KCE REPORT 252As

Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg
Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé
Belgian Health Care Knowledge Centre

SYNTHESE

PISTES VOOR EEN BETER OMKADERD OFF-LABEL GEBRUIK VAN GENEESMIDDELEN







KCE REPORT 252As
HEALTH SERVICES RESEARCH

Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg
Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé
Belgian Health Care Knowledge Centre

SYNTHESE

PISTES VOOR EEN BETER OMKADERD OFF-LABEL GEBRUIK VAN GENEESMIDDELEN

CELINE VANNIEUWENHUYSEN, PIERRE SLEGERS, MATTIAS NEYT, FRANK HULSTAERT, SABINE STORDEUR, IRINA CLEEMPUT, IRM VINCK

VOORWOORD

Een topmuzikant kan behoorlijk last hebben van plankenkoorts. Los van de discussie of dit nu een ‘echte’ ziekte is, kan deze mentale toestand soms wel zulke proporties aannemen dat ze tot heuse werkonbekwaamheid leidt. Nochtans kan een pilletje Inderal ®, een half uurtje voor het concert in dit geval wonderen doen. Alleen, de indicatie ‘plankenkoorts’ staat niet op de bijsluiter van deze klassieke beta-blokker, en dus gaat het hier om een off-label gebruik. Mag de arts dit dan wel voorschrijven, ook al is zijn patiënt er duidelijk mee geholpen? En mag de ziekteverzekering dit terugbetalen? Qua aanpak komt dit alleszins stukken goedkoper uit dan allerhande therapieën, en zeker dan langdurige werkonbekwaamheid. En wat zegt Europa hierover?

Achter dit eerder onschuldige voorbeeld gaat een complexe problematiek schuil, waarin we getuige zijn van een frontale clash tussen drie verschillende denkkaders en waardesystemen.

In de arts-patiënt-relatie wordt de arts verondersteld alles uit de kast te halen wat de patiënt effectief kan helpen of beter maken. Ook dingen die niet helemaal volgens het boekje zijn – of volgens de bijsluiter – zolang hij dit rationeel kan verantwoorden.

De ziekteverzekering kan hier een heel stuk in meegaan, zolang het evenwicht van het hele systeem hierdoor niet in het gedrang komt: zij moet immers ook rekening houden met de kosten-effectiviteit en de budgetimpact van terugbetalingsbeslissingen, en zal dus streven naar een optimale benutting van elke beschikbare euro. Vanuit dit public health standpunt kan het dus perfect gewettigd zijn om in sommige gevallen een oordeelkundig off-label gebruik te ondersteunen.

Maar dan komen er al snel Europese, juridische barrières op de proppen, waarbij de bescherming van de belangen van de producenten wordt aangevoerd, bijvoorbeeld tegen een off-label gebruik van een goedkoper alternatief dat als enig doel zou hebben om te besparen op de uitgaven.

In dit rapport tasten we deze dunne lijnen tussen klinische plichtenleer, volksgezondheid en economie af. En als we soms even buiten de lijntjes durven te kleuren, dan hopen wij dat het kan bijdragen tot het kritisch opnieuw in vraag stellen van sommige keuzes die te maken hebben met het moeilijke evenwicht tussen een economisch sterk Europa en een sociaal Europa. Vanuit onze missie is het uiteraard de stem van de volksgezondheid en van de patiënt die wij in onze bescheiden bijdrage aan dit debat gepoogd hebben te laten klinken.

Christian LÉONARD
Adjunct Algemeen Directeur

Raf MERTENS
Algemeen Directeur

AFKORTINGENLIJST

AFKORTING	DEFINITIE
AMD	Leeftijdsgebonden maculadegeneratie
BCFI	Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie
BSF	Bijzonder Solidariteitsfonds
EMA	European Medicines Agency
EU	Europese Unie
FAGG	Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
FDA	U.S. Food and Drug Administration
HIV	Humaan immunodeficiëntievirus
IGZ	Inspectie voor de Gezondheidszorg
MFC	Medisch-farmaceutisch comité
RIZIV	Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering
STAMP	Safe