverbreid fenomeen. Uit diverse bronnen blijkt dat off-label gebruik bij bepaalde vakgebieden en bepaalde geneesmiddelen meer voorkomt dan bij andere. Bij de door het CVZ onderzochte selectie van (bio)technologische geneesmiddelen zijn veel publicaties beschikbaar over (nog) niet geregistreerde indicaties. In de meeste van de beschreven gevallen is de ervaring met de off-label toepassing zeer beperkt en behandelrichtlijnen beschrijven het off-label gebruik (nog) niet. Er zijn enkele beroepsgroepen die relatief vaker te maken hebben met de behandeling van zeldzame aandoeningen en daarbij genoodzaakt zijn geneesmiddelen off-label toe te passen. Dit is o.a. het geval bij de kinderoncologen en de hematologen. Deze beroepsgroepen hebben protocollering en registratie van off-label behandelingen standaard ingevoerd als instrument voor verbetering van de kwaliteit van hun behandelingen (33, 34). Deze handelwijze schept goede voorwaarden voor het uitwisselen en evalueren van behandelresultaten, nodig om behandelingen te kunnen optimaliseren en nadelige consequenties ervan te minimaliseren.

### ***Geen gegevens bekend over omvang en aard off-label gebruik***

Voor de in de Rzv opgenomen geneesmiddelen is Bijlage 2 een belangrijk sturingsinstrument om in extramurale setting gepast gebruik te bevorderen en om niet-onderbouwd off-label gebruik uit te sluiten. Off-label toepassing van Bijlage 2 geneesmiddelen bij zeldzame aandoeningen behoort wel tot de mogelijkheden. Zorgverzekeraars zijn voor sommige Bijlage 2 geneesmiddelen zelf bevoegd om te oordelen welk off-label gebruik tot de te verzekeren zorg behoort en op welke wijze een verzekerde er toegang toe heeft. Bij de uitgaven voor extramurale geneesmiddelen ten laste van de Zvw vindt er echter geen uitsplitsing per indicatie plaats, ook niet bij de Bijlage 2 geneesmiddelen. Hierdoor is het moeilijk inzicht te verkrijgen in de omvang en aard van off-label toepassing.

Hetzelfde geldt voor de toepassing van geneesmiddelen in ziekenhuizen. Er zijn geen centrale systemen beschikbaar voor registratie van off-label gebruik van geneesmiddelen in ziekenhuizen waardoor er geen gegevens bekend zijn over de

omvang en de aard. Op basis van de informatie uit de systematische review is het aannemelijk dat er off-label gebruik plaatsvindt. Registratie van behandelgegevens en -resultaten is een eerste vereiste voor evaluatie van een off-label behandeling. Ook met het oog op controle door zorgverzekeraars van de rechtmatigheid van additionele financiering van ziekenhuizen voor dure geneesmiddelen is registratie van het gebruik, gekoppeld aan de indicatie, noodzakelijk.

***Stand van wetenschap en praktijk en zeldzame aandoeningen***

De onderbouwing van de werkzaamheid en de veiligheid is bij de aanvraag voor registratie van sommige innovatieve geneesmiddelen nog niet 100% compleet. Redenen hiervoor kunnen zijn zeldzaamheid van de aandoening, beperkte wetenschappelijke kennis in het vakgebied of ethische belemmeringen bij het verzamelen van de benodigde gegevens. Een oordeel conform stand van wetenschap en praktijk is bij deze geneesmiddelen niet vanzelfsprekend, zeker niet als het om off-label toepassing gaat. In die gevallen is een verfijnde weging nodig van de kwantiteit en kwaliteit van de bewijskracht in relatie tot de noodzaak voor behandelen.

***Werkingsmechanisme in plaats van indicatie?***

Bij de ontwikkeling van geneesmiddelen gaat het tegenwoordig minder vaak om de ontwikkeling van nieuwe moleculen maar om verdieping van kennis over de geneesmiddel-receptor interacties en de invloed van genetische variabiliteit. Deze informatie biedt meer aanknopingspunten voor de veiligheid en werkzaamheid van een geneesmiddel dan de ziekte of aandoening waarvoor een geneesmiddel wordt ingezet. Ten opzichte van tien jaar geleden is de levenscyclus van geneesmiddelen korter geworden. Het grootste deel van de nieuwe aanvragen voor registratie van geneesmiddelen bestaat uit aanvragen voor uitbreiding of wijziging van indicaties bij al geregistreerde middelen. Deze aanvragen betreffen steeds specifiekere indicaties en populaties, bijvoorbeeld behandeling van een subpopulatie van patiënten met een bepaalde (variant van een) aandoening of met bepaalde (genetische) kenmerken, als behandeling met een ander middel heeft gefaald. De regelgeving voor de registratie van geneesmiddelen (wereldwijd) is nu nog gericht op indicaties. Op basis van deze ontwikkelingen is het echter denkbaar dat de indicatiegerichte registratie in de toekomst gaat evolueren in een registratiesysteem gebaseerd op werkingsmechanismen (35). Dit levert een geheel nieuwe invalshoek op bij de beoordeling van nieuwe geneesmiddelen of nieuwe toepassingen van geneesmiddelen die ook consequenties heeft voor beoordeling met betrekking tot opname in het verzekerde pakket.

***Registratie en evaluatie resultaten noodzakelijk***

De mogelijkheid om via bijlage 2 van de Rzv verzekeren met zeldzame, onbehandelbare aandoeningen toegang te geven tot extramuraal verzekerde geneesmiddelen voor off-label indicaties is vanuit het oogpunt van rechtsgelijkheid positief.

Het bezwaar van deze beleidsmatige constructie is echter het ontbreken van de mogelijkheid om eisen te stellen aan een systematische evaluatie van de behandeling, met het oog op het verzamelen van nader bewijs, terwijl dit juist nodig is. Het regelen van de aanspraak via de extramurale farmacie is bovendien niet nodig omdat het bij deze indicaties meestal om zeldzame aandoeningen gaat en de zorg, inclusief de geneesmiddelen, al verzekerd is via het recht op geneeskundige zorg. Er is dus sprake van een dubbele aanspraak.

***Concentratie van  
behandeling  
wenselijk bij  
zeldzame  
aandoeningen***

Een tweede bezwaar van aanspraak op off-label behandelingen via de extramurale farmacie is het ontbreken van een wettelijk instrument om concentratie van specifieke off-label behandelingen in expertisecentra verplicht te stellen. Door concentratie kan de expertise sneller en beter, dus doelmatiger, worden opgebouwd.

***Financiering  
weesgenees-  
middelen in  
academische  
ziekenhuizen***

Alleen als er sprake is van een officieel door EMA geregistreerd weesgeneesmiddel, bestaat de mogelijkheid van additionele financiering van een academisch ziekenhuis op basis van de NZa beleidsregel weesgeneesmiddelen. Het moet dan gaan om de toepassing voor de door EMA geregistreerde weesindicatie en de omzet van het weesgeneesmiddel moet in elk academisch ziekenhuis minimaal € 600.000 bedragen. Deze drempel voor de beleidsregel weesgeneesmiddelen, afwijkend van de kostendrempel voor de beleidsregel dure geneesmiddelen, is zo gekozen om concentratie van de behandeling van weesziekten te bewerkstelligen en de vorming van expertisecentra te bevorderen.

***Financiële  
knelpunten zonder  
EMA registratie als  
weesgeneesmiddel***

Als een geneesmiddel geen EMA handelsvergunning als weesgeneesmiddel heeft kunnen er financiële problemen ontstaan als off-label toepassing in expertisecentra nodig is. Additionele financiering door opname in de NZa beleidsregel weesgeneesmiddelen is niet mogelijk vanwege het ontbreken van de weesgeneesmiddel-status. Opname in de NZa beleidsregel dure geneesmiddelen is in principe alleen mogelijk voor geregistreerde indicaties van dure geneesmiddelen. De theoretische mogelijkheid bestaat om additionele financiering voor niet-geregistreerde indicaties aan te vragen mits het om een zeldzame, onbehandelbare aandoening gaat en het CVZ een positief oordeel uitspreekt over de therapeutische waarde van de off-label behandeling. De landelijke omzet van een geneesmiddel voor een off-label indicatie haalt echter meestal niet de kostendrempel van € 2,5 miljoen. Dit levert individuele expertisecentra die zeldzame aandoeningen behandelen financiële problemen op.

***Off-label gebruik  
en personalized  
medicine***

Tot slot, met de opkomst van (bio)technologische geneesmiddelen doet ook het begrip 'personalized medicine' zijn intrede. De doelmatigheid (en zelfs de veiligheid) van deze geneesmiddelen kan vergroot worden door de inzet van innovatieve diagnostica, bijvoorbeeld farmacogenetische

biomarkers, die subpopulaties of individuen kunnen detecteren bij wie een geneesmiddel optimale veiligheid en effectiviteit heeft. Dit fenomeen brengt een andere invulling van off-label gebruik met zich mee, die niet gerelateerd is aan indicatie. Met de opkomst van 'personalized medicine' kan het nodig zijn om het indicatiegerichte systeem van registratie aan te passen.

## 6. Reacties belanghebbende partijen

Het CVZ heeft een conceptversie van dit rapport voorgelegd aan dertig organisaties van belanghebbende partijen met het doel om het draagvlak voor het advies te toetsen. Op basis van de ontvangen reacties heeft het CVZ het rapport en het advies op sommige onderdelen aangepast. Dit hoofdstuk geeft een samenvatting van de ontvangen reacties en becommentarieert deze. Daarnaast heeft het CVZ van individuele vertegenwoordigers van deze belanghebbende partijen reacties ontvangen. Ook deze zijn, voor zover van toepassing, verwerkt in het rapport.

Van de volgende organisaties heeft het CVZ bestuurlijke reacties ontvangen:

1. Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP)
2. Koninklijke Nederlandsche Maatschappij tot bevordering der Geneeskunst (KNMG)
3. Orde van Medisch Specialisten (OMS)
4. Nederlandse Vereniging voor Haematologie (NVVH)
5. Nederlandse Vereniging voor Immunologie (NVVI)
6. Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (NVR)
7. Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK)
8. Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK), Nederlandse Patiënten Consumenten Federatie (NPCF) en CG-raad
9. Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON)
10. Zorgverzekeraars Nederland (ZN)
11. Stuurgroep weesgeneesmiddelen (Wgm)
12. Nederlandse Vereniging van ziekenhuizen (NVZ)
13. Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra (NFU)
14. Vereniging Spierziekten Nederland (VSN)
15. Forum Biotechnologie & Genetica (FBG)
16. Nefarma (Vereniging innovatieve geneesmiddelen Nederland)
17. Bogin (Bond van de generieke geneesmiddelenindustrie Nederland)
18. Nederlandse Zorgautoriteit (NZa).

Alle reacties vindt u als bijlage bij dit rapport (bijlage 4).

### **6.a. Samenvatting kernpunten reacties**

#### ***Registratie en informatie off-label gebruik belangrijk***

Bijna alle geraadpleegde organisaties erkennen dat off-label gebruik van geneesmiddelen veelvuldig voorkomt. Men vindt het belangrijk om meer inzicht te krijgen in de omvang en de aard van off-label gebruik in Nederland. Alleen op basis van gedocumenteerde resultaten met off-label toepassingen is het mogelijk om onderbouwde uitspraken te doen. Niet alleen het CVZ, maar ook de registratie-autoriteiten (CBG en EMA), de IGZ, alsmede beroepsgroepen en fabrikanten zijn verantwoordelijk voor het vastleggen en beschikbaar stellen van gegevens over off-label gebruik. Hieronder valt ook

informatie over bijwerkingen en negatieve opinies van registratie-autoriteiten met betrekking tot een nieuwe registratie-aanvraag. De suggestie wordt gedaan om een centraal toegankelijke databank op te zetten voor het verzamelen van informatie over off-label gebruik, waarbij internationale samenwerking een meerwaarde kan hebben.

***Beschrijving off-label gebruik in richtlijnen***

Meerdere organisaties stellen expliciet dat off-label gebruik noodzakelijk is voor goede patiëntenzorg mits er verantwoord medisch handelen plaatsvindt. Het beschikbaar zijn van een richtlijn die het off-label gebruik beschrijft (conform de voorwaarde in artikel 68 van de Geneesmiddelenwet) beschouwt men als zeer belangrijk en wordt zelfs genoemd als *conditio sine qua non* voor verantwoord off-label gebruik en voor eventuele voorwaardelijke financiering ervan. Het CVZ plaatst hierbij de kanttekening dat niet alle richtlijnen aan dezelfde kwaliteitseisen voldoen omdat er geen onafhankelijke toetsingsinstantie is voor richtlijnen. Opname in een richtlijn is daarom zeker wenselijk maar biedt geen garantie voor voldoende onderbouwing van het off-label gebruik.

***Verantwoording keuze geneesmiddelen bij onderzoek off-label gebruik***

Voor een aantal van de geraadpleegde organisaties was niet duidelijk of de aanleiding voor dit rapport off-label gebruik van geneesmiddelen in algemene zin is of off-label gebruik bij bepaalde soorten geneesmiddelen of aandoeningen. Mede reden voor deze onduidelijkheid is het feit dat dit rapport ook aspecten van off-label gebruik in algemene zin behandelt (hoofdstuk 2). Uit hun reacties werd duidelijk dat een nadere afbakening en verantwoording van de gekozen groep geneesmiddelen nodig is.

***Onderscheid off-label toepassing en niet-geregistreerd geneesmiddel***

Een andere onduidelijkheid in het rapport bleek het onderscheid tussen off-label gebruik en het gebruik van een niet-geregistreerd geneesmiddel. Beide fenomenen komen voor bij de behandeling van zeldzame aandoeningen. In beide gevallen kunnen zich problemen voordoen met de vergoeding of bekostiging op basis van de Zvw. Dit rapport behandelt echter alleen *toepassing buiten de geregistreerde indicatie van een in Nederland reeds geregistreerd geneesmiddel*. Alleen dan is er sprake van off-label gebruik.

***Eenduidige en transparante beoordelingsprocedure wenselijk***

Alle partijen vinden het belangrijk dat er een eenduidige en transparante procedure is voor de beoordeling van de aanspraak op off-label toepassingen. Het beoordelingsproces moet de mogelijkheid bieden tot inspraak door alle belanghebbende partijen, inclusief patiëntenorganisaties. De uitkomst van de beoordeling met betrekking tot de vergoeding van een off-label toepassing dient landelijk bindend te zijn. Nu is het zo dat het CVZ adviseert, maar dat zorgverzekeraars in principe bevoegd zijn om van dit advies af te wijken. Dit kan leiden tot postcodegeneeskunde.

***Criteria voor voorwaardelijke***

Uit veel reacties blijkt dat belanghebbende organisaties voorwaardelijke financiering een geschikt instrument vinden

***financiering***

om bepaalde off-label toepassingen van geneesmiddelen te onderzoeken in het kader van opname in het verzekerde pakket. Dit instrument moet inzetbaar zijn bij alle soorten geneesmiddelen, niet alleen (bio)technologische. Wel benadrukken partijen dat het moet gaan om voorwaardelijke financiering en niet om voorwaardelijke toelating tot het pakket. Bovendien moet voorwaardelijke financiering strategisch ingezet worden, namelijk daar waar de baten opwegen tegen de kosten. De meeste partijen zijn daarom van mening dat er eenduidige criteria moeten komen voor het inzetten van voorwaardelijke financiering bij off-label indicaties. Hierbij dienen de volgende aspecten mee te wegen: aard en ernst van de aandoening, aantal patiënten, kwaliteit van reeds aanwezige onderbouwing, snelheid van ontwikkelingen in vakgebied, economisch belang van fabrikant om onderzoek (ten behoeve van de uitbreiding van de registratie) te verrichten.

***Off-label gebruik en innovatie***

De NZa en Zorgverzekeraars Nederland hebben bedenkingen bij de zienswijze om off-label gebruik als innovatieve toepassing te beschouwen. Zij zijn daarom geen voorstander van het inzetten van het instrument van voorwaardelijke vergoeding. Vergoeding van off-label toegepaste geneesmiddelen is makkelijker te bewerkstelligen dan de uitbreiding van de registratie van een geneesmiddel. Het (voorwaardelijk) vergoeden van niet-geregistreerde toepassingen van geregistreerde geneesmiddelen leidt daarmee volgens hen tot ontmoediging van farmaceutische bedrijven om zelf nieuw onderzoek op te zetten en te financieren.

***Verlaging vergoedingsprijs bij uitbreiding van indicaties***

De hoge kosten waarmee de toepassing van de meeste van de in dit rapport besproken geneesmiddelen gepaard gaat brengt ZN, de NFK-NPCF-CG-Raad en de NZa ertoe om de prijsstelling ter discussie te stellen. Ze vragen zich af of de hoge prijzen gerechtvaardigd zijn en suggereren om bij financiering van off-label toepassingen lagere prijzen te vergoeden. Het argument hierbij is dat bij off-label gebruik de ontwikkelkosten voor de fabrikant lager liggen. De NFK is voorstander van meer invloed van de overheid bij prijsbepalingen van dure geneesmiddelen. Volgens ZN hebben de hoge prijzen van innovatieve (bio)technologische geneesmiddelen veel te maken met de 'willingness to pay' en minder met de hoge productiekosten. Het bewijs hiervoor leveren de biosimilars die tegen zeer aanzienlijk lagere prijzen aangeboden worden (tot 85% lager dan de prijs van het originele product).

***Prijsafspraken bij off-label gebruik geneesmiddelen***

Bij off-label gebruik van geneesmiddelen en onderhandeling over vergoedingsprijzen kan het CVZ zich vinden in het pleidooi om vanuit de overheid het maken van prijsafspraken te stimuleren of hier zelfs een wettelijk kader voor te maken. Prijsonderhandeling over geneesmiddelen behoort echter niet tot het takenpakket van het CVZ. Het CVZ kan wel een bijdrage

leveren in de vorm van getalsmatige onderbouwing voor acceptabele vergoedingsprijzen bij uitbreiding van indicaties.

### **6.b. Specifieke reacties**

#### **NVZ**

De NVZ is verheugd met het advies om off-label gebruik inzichtelijker te krijgen en toetsbaar te maken.

Zij is van mening dat het instrument voorwaardelijke financiering selectief ingezet moet worden. In veel gevallen is voorwaardelijke financiering niet nodig, maar moet off-label gebruik op grond van andere criteria onder de aanspraak vallen. Hierbij spelen goede richtlijnen volgens de NVZ een belangrijke rol. Ziekenhuizen zijn bereid om de toepassing van richtlijnen (ook die waarin off-label gebruik beschreven staat) in samenwerking met medisch specialisten te laten toetsen.

#### **NVR**

In de reumatologie komt volgens de NVR veel off-label gebruik voor, o.a. doordat men met doseringen werkt die de SmPC niet vermeldt. Ook zijn er diverse reumatologische zeldzame aandoeningen waar biologicals (b.v. TNF- $\alpha$  blokkers) off-label toegepast worden. Er zijn tot nu toe geen RCT's beschikbaar, zodat registratie niet mogelijk is. Volgens de NVR is een arts verplicht een effectief geneesmiddel toe te passen, desnoods buiten de geregistreerde indicatie. Het CVZ merkt hierbij op dat de behandelend arts echter ook de plicht heeft om zich te vergewissen dat de wetenschappelijke onderbouwing voor die toepassing voldoende is.

#### **NFK-NPCF-CG-raad**

De patiëntenorganisaties zijn van mening dat off-label gebruik, mits wordt voldaan aan de voorwaarden zoals beschreven in artikel 2.1 Bzv (paragraaf 3.c van dit rapport), valt onder de te verzekeren prestaties van de Zvw. Ze missen echter een specifieke uitwerking van beoordelingscriteria en geschikte procedures om dit te beoordelen, terwijl er vanuit patiëntenorganisaties grote behoefte bestaat aan praktisch toepasbare instrumenten waarmee operationalisatie kan plaatsvinden.

#### **ZN**

Zorgverzekeraars Nederland heeft in het algemeen weinig vertrouwen in een systeem van voorwaardelijke toelating. De aanvullende financiering op basis van voorlopige opname op de NZa beleidsregels voor dure (wees)geneesmiddelen heeft dit bewezen. Tot nu toe heeft dit beleid geen bruikbare onderzoeksresultaten opgeleverd, terwijl de financiering vooralsnog blijft bestaan.

Voorwaardelijke financiering bij off-label indicaties zal volgens ZN leiden tot indicatie inflatie. Vergoeding aanbieden bij aandoeningen die minder vaak voorkomen dan bij 1 op 150.000 mensen leidt tot het opknippen van indicaties en het scheppen van gelegenheidsindicaties. Een voorbeeld is het benoemen van de refractaire vorm van een aandoening als zeldzame aandoening, terwijl het gaat om een subpopulatie van patiënten met een niet zeldzame aandoening. Door de refractaire vorm van de ziekte als aparte aandoening te beschouwen is het zeldzaamheids criterium van toepassing.

ZN is er voorstander van om de toepassing van (off-label indicaties van) innovatieve dure geneesmiddelen bij bepaalde ziekten en het uitkomstenonderzoek te concentreren in van tevoren aangewezen (academische) expertisecentra.

***Stuurgroep  
Weesgenees-  
middelen***

De stuurgroep Weesgeneesmiddelen wijst op vergelijkbaar beleid in Frankrijk met betrekking tot vergoeding van niet geregistreerde geneesmiddelen, de zogenaamde ATU maatregel. Dit is een tijdelijke financiering voor off-label gebruikte geneesmiddelen (bij zeldzame aandoeningen) die landelijk van toepassing is. Dit laatste is belangrijk omdat de kans op postcodegeneeskunde anders aanwezig is. Data-registratie en richtlijnontwikkeling zijn hierbij een voorwaarde.

***KNMP***

De KNMP is voorstander van het centraal en algemeen toegankelijk maken van informatie over onderbouwing van off-label toepassing van geneesmiddelen. Ook informatie over afwijzing van aangevraagde indicatie-uitbreidingen valt hieronder.

***FBG***

Het Forum Biotechnologie & Genetica is van mening dat de omvang van de claim bij marktoelating van innovatieve geneesmiddelen een financiële achtergrond heeft en minder een strategische. Veel biotechnologische bedrijven kunnen een meervoudige registratie bij marktintroductie niet betalen. Daarom zien we na verloop van tijd een stapsgewijze uitbreiding van geregistreerde indicaties. Het systeem van voorwaardelijke vergoeding ziet FBG als een mogelijke oplossing, maar een concrete invulling ervan ontbreekt nog.

***NZa***

In zijn reactie op het concept-rapport stelt de NZa dat de focus van het rapport niet duidelijk is: wat is de relatie tussen off-label gebruik en (bio)technologische geneesmiddelen? De Inleiding van het rapport geeft achtergrondinformatie over de aanleiding en de totstandkoming van dit rapport.

***KNMG***

De KNMG is van mening dat het opzetten van databases voor de centrale verzameling van gegevens over off-label gebruik de verantwoordelijkheid van de wetenschappelijke beroepsverenigingen overstijgt.

***NVK***

De Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde merkt in haar reactie op dat het ter discussie stellen van de vergoeding van off-label gebruik van geneesmiddelen een bedreiging vormt voor de kindergeneeskunde. Het doel van het rapport is niet zozeer het ter discussie stellen van de vergoeding, maar op welke manier om te gaan met off-label toepassing van innovatieve, (bio)technologische geneesmiddelen in het kader van een verantwoord, duurzaam pakket.

***Nefarma***

Nefarma noemt art. 68 van de Geneesmiddelenwet als leidraad voor beoordeling van verantwoord off-label gebruik. De circulaire van het CBG en de IGZ over verantwoord off-label is toegevoegd aan paragraaf 2.d van het rapport. Tijdelijke

financiering van off-label gebruik is volgens Nefarma een geschikt instrument, mits gekoppeld aan een systeem voor verzameling van behandelgegevens. De data zijn echter van beperkte importantie want het gaat om signalerende en beschrijvende informatie met als doel verbetering van de behandeling. Verder adviseert Nefarma om gebruik te maken van internationale ervaring bij de farmaceutische industrie met systemen voor registratie van gegevens.

***BOGIN***

De BOGIN is voorstander van een pragmatische aanpak bij off-label behandeling van zeldzame aandoeningen. Wanneer behandeling noodzakelijk is en registratieonderzoek onmogelijk dan is een systematische verzameling van behandelresultaten belangrijk. Behalve de overheid dient ook de farmaceutische industrie dit te ondersteunen.

***OMS***

De Orde van Medisch Specialisten is het eens met de suggestie om een beleidsregel dure geneesmiddelen aan te vullen met een beleidsregel geneesmiddelen bij niet-geregistreerde indicaties. De OMS gaat ervan uit dat hierbij ook weesgeneesmiddelen geïncorporeerd zijn.

***VSN***

De Vereniging Spierziekten Nederland vindt het belangrijk om nieuwe onderzoeksmethoden voor toepassing van geneesmiddelen bij zeldzame aandoeningen te ontwikkelen en te implementeren. De VSN gaat met subsidie van ZonMw een pilotonderzoek uitvoeren naar het gebruik van een ondersteunende dienst/onderzoeksinstrument voor 'n = 1' trials in het kader van voorwaardelijke financiering. De VSN vindt het jammer dat beoordelingen van off-label indicaties door het CVZ in het kader van vrijwillige advisering van zorgverzekeraars en behandelaren niet open staat voor inhoudelijke bezwaren vanuit patiëntenverenigingen.

***NVVH***

De Nederlandse Vereniging voor Haematologie NVVH wil graag nadenken over alternatieve mogelijkheden naast de RCT om bewijslast te verzamelen voor de effectiviteit van een behandeling met een (off-label toegepast) geneesmiddel.

***HOVON***

De HOVON prijst het initiatief maar vindt dat te veel nadruk ligt op reeds in fase 2 onderzochte geneesmiddelen. Het komt binnen de hemato-oncologie steeds vaker voor dat toepassingen van geneesmiddelen niet in Fase I en Fase II studies zijn getest. De HOVON voert daarom population based registries (PHAROS) uit. De stichting pleit ervoor om haar initiatief ook bij dit rapport te betrekken omdat het ook een instrument biedt om voorwaardelijke financiering aan op te hangen en te ontwikkelen.

## 7. Adviescommissie Pakket

De Adviescommissie Pakket (ACP) heeft zijn bijeenkomst van 27 augustus 2010 besteed aan een bespreking van dit rapport. De ACP is verheugd met dit rapport en is van mening, op basis van de gepresenteerde gegevens en knelpunten, dat off-label gebruik van geneesmiddelen in sommige gevallen noodzakelijk is en ook in de toekomst mogelijk moet blijven, zowel intra- als extramuraal. Een belangrijke voorwaarde hierbij is de toepassing van goede protocollen en systematische evaluatie van de behandelresultaten. Het onderwerp off-label gebruik van geneesmiddelen is een thema waaraan het CVZ aandacht moet besteden bij zijn oriëntatie op het thema 'gepast gebruik'. Gezien het feit dat er in de praktijk blijkbaar off-label gebruik van geneesmiddelen plaatsvindt in het kader van het verzekerde pakket, vindt de ACP het belangrijk dat er ook meer gegevens beschikbaar komen. Alleen zo is het mogelijk om off-label gebruik te evalueren en op basis van de resultaten gepast gebruik van geneesmiddelen te bevorderen.

Voorwaardelijke financiering kan een instrument zijn om in te zetten bij vervolgvactiteiten van het CVZ op het gebied van off-label gebruik. Wel is het belangrijk dat fabrikanten van geneesmiddelen voldoende prikkels behouden om zelf onderzoek naar nieuwe toepassingen van geneesmiddelen te doen. Situaties waarbij voorwaardelijke financiering mogelijk toepasbaar is dienen conform van tevoren geformuleerde criteria geselecteerd te worden.

Het feit dat er aanwijzingen zijn voor off-label gebruik bij een categorie geneesmiddelen die een sterke toename in omzet en kosten vertonen ten laste van de Zvw, is een reden om – naast gepast gebruik - aandacht te besteden aan doelmatige inkoop en bekostiging. De financiering en bekostiging van deze geneesmiddelen bij off-label gebruik is daar een onderdeel van. Dit onderwerp ligt in eerste instantie op het terrein van de NZa.

Tot slot wijst de ACP op het belang van initiatieven ter vermeerdering van de kwantiteit en de kwaliteit van het bewijs voor zorgvormen bij zeldzame aandoeningen. Praktisch bruikbare, nieuwe onderzoeksmethoden zijn nodig voor situaties waarbij een klassieke RCT niet haalbaar is zoals bij ernstige, zeldzame ziekten. Bij off-label toepassingen van geneesmiddelen gaat het vaak om dergelijke aandoeningen. Een goed voorbeeld van een geschikte onderzoeksmethode is de n=1 trial methode, waarmee in zeer kleine patiëntenpopulaties onderzoek naar de werkzaamheid van geneesmiddelen gedaan kan worden.

### **7.a. Besluit CVZ**

Mede naar aanleiding van de opmerkingen van de ACP heeft het CVZ geconcludeerd dat off-label gebruik van geneesmiddelen, in het bijzonder bij innovatieve

(bio)technologische geneesmiddelen, nadere aandacht verdient bij de oriëntatie op het thema 'gepast gebruik'.

Daarom zal het CVZ het rapport betrekken bij de gesprekken met belanghebbende partijen over gepast gebruik. Bij off-label gebruik van geneesmiddelen zijn op meerdere niveaus van het verzekerde pakket aandachtspunten te onderscheiden die alle een rol spelen bij 'gepast gebruik'.

Op de eerste plaats op het niveau van de te verzekeren zorg. Met betrekking tot dit aspect is er behoefte aan een nadere uitwerking van het beoordelingskader toegepast door het CVZ bij de beoordeling en de weging van het beschikbare bewijs van zorgvormen voor zeldzame, ernstige aandoeningen. Deze situatie is bij off-label gebruik van een innovatief (bio)technologisch geneesmiddel vaak aan de orde.

Op de tweede plaats op het niveau van geleverde zorg. Er zijn meer concrete gegevens nodig over feitelijke off-label toepassing van geneesmiddelen in de praktijk en over het beschikbare bewijs ervoor. De veronderstelling is dat off-label gebruik vaak plaatsvindt zonder dat het CVZ een duiding of beoordeling van de zorg heeft uitgevoerd.

Op de derde plaats op het niveau van het systeem van de verzekering en de bekostiging. Zijn er instrumenten ter aanvulling van de verzekering nodig voor de financiering van off-label toepassingen van geneesmiddelen die geen te verzekeren zorg zijn? Welke criteria voor selectie van de geneesmiddelen en aandoeningen zijn nodig en welke voorwaarden voor financiering moeten hierbij gelden?

## 8. Conclusies en aanbevelingen

De conclusies en de aanbevelingen met betrekking tot off-label gebruik van geneesmiddelen zijn hieronder per categorie geclusterd. Het CVZ zal off-label gebruik van geneesmiddelen als onderwerp meenemen bij de oriënterende gesprekken met belanghebbende partijen over samenwerking bij de bevordering van gepast gebruik van het verzekerde pakket.

### ***Korte ontwikkelcyclus***

#### ***Verzamelen en delen van kennis belangrijk***

Veel van de adviesaanvragen die het CVZ ontvangt over off-label hebben betrekking op (bio)technologische, oncolytische en immunomodulerende geneesmiddelen behorend tot de ATC-klassen L01, L03 en L04 (zie bijlage 2 rapport). Bij de meeste (bio)technologische geneesmiddelen vindt intensief onderzoek plaats naar nieuwe toepassingen, vaak met succes. De ontwikkelcyclus van deze nieuwe generatie geneesmiddelen is korter dan bij klassieke geneesmiddelen (35). Naast de eerste geregistreerde indicatie bij marktintroductie vindt er daardoor binnen relatief kort tijdsbestek uitbreiding met één of meer nieuwe indicaties plaats. Vanwege een kortere ontwikkelcyclus bij deze geneesmiddelen is er eerder sprake van off-label toepassing.

### ***Verzamelen en delen van informatie over off-label gebruik***

Off-label gebruik van geneesmiddelen in het kader van de Zvw vindt plaats, maar aard en omvang van het feitelijke off-label gebruik zijn onbekend. Het is belangrijk om initiatieven van alle betrokken partijen te bundelen om te komen tot het ontwikkelen van een centraal gegevensbestand voor off-label behandelingen. Vanuit het perspectief van het verzekerde pakket is registratie belangrijk voor het verzamelen van aanvullende gegevens die onderbouwde uitspraken over (het ontbreken van) de effectiviteit mogelijk maken. Anderzijds blijken behandelaren zich er niet altijd van bewust te zijn dat ze een geneesmiddel off-label toepassen, zeker als een geneesmiddel al lange tijd beschikbaar is. Het aanbieden van direct toegankelijke, actuele en objectieve informatie over off-label gebruik van een geneesmiddel en de onderbouwing ervan, zou deze situatie kunnen veranderen. Het Farmacotherapeutisch Kompas ([www.fk.cvz.nl](http://www.fk.cvz.nl)) biedt hier reeds informatie over aan, maar deze is niet volledig en actueel.

### ***Beschrijving in protocollen en richtlijnen noodzakelijk***

Off-label toepassing van een geneesmiddel door een behandelaar behoort in een richtlijn of protocol van zijn beroepsgroep te zijn beschreven (artikel 68 Geneesmiddelenwet). Is het off-label gebruik (nog) niet beschreven dan is overleg nodig tussen arts en apotheker. Het doel van deze bepaling is dat de voorschrijver zich vergewist van een wetenschappelijke onderbouwing van zijn handelen en dat er zodoende uitsluitend verantwoord off-label gebruik plaatsvindt. Het CVZ overweegt om de aanwezigheid van een onderbouwde richtlijn of protocol ook op te nemen in de voorwaarden voor aanspraak op een off-label toepassing van een geneesmiddel in het kader van het verzekerde pakket.

<b><i>Gevolgen voor budgetimpact bij off-label gebruik</i></b>	<p><b><i>Beoordelingscriteria geneesmiddelen</i></b></p> <p>Veel nieuwe (bio)technologische geneesmiddelen brengen in absolute zin hoge kosten met zich mee. Een verbreding van de inzet door off-label gebruik heeft daardoor gevolgen voor het macrobudget van het verzekerde pakket. Er kunnen zowel kostenverhogingen dan wel kostenverschuivingen aan de orde zijn. Bij pakketadvisering speelt naast de (kosten)-effectiviteit van een geneesmiddel ook de (potentiële) budgetimpact van een rol. Een bredere inzet van een duur geneesmiddel, zeker als dat gebaseerd is op de toepassing bij niet-geregistreerde indicaties waarvoor minder bewijs is, zou consequenties moeten hebben voor de hoogte van de prijs. Het CVZ beveelt het ministerie van VWS aan om de mogelijkheden van prijsafspraken te onderzoeken bij de marktintroductie van dure geneesmiddelen.</p>
<b><i>Beoordelingskader bij ernstige, zeldzame aandoeningen</i></b>	<p>Off-label toepassingen van nieuwe (bio)technologische geneesmiddelen zien we vaak bij zeldzame aandoeningen waarvoor geen effectieve standaardbehandeling beschikbaar is (zie bijlage 1 en 2 van dit rapport). Bij beoordeling van deze off-label toepassingen in het kader van het te verzekeren pakket kan een dilemma ontstaan bij de weging van de pakketcriteria noodzakelijkheid en effectiviteit. Het CVZ zal de toepassing van zijn beoordelingskader verder uitwerken voor zeldzame (off-label) indicaties met een hoge ziektelast waar slechts weinig of geen RCT's beschikbaar zijn, maar de maatschappelijke kosten van de aandoening hoog zijn. Een gewogen waardering van het aanwezige bewijs moet de huidige niveaus van bewijskracht vervangen. Ook is er behoefte aan een nadere uitwerking van andere kenmerken die belangrijk zijn bij de weging van de bewijskracht.</p>
<b><i>Nieuwe onderzoeksmethoden nodig</i></b>	<p><b><i>Ontwikkeling nieuwe methoden van onderzoek</i></b></p> <p>Het aantal (bio)technologische geneesmiddelen groeit sterk, evenals hun geregistreerde indicaties. Het is wenselijk om meer inzicht te hebben in de aard en de omvang van off-label gebruik bij deze geneesmiddelen omdat ze een groeiend aandeel van het farmaciebudget vormen. Gerichte stimulering van onafhankelijk, praktijkgericht geneesmiddelenonderzoek kan de noodzakelijke wetenschappelijke onderbouwing opleveren voor effectief, veilig en doelmatig gebruik voor niet-geregistreerde indicaties. Private financiering vanuit farmaceutische bedrijven is hier meestal niet op gericht, omdat er toch al off-label toepassing plaatsvindt of omdat de registratie economisch niet interessant is. Het gaat in zulke gevallen veelal om kleine aantallen patiënten, zoals toepassing bij kinderen of bij zeldzame aandoeningen (36, 37).</p>
<b><i>Uitspraken op basis van werkingsmechanisme of model?</i></b>	<p>De aard van deze aandoeningen brengt methodologische beperkingen, maar ook nieuwe mogelijkheden met zich mee om voldoende en goede onderbouwing van het effect te kunnen verzamelen. Het CVZ zal nader onderzoek doen naar aandoeningen, behandelingen en omstandigheden waarbij andere onderzoeksmethoden dan de RCT acceptabel zijn om te komen tot een positieve pakketbeslissing. Voor de nieuwe</p>

generatie (bio)technologische geneesmiddelen en hun toepassingen blijken naast de geaccepteerde vormen van wetenschappelijk onderzoek ook vergelijkbare werkingsmechanismen (of modellen) een voorspellende waarde te kunnen hebben. Dit in tegenstelling tot de klassieke geneesmiddelen waar de RCT's de gouden standaard blijven.

#### ***Instrument voorwaardelijke financiering***

#### ***Aanspraak off-label toepassing onder voorwaarden van nader onderzoek***

Bij beoordeling van geneesmiddelen voor off-label indicaties in het kader van het verzekerde pakket wil het CVZ in voorkomende gevallen een advies kunnen geven over financiering 'onder voorwaarden'. De voorwaarde bestaat er uit dat aanvullende wetenschappelijke gegevens beschikbaar komen. Een structuur voor voorlopige financiering, met als voorwaarde het genereren van voldoende bewijs, kan hierbij als instrument dienen. Wanneer de inzet van dit instrument geschikt is hangt af van het geneesmiddel en de indicatie. Het blijft overigens belangrijk dat bedrijven voldoende prikkels behouden om zelf onderzoek naar nieuwe toepassingen te blijven doen. Deze aanbeveling is in de geest van het advies 'Voorwaardelijke financiering in het kader van een verantwoord pakket' (23). Een dergelijke benadering heeft het CVZ voorgesteld bij een andere innovatieve zorgvorm, protontherapie (38). Deze handelwijze maakt het mogelijk om kostbare, maar mogelijk effectieve en doelmatige therapieën, begeleid in de basisverzekering te laten instromen (39, 40). Tevens kan het CVZ hiermee ook onderbouwde adviezen opstellen die kunnen leiden tot uitstroom.

#### ***Mogelijk financieringsinstrument***

Hierbij zou een concreet financieringsinstrument een beleidsregel 'dure geneesmiddelen bij niet-geregistreerde indicaties' kunnen zijn. Deze kan een beleidsmatig kader voor voorwaardelijke financiering bieden ten behoeve van geneesmiddelinnovatie op terreinen waar geen initiatief van fabrikanten valt te verwachten. De beleidsregel 'dure geneesmiddelen' is hiervoor niet geschikt omdat de kostendrempel niet aansluit bij de aard van de toepassing (behandeling van zeldzame aandoeningen geconcentreerd in enkele centra die hoge kosten hebben). Omdat lang niet alle off-label toepassingen in aanmerking komen voor voorwaardelijke financiering zijn er eerst duidelijke criteria nodig voor opname in een dergelijke beleidsregel.

#### ***Concentratie van off-label behandeling***

Door voorwaardelijke financiering voor bepaalde off-label behandelingen is concentratie van de behandelingen in enkele expertisecentra mogelijk, naar analogie van de beleidsregel weesgeneesmiddelen. Door concentratie van de behandeling, registratie en evaluatie kan de opbouw van kennis en ervaring meer gericht en efficiënter plaatsvinden.

#### ***Resultaten herbeoordelingen in kader van beleidsregels afwachten***

Het CVZ adviseert om de eerste resultaten af te wachten van de herbeoordelingen van geneesmiddelen die tijdelijk zijn opgenomen in de beleidsregels dure en weesgeneesmiddelen, alvorens over te gaan tot uitbreiding van voorwaardelijke financiering voor off-label indicaties.

## 9. Referenties

1. Caspers PWJ, Gijsen R, Blokstra A. Off-label gebruik van geneesmiddelen. Transparantie gewenst Bilthoven: RIVM, 2007. Rapportnr. 370050001/2007.
2. Lisman JA, Schoonderbeek JRA, Klink G. Off-label gebruik van geneesmiddelen: voorwaarden en aansprakelijkheid. Tijdschrift voor Gezondheidsrecht 2008; 4: 244 - 56.
3. Gebhardt D. Melding off-label vereist. Pharm Weekbl 2007; 35: 21-2.
4. Volkers AC, Heerdink ER, Dijk L van. Antidepressant use and off-label prescribing in children and adolescents in Dutch general practice (2001-2005). Pharmacoepidemiol Drug Saf 2007; 16: 1054 - 62.
5. Zuidgeest MGP, Dijk L van, Smit H, et al. Prescription of respiratory medication without an asthma diagnosis in children: a population based study. BMC Health Serv Res 2008; 8: 16.
6. Croonen H. Keerzijden van knappe middelen. Medisch Contact 2008; 63: 1292 - 5.
7. College voor Zorgverzekeringen. Vergoeding extramurale geneesmiddelen buiten geregistreerde indicaties. Diemen, 2006.
8. Hekster YA, Lisman JA, Heijmenberg GM, et al. Het voorschrijven en afleveren van geneesmiddelen buiten de geregistreerde indicatie. Gebu 2000; 34: 139 -47.
9. Jochemsen H, Gijsen R, Caspers P. Off-label voorschrijven: medisch handelen en motieven van huisartsen. Huisarts Wet 2007; 50: 193-7.
10. Jong GW 't, Eland IA, Sturkenboom CJM, et al. Unlicensed and off label prescription of drugs to children: population based cohort study. BMJ; 2002; 324: 131-4.
11. Nederlands huisartsen genootschap. NHG standpunt Off-label voorschrijven van geneesmiddelen. Geactualiseerde versie. Utrecht, 2007.
12. Lisman J. Voorbij goed en kwaad. Off-label mag, maar niet zomaar. Pharm Weekbl 2004; 139: 895-9.
13. Loo M van het, Beusekom I van, Geesink I, et al. Farmacotherapie bij kinderen: van kunst tot wetenschap. Santa Monica: RAND, 2002.
14. Adis R&D Insight databank
15. [www.cbg-meb.nl](http://www.cbg-meb.nl)
16. [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)
17. College voor Zorgverzekeringen. Uitvoeringstoets afbakening intra- en extramurale farmaceutische zorg. Diemen, 2008. Publicatienr. 259.
18. College voor Zorgverzekeringen. Procedure beoordeling extramurale geneesmiddelen. Diemen, 2007.
19. College voor Zorgverzekeringen. Beoordeling geneesmiddelen voor niet-geregistreerde indicaties, niet-geregistreerde geneesmiddelen en apotheekbereiding. Diemen, 2007.
20. College voor Zorgverzekeringen. Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk. Diemen, 2007. Rapportnr. 254.
21. College voor Zorgverzekeringen. Procedure beoordeling intramurale geneesmiddelen. Diemen, 2006.
22. College voor Zorgverzekeringen. Leidraad voor uitkomstenonderzoek. Diemen, 2008. Rapportnr. 270.
23. College voor Zorgverzekeringen. Voorwaardelijke financiering in het kader van een verantwoord pakket. Diemen, 2009.
24. College voor zorgverzekeringen. Systematic review of the evidence for current and future use of immunomodulatory therapies. Onderzoeksproject uitgevoerd door Quintiles Consulting. Hoofddorp, 2008. Beschikbaar via [www.cvz.nl](http://www.cvz.nl)
25. Tabulated summary of efficacy for the 14 immunomodulators of interest in on-label and off-label indications. Annex E bii ref. 24. Opvraagbaar bij CVZ.

26. Overview trials immunomodulators 17 September 2008. Annex G bij ref. 24. Opvraagbaar bij CVZ.
27. Main mechanism of action and highest development phase of new immunomodulators. Annex D bij ref. 24. Opvraagbaar bij CVZ.
28. CVZ GIPdatabank. <http://www.gipdatabank.nl>
29. Stichting Farmaceutische Kengetallen. Data en feiten 2009. Den Haag. Geraadpleegd in febr. 2010 via <http://www.sfk.nl/publicaties/2009denf.pdf>
30. European Generic Medicines Association. EGA Handbook on biosimilar medicines. Brussel, 2009.
31. Nza. Beleidsregel dure geneesmiddelen en beleidsregel weesgeneesmiddelen in academische ziekenhuizen. Utrecht, 2010.
32. SFK. Monitor dure geneesmiddelen 2007. Den Haag, 2007.
33. Stichting Kinderoncologie Nederland. Jaarverslag 2008. Geraadpleegd in febr. 2010 via [http://www.skion.nl/bestanden/skion\\_jaarverslag\\_2008\\_wedding-lowres.pdf](http://www.skion.nl/bestanden/skion_jaarverslag_2008_wedding-lowres.pdf)
34. Stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (HOVON). Studies en protocollen geraadpleegd in febr. 2010 via <http://www.hovon.nl/studies/studies-per-ziektebeeld/all.html>
35. Eichler HG, Pignatti F, Flamion B, et al. Balancing early market access to new drugs with the need for benefit/risk data: a mounting dilemma. *Nat Rev Drug Discov* 2008; 7: 818-26.
36. ZonMw. Signalement Goed Gebruik Geneesmiddelen. Den Haag, 2009.
37. ZonMw. Verdieping Goed Gebruik Geneesmiddelen. Den Haag, 2010.
38. College voor Zorgverzekeringen. Protontherapie. Diemen, 2009.
39. NHS/NICE. Announcement Innovation Pass pilot. London, 2009. Geraadpleegd in febr. 2010 via [http://www.dh.gov.uk/en/News/Recentstories/DH\\_109259](http://www.dh.gov.uk/en/News/Recentstories/DH_109259)
40. Gemeinsamer Bundesausschuss. Arzneimittel-Richtlinie (Kostenübernahme von Arzneimitteln in klinischer Studie). Berlin, 2009. Geraadpleegd in febr. 2010 via <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/838/#838/>

### **College voor zorgverzekeringen**

*Plv. Voorzitter Raad van Bestuur*

dr. A. Boer

## Systematische review off-label gebruik (bio)technologische geneesmiddelen

### *Opzet systematische review*

De systematische review die het CVZ heeft laten uitvoeren betreft veertien (bio)technologische geneesmiddelen uit de klasse van immunomodulantia (ATC hoofdgroep L). De geregistreerde indicaties zijn diverse soorten kanker, reumatische en dermatologische aandoeningen, infectieziekten en de ziekte van Crohn. Het zijn de volgende geneesmiddelen:

<u>monoklonale antilichamen</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• rituximab</li> <li>• trastuzumab</li> <li>• alemtuzumab</li> <li>• cetuximab</li> <li>• bevacizumab</li> <li>• natalizumab</li> </ul>
<u>tyrosinekinaseremmers</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• imatinib</li> <li>• sunitinib</li> </ul>
<u>interferonen</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IFN-<math>\gamma</math></li> <li>• IFN-<math>\alpha</math></li> </ul>
<u>TNF-<math>\alpha</math> blokkers</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• etanercept</li> <li>• infliximab</li> <li>• adalimumab</li> </ul>
<u>remmer T-cel costimulatie</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• abatacept</li> </ul>

### *Resultaten systematische review*

#### **Gebieden met onderzoek naar off-label toepassing**

De meest voorkomende nieuwe onderzochte therapeutische gebieden zijn (afkortingen zie voorin): borstkanker, prostaatkanker, nierkanker, NSCLC, colorectaal kanker, ovariumkanker, leverkanker, non-Hodgkin's lymfoom, CLL, multipel myeloom, AML, reumatoïde artritis, psoriasis, SLE, osteoartritis, JIA, HIV infecties, hepatitis B, influenza virus en hepatitis C. Daarnaast zijn er talloze onderzoeken naar de toepassing bij meer zeldzame auto-immuunziekten.

#### **Oncolytica toepasbaar bij verschillende tumoren**

De onderzochte oncolytica (rituximab, trastuzumab, alemtuzumab, cetuximab, bevacizumab, imatinib en sunitinib) hebben een werkingsmechanisme dat in theorie toepasbaar is bij tumoren die, ondanks verschillende locatie, dezelfde celtypering hebben. Daarom passen artsen de geneesmiddelen die goedgekeurd zijn voor een bepaald type kanker ook toe bij andere, vergelijkbare maligniteiten. Uit de systematische review blijkt dat er veel publicaties zijn, overigens van divers kwaliteitsniveau, over off-label gebruik van eenzelfde geneesmiddel bij diverse soorten kanker. Theoretische werkzaamheid op grond van een bepaald

werkingsmechanisme betekent echter niet altijd dat een geneesmiddel ook een klinisch effect heeft op een tumor.

***TNF-  
alfablokkerende  
geneesmiddelen bij  
auto-  
immuunziekten***

Voor de drie TNF- $\alpha$  blokkerende geneesmiddelen infliximab, etanercept en adalimumab, geregistreerd voor een aantal immuungerelateerde ziekten, zien we zowel bij reumatische als bij dermatologische aandoeningen off-label gebruik. Hoewel etanercept, infliximab en adalimumab hetzelfde aangrijpingspunt hebben, namelijk competitieve remming van TNF- $\alpha$ , zijn hun geregistreerde indicaties verschillend. Dit is een voorbeeld van het fenomeen dat een vergelijkbaar werkingsmechanisme tot nu toe niet dezelfde klinische effectiviteit heeft opgeleverd.

***Economische  
motieven voor off-  
label gebruik***

Economische motieven kunnen een rol spelen bij off-label toepassing. Het off-label gebruik van bevacizumab voor de behandeling van neovasculaire AMD is populair omdat het goedkoper is dan het geregistreerde ranibizumab, hoewel grote vergelijkende studies tussen beide middelen ontbreken. De fabrikant van bevacizumab heeft echter geen economisch belang bij registratie(onderzoek), hoewel het aangrijpingspunt van beide middelen hetzelfde is (VEGF-A).

***Gebruik bij  
transplantatie-  
procedures***

In de onderzochte literatuur blijkt bij de onderzochte immunomodulantia regelmatig off-label gebruik voor te komen bij transplantatieprocedures en behandeling van GVHD. De onderzochte middelen zijn momenteel niet geregistreerd voor deze indicaties.

***Weinig bewijs van  
voldoende kwaliteit***

Het aantal RCT's dat wordt verricht en gepubliceerd in 'peer-reviewed' artikelen is erg laag en ontbreekt zelfs voor veel van deze indicaties. Hoewel klein niet-gerandomiseerd klinisch onderzoek en casussen vaak positieve uitkomsten vertonen bij off-label toepassing van deze geneesmiddelen in de verschillende therapeutische gebieden, is voorzichtigheid geboden bij de interpretatie van de resultaten. Het is niet terecht om veelbelovende resultaten bij één indicatie te extrapoleren naar de toepassing bij andere indicaties; zelfs niet als er sprake is van een vergelijkbare pathologie.

Bron: Systematic review of the evidence for current and future use of immunomodulatory therapies (ref 24) plus bijlagen:

- Annex A Summary scientific evidence
- Annex B Tabulated evidence summary
- Annex C Trials development stages indications
- Annex D Mechanism action Development stage new immunomodulators
- Annex E: Tabulated summary of efficacy in on-label and off-label indications
- Annex F Data abstraction forms
- Annex G Overview of trials immunomodulators
- Annex H Indications new immunomodulators
- Annex I Information Adis Database

## Kostenontwikkeling bij biotechnologische geneesmiddelen ten laste van Zvw

### ***Groei extramurale farmaceutische zorg***

#### ***Stijging door meer (bio)technologische geneesmiddelen***

Uit de GIP-databank (ref 28) blijkt dat in 2008 de totale groei in extramurale uitgaven voor geneesmiddelen 1,9% was ten opzichte van 2007. De uitgaven voor geneesmiddelen die meer dan € 500 per voorschrift kosten, zijn veel sterker gestegen. In 2008 nam de omzet van deze dure geneesmiddelen met 22,8% toe (=€ 158 miljoen) ten opzichte van 2007 (ref 29). Deze groei is meer dan de totale groei van het extramurale farmaciebudget in 2008 (€ 141 miljoen). Bijna alle geneesmiddelen met kosten boven € 500 per voorschrift zijn (bio)technologische geneesmiddelen.

Noch de GIP-databank, noch andere bronnen over de extramurale verstrekking van geneesmiddelen geven informatie over de indicatie van de verzekerde ten behoeve van wie ze zijn afgeleverd. Informatie over off-label toepassing is daardoor niet beschikbaar.

#### ***Oncolytica en immuno-modulantia verantwoordelijk voor stijging***

Uit de GIP-databank blijkt dat vooral bij geneesmiddelen uit de ATC hoofdgroep L (oncolytica en immunomodulantia) zowel de absolute als de relatieve kosten de laatste jaren zijn gestegen. Bij een nadere analyse van de cijfers blijkt dat:

1. De kosten voor deze geneesmiddelen jaarlijks zijn toegenomen met ca. 23 %;
2. De gemiddelde kosten per gebruiker van deze geneesmiddelen ruim hoger zijn dan het gemiddelde van alle andere groepen geneesmiddelen. In 2008 was dat € 2640 t.o.v. gemiddeld € 239;
3. Er een gestage toename is in het aantal gebruikers, hoewel het absolute aantal gebruikers niet zo groot is. In 2004 waren er 170.000 gebruikers; in 2008 is dit aantal toegenomen tot 249.000.

Vooral de laatste twee factoren zijn verantwoordelijk voor de sterke uitgavengroei van deze geneesmiddelen. De verwachting is dat in de toekomst de uitgaven voor geneesmiddelen hoofdzakelijk groeien door het toenemend gebruik van dure geneesmiddelen.

#### ***TNF- $\alpha$ blokkers***

Deze groei komt vooral in de ATC-groep L04 (immunosuppressiva) tot uiting. De TNF- $\alpha$  blokkers adalimumab, etanercept en infliximab behoren hiertoe. Van alle geneesmiddelgroepen zijn de TNF- $\alpha$  blokkers in 2008 de grootste absolute kostenstijgers. Zo zijn de kosten voor adalimumab in 2008 gestegen met 62% naar 129 miljoen, de uitgaven voor etanercept zijn met 25% gestegen naar 118 miljoen. Adalimumab en etanercept staan nu op plaats één en twee in de top 10 van de sterkste stijgers in kosten en op de derde en vijfde plaats in de top 100 van geneesmiddelluitgaven op basis van de totale kosten (ref 28).

### ***Uitbreiding indicaties***

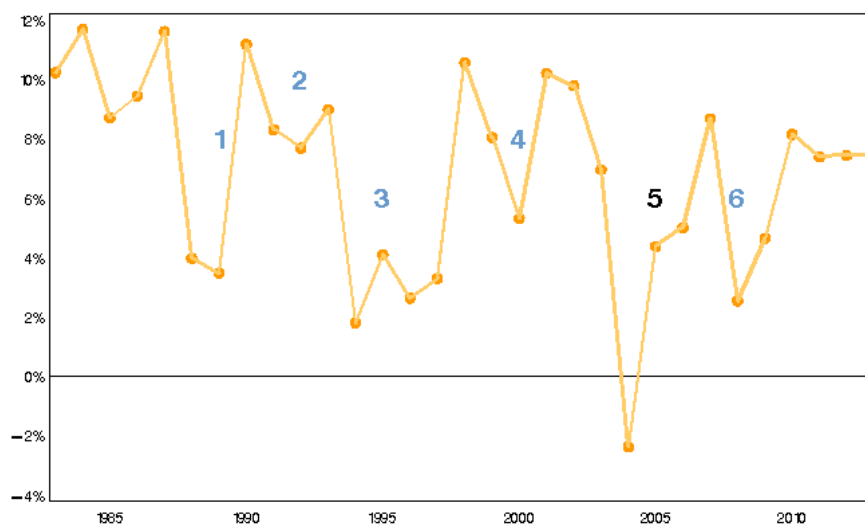
Deze stijging is o.a. te verklaren door de stapsgewijze uitbreiding van de geregistreerde indicaties bij deze geneesmiddelen, waardoor de patiëntendoelgroep zich heeft uitgebreid. Tumor necrose factor alfa (TNF- $\alpha$ ) is één van de cytokines die betrokken is bij systemische ontstekingsreacties en als zodanig een rol speelt bij vele auto-immuunziekten. De momenteel geregistreerde indicaties zijn RA, ziekte van Bechterew, psoriasis, colitis ulcerosa, ziekte van Crohn en polyarticulaire JIA. De verwachting is dat nieuwe zullen volgen, op basis van het aangrijpingspunt van deze geneesmiddelen en lopende onderzoeken (ref 24).

Behalve een toename in het aantal gebruikers, zien we ook dat de hoeveelheid geneesmiddel per gebruiker is toegenomen, uitgedrukt in het aantal DDD's per gebruiker.

### ***Uitbreiding indicaties tyrosinekinase- remmers***

De toename in het gebruik is extreem groot in ATC groep L01(oncolytica), in de subgroep L01X (overige oncolytica). Deze subgroep bevat de tyrosinekinase-remmers (ATC L01XE), waarvan sinds 2004 de eerste vertegenwoordiger is opgenomen in het gvs. Deze geneesmiddelen grijpen aan op het enzym tyrosine-kinase, dat onderdeel is van eiwitten die een rol spelen bij signaaltransductie. Deze geneesmiddelen blijken succesvol inzetbaar bij diverse kankersoorten, want de geregistreerde indicaties breiden bij een aantal middelen stapsgewijs uit. Inmiddels zijn er zes vertegenwoordigers opgenomen in het gvs. Voor twee volgende, lapatinib en gefitinib, is opname aangevraagd. Hun totale omzet is sterk gestegen (van 14 miljoen euro in 2003 naar ruim 67 miljoen in 2008 (ref 28).

## Tabellen

*Jaarlijkse groei farmaceutische zorg 1983 - 2013**Uitgaven farmaceutische zorg per ATC hoofdgroep 2003 - 2008*

## TOTALE KOSTEN (1=1000) 2003-2008 voor ATC-hoofdgroepen

	2003	2004	2005	2006	2007	2008
<b>A Maagdarmkanaal en metabolisme</b>	729.920	635.670	679.000	711.570	751.150	741.170
<b>B Bloed en bloedvormende organen</b>	152.360	170.830	178.070	209.240	236.660	245.980
<b>C Hart vaatstelsel</b>	935.910	917.050	935.550	1.051.500	1.126.700	1.029.800
<b>D Dermatologica</b>	117.770	114.490	109.600	103.580	109.010	111.930
<b>G Urogenitale stelsel en geslachtshormonen</b>	211.330	126.560	130.730	138.030	148.640	199.230
<b>H Systemische hormoonpreparaten excl geslachtshormonen</b>	89.366	96.331	107.620	124.180	138.460	148.440
<b>J Antimicrobiele middelen voor systemisch gebruik</b>	224.210	230.490	242.670	255.330	282.220	306.170
<b>L Oncolytica en immunomodulantia</b>	230.890	289.600	357.780	450.350	533.770	658.340
<b>M Skeletspierstelsel</b>	205.140	211.730	186.250	177.460	184.580	169.470
<b>N Zenuwstelsel</b>	656.180	679.450	702.010	669.820	713.010	705.540
<b>P Antiparasitica insecticiden en insectenwerende middelen</b>	4.033	4.316	3.332	3.495	3.939	4.353
<b>R Ademhalingsstelsel</b>	464.290	475.950	490.800	499.570	538.160	563.520
<b>S Zintuiglijke organen</b>	74.218	75.938	77.069	88.350	93.753	99.599
<b>V Diverse middelen</b>	27.663	36.687	45.210	55.563	69.300	74.037
<b>X Geen ATC-code</b>	231.650	226.500	254.030	112.070	135.100	147.960
<b>Y Niet ingevuld</b>	1.252	962	948	935	757	736
<b>Totaal</b>	<b>4.356.182</b>	<b>4.292.554</b>	<b>4.500.669</b>	<b>4.651.043</b>	<b>5.065.209</b>	<b>5.206.275</b>

## Bijlage 2

### Totale kosten per gebruiker 2003-2008 voor ATC-hoofdgroepen

	2003	2004	2005	2006	2007	2008
A Maagdarmkanaal en metabolisme	243,0	229,6	228,7	219,2	222,7	197,4
B Bloed en bloedvormende organen	91,6	102,4	106,3	117,0	132,1	125,6
C Hart vaatstelsel	337,3	313,3	311,9	308,6	338,6	284,6
D Dermatologica	34,2	36,1	34,9	31,4	32,6	32,5
G Urogenitale stelsel en geslachtshormonen	78,6	89,7	93,1	92,6	101,4	72,8
H Systemische hormoonpreparaten excl geslachtshormonen	104,7	108,3	116,1	126,0	139,7	137,6
J Antimicrobiele middelen voor systemisch gebruik	58,6	61,1	61,5	61,6	68,0	72,1
L Oncolytica en immunomodulantia	1.471,0	1.719,0	1.998,0	2.163,0	2.421,0	2.640,0
M Skeletspierstelsel	59,9	63,7	59,4	56,4	59,6	52,9
N Zenuwstelsel	182,1	202,8	211,9	198,4	212,3	197,5
P Antiparasitica insecticiden en insectenwerende middelen	27,2	26,9	20,6	20,7	22,3	23,3
R Ademhalingsstelsel	151,5	156,9	158,4	150,7	158,9	159,4
S Zintuiglijke organen	41,2	43,2	43,9	42,9	46,9	48,5
V Diverse middelen	758,1	911,7	1.048,0	1.036,0	1.223,0	1.315,0
X Geen ATC-code	.	.	.	.	.	.
Y Niet ingevuld	19,5	19,4	19,3	17,3	14,0	13,6

### Totale kosten per gebruiker 2003-2008 voor ATC-hoofdgroep L : Oncolytica en immunomodulantia

	2003	2004	2005	2006	2007	2008
L01 Oncolytica	1.009,00	1.207,00	1.465,00	1.717,00	1.992,00	2.010,00
L02 Hormonen	1.007,00	1.086,00	1.190,00	1.301,00	1.318,00	1.239,00
L03 Immunostimulantia	7.616,00	7.492,00	7.614,00	7.535,00	7.842,00	7.897,00
L04 Immunosuppressiva	1.107,00	1.560,00	1.913,00	2.144,00	2.546,00	3.073,00

### Totale kosten per gebruiker 2003-2008 voor ATC-subgroep L01 : Oncolytica

	2003	2004	2005	2006	2007	2008
L01A Alkylerende middelen	604,60	806,90	1.257,00	1.584,00	1.986,00	1.887,00
L01B Antimetaboliëten	413,40	511,40	566,50	633,50	580,60	559,70
L01C Alkaloiden en overige natuurlijke producten	476,50	489,20	444,40	471,70	463,30	421,00
L01D Cytotoxische antibiotica en verwante verbindingen	458,00	443,60	197,60	1.271,00	701,10	281,10
L01X Overige oncolytica	4.220,00	5.222,00	6.688,00	6.966,00	8.695,00	8.854,00

### Totale kosten 2003-2008 voor ATC-subgroep L01X : Overige oncolytica

	2003	2004	2005	2006	2007	2008
L01XA Platinaverbindingen	58	.	.	.	.	.
L01XB Methylhydrazinen	20.707	18.246	11.568	11.724	28.928	48.703
L01XD Sensitizers bij fotodynamische en radiotherapie	.	.	.	.	171	.
L01XE Proteïnekinaseremmers	14.050.500	19.020.700	24.715.500	36.462.600	56.510.200	67.201.000
L01XX Overige oncolytica	1.133.200	1.327.000	1.028.900	1.242.500	1.594.200	1.886.800
<b>Totaal</b>	<b>15.204.465</b>	<b>20.365.946</b>	<b>25.755.968</b>	<b>37.716.824</b>	<b>58.133.499</b>	<b>69.136.503</b>

## Bijlage 2

### Totale kosten per gebruiker 2003-2008 voor ATC-subgroep L01X : Overige oncolytica

	2003	2004	2005	2006	2007	2008
L01XA Platinaverbindingen	24,55	.	.	.	.	.
L01XB Methylhydrazinen	96,72	102,90	82,54	88,42	172,20	296,40
L01XD Sensitizers bij fotodynamische & radiotherapie	.	.	.	.	85,54	.
L01XE Proteïnekinaseremmers	21.493,00	23.247,00	26.882,00	17.956,00	17.897,00	18.103,00
L01XX Overige oncolytica	393,40	436,30	360,50	370,30	462,40	471,80

### Totale kosten 2003-2008 voor ATC-code L01XE: Proteïnekinaseremmers

	2003	2004	2005	2006	2007	2008
L01XE01 Imatinib ( <i>Glivec</i> ®)	14.050.500	19.020.700	24.715.500	31.546.100	32.965.100	36.461.600
L01XE03 Erlotinib ( <i>Tarceva</i> ®)	.	.	.	4.413.100	9.512.600	10.869.000
L01XE04 Sunitinib ( <i>Sutent</i> ®)	.	.	.	503.430	8.991.500	11.002.300
L01XE05 Sorafenib ( <i>Nexavar</i> ®)	.	.	.	.	2.712.000	3.161.600
L01XE06 Dasatinib ( <i>Sprycel</i> ®)	.	.	.	.	2.328.900	5.413.400
L01XE08 Nilotinib ( <i>Tasigna</i> ®)	.	.	.	.	.	293.210
<b>Totaal</b>	<b>14.050.500</b>	<b>19.020.700</b>	<b>24.715.500</b>	<b>36.462.630</b>	<b>56.510.100</b>	<b>67.201.110</b>

### Totale kosten per gebruiker 2003-2008 voor ATC-code L01XE : Proteïnekinaseremmers

	2003	2004	2005	2006	2007	2008
L01XE01 Imatinib ( <i>Glivec</i> ®)	21.493,00	23.247,00	26.882,00	26.631,00	26.577,00	26.580,00
L01XE03 Erlotinib ( <i>Tarceva</i> ®)	.	.	.	5.781,00	7.690,00	7.822,00
L01XE04 Sunitinib ( <i>Sutent</i> ®)	.	.	.	5.936,00	17.322,00	16.840,00
L01XE05 Sorafenib ( <i>Nexavar</i> ®)	.	.	.	.	13.881,00	14.487,00
L01XE06 Dasatinib ( <i>Sprycel</i> ®)	.	.	.	.	19.587,00	26.200,00
L01XE08 Nilotinib ( <i>Tasigna</i> ®)	.	.	.	.	.	9.741,00

### Aantal gebruikers 2003-2008 voor ATC-code L04AB: TNF-alfablokkers

	2003	2004	2005	2006	2007	2008
L04AB01 Immunosuppressiva ( <i>Enbrel</i> ®)	1.825	3.112	4.891	6.828	8.001	10.394
L04AB02 Immunosuppressiva ( <i>Remicade</i> ®)	.	.	.	.	2	35
L04AB04 Immunosuppressiva ( <i>Humira</i> ®)	.	2.355	3.356	4.965	6.624	10.357

### Totale kosten 2003-2008 voor ATC-code L04AB : TNF-alfablokkers

	2003	2004	2005	2006	2007	2008
L04AB01 Etanercept ( <i>Enbrel</i> ®)	16.724.300	30.290.600	49.621.600	73.674.000	94.002.200	117.788.100
L04AB02 Infliximab ( <i>Remicade</i> ®)	.	.	.	.	9.438	258.160
L04AB04 Adalimumab ( <i>Humira</i> ®)	.	25.184.800	41.908.200	60.009.100	79.749.200	128.861.200
<b>Totaal</b>	<b>16.724.300</b>	<b>55.475.400</b>	<b>91.529.800</b>	<b>133.683.100</b>	<b>173.760.838</b>	<b>246.907.460</b>

## Bijlage 2

### Totale kosten per gebruiker 2003-2008 voor ATC-code L04AB : TNF-alfablokkers

	2003	2004	2005	2006	2007	2008
L04AB01 Immunosuppressiva ( <i>Enbrel</i> ®)	9.164,00	9.734,00	10.146,00	10.790,00	11.749,00	11.332,00
L04AB02 Immunosuppressiva ( <i>Remicade</i> ®)	.	.	.	.	4.719,00	7.471,00
L04AB04 Immunosuppressiva ( <i>Humira</i> ®)	.	10.693,00	12.489,00	12.086,00	12.039,00	12.442,00

### Aantal DDD's per gebruiker 2003-2008 voor ATC-code L04AB : : TNF-alfablokkers

	2003	2004	2005	2006	2007	2008
L04AB01 Immunosuppressiva ( <i>Enbrel</i> ®)	208	234	252	270	289	281
L04AB02 Immunosuppressiva ( <i>Remicade</i> ®)	.	.	.	.	173	297
L04AB04 Immunosuppressiva ( <i>Humira</i> ®)	.	257	299	292	285	298

Bron: GIP/College voor zorgverzekeringen 2009

Geactualiseerd op: 09-06-2009

### ***Off-label indicaties door CVZ als verzekerde zorg beoordeeld***

De meeste van de nieuwe (bio)technologische geneesmiddelen die extramuraal beschikbaar komen door opname in het gvs komen op bijlage 2 Rzv te staan. Dit beperkt hun vergoeding tot de geregistreerde indicaties. Bij sommige van deze geneesmiddelen vermeldt bijlage 2 Rzv ook de mogelijkheid van off-label toepassing.

***Off-label gebruik als verzekerde zorg*** Op grond van adviezen van het CVZ is bij een aantal (bio)technologische geneesmiddelen de off-label toepassing verzekerde zorg (opname bijlage 2 Rzv). De onderstaande off-label indicaties voldoen aan de nadere voorwaarden voor verzekerde zorg:

#### ***$\alpha$ -interferon***

- eosinofiel granuloom;
- polycythaemia vera, m.n. met trombocytose;
- essentiële trombocytose;
- ziekte van Waldenström;
- hemangioom bij zuigelingen (levensbedreigend);
- laryngeale papillomatosis (juvenile);
- uveïtis bij ziekte van Behçet.

#### ***PEG- $\alpha$ -interferon***

- acute hepatitis C

#### ***$\gamma$ -interferon***

- osteopetrose;
- hyper IgE-syndroom.

#### ***Epoëtine en analoga***

- bepaalde vormen van het myelodysplastische syndroom namelijk: refractaire anemie, refractaire anemie met ring-sideroblasten en refractaire anemie met een overmaat aan sideroblasten.

#### ***Granulocyt-macrofaag koloniestimulerende factor***

- agranulocytose ten gevolge van geneesmiddelenbehandeling, niet langer dan dertig dagen;
- alveolaire proteïnose.

#### ***Mycofenolaatmofetil en mycofenolzuur***

- glomerulonefritis, niet (meer) reagerend op eerdere immunosuppressieve therapie of waar deze niet meer kan worden gebruikt;
- behandeling van steroïdafankelijk nefrotisch syndroom bij patiënten waarbij de toepassing van predniso(lo)n en/of andere immunosuppressiva tot onaanvaardbare bijwerkingen leidt;
- refractaire auto-immuunziekten, zoals ANCA-geassocieerde vasculitis en gesystematiseerde lupus erythematosus;

- voorkoming van afstotingsreacties na een longtransplantatie;
- ernstige, therapieresistente myasthenia gravis;
- ernstige, therapieresistente constitutioneel eczeem;
- ernstige, therapieresistente visusbedreigende uveïtis.

### **Anakinra**

- erfelijke auto-inflammatoire aandoeningen;
- therapieresistent 'Adult Onset Still's Disease' (AOSD).

### **TNF- $\alpha$ blokkers**

- adalimumab en infliximab bij ernstige, visusbedreigende uveïtis;
- infliximab bij uitbehandelde (neuro)sarcoïdose;
- infliximab bij ernstige, therapieresistente sarcoïdose;
- infliximab en etanercept bij ernstige therapieresistente hidradenitis suppurativa;
- etanercept bij therapieresistente ziekte van Takayasu.

### **Off-label gebruik geen verzekerde zorg**

De volgende off-label indicaties voldoen volgens het CVZ niet aan de gestelde voorwaarden voor verzekerde zorg:

### **$\alpha$ -interferon**

- hemangiosaroom (2000).

### **$\beta$ -interferon**

- een progressief beloop van multiple sclerose, van meet af aan zonder exacerbaties en remissies (2000);
- een snel progressief, maligne verlopende multiple sclerose (2000);
- juveniel nasofarynxcarcinoom (2005).

### **$\gamma$ -interferon**

- aplastische anemie (2000);
- atopisch eczeem (vaker voorkomend dan 1:150.000 (2007)).

### **Epoëtine en analoga**

- reumatoïde artritis (vaker voorkomend dan 1:150.000 (2000));
- anemie bij gevorderde hiv-infectie (vaker voorkomend dan 1:150.000 (2000));
- 'pure red cell aplasia' (2007).

### **Granulocyt-macrofaag koloniestimulerende factor**

- de primair preventieve toepassing bij oudere patiënten met non-hodgkinlymfoom (vaker voorkomend dan 1:150.000 (2002)).

### **Somatropine**

- De toepassing van groeihormoon bij kinderen die 'small for gestational age' zijn op de à terme leeftijd maar bij de te vroege geboorte een normale lengte en gewicht hadden

- (2007);
- De toepassing van groeihormoon bij kinderen die 'small for gestational age' zijn geboren en op een leeftijd jonger dan 4 jaar een disproportioneel groot hoofd hebben bij een zeer korte lichaamslengte (-3 SDS) (2007).

### ***TNF- $\alpha$ blokkers***

- adalimumab bij ernstige sarcoïdose (2008);
- adalimumab bij ernstige, therapieresistente hidradenitis suppurativa (2008);
- etanercept bij therapieresistente polymyositis (2008);
- etanercept bij therapieresistente sarcoïdose (2008).
- adalimumab bij de ziekte van Takayasu en de ziekte van Wegener (2009).
- etanercept bij de ziekte van Wegener (2009).

*Bron: CVZ Farmacotherapeutisch Kompas 2010,  
www.fk.cvz.nl*



In het kader van de oriëntatie op dit onderwerp hebben er gesprekken plaatsgevonden met de volgende deskundigen:

- Prof. dr. M.L. Bouvy, hoogleraar farmaceutische patiëntenzorg UU
- Prof. dr. J.-W. Cohen Tervaert, klinisch-immunoloog AZM
- Mw. dr. P. Evers, beleidsmedewerker NFK
- Mw. T. Hilde-olde Scheper, medisch adviseur NZa
- Mw. J. Houbert, onderzoeker farmaco-epidemiologie UU
- Mw. drs. J.S. Huizer, beleidsmedewerker Stuurgroep Wgm
- Prof. dr. H.G.M. Leufkens, hoogleraar farmaco-epidemiologie UU
- Dr. J.W.A. van Loenhout, oncoloog Radboud MC
- Dr. J.C.F. van Luijn, adviseur ontwikkeling & onderzoek CVZ
- Dr. J.J. Oltvoort, beleidsadviseur gezondheidseconomie Nefarma
- Prof. dr. R. Pieters, kinderoncoloog Erasmus MC
- Mw. A. Pisters-van Roy, arts M&G, medisch adviseur CZ
- B. Scharp, medisch adviseur NZa
- Mw. dr. S. van Weely, beleidsmedewerker Stuurgroep Wgm
- Mw. dr. J. Wijffels, beleidsmedewerker KWF Kankerbestrijding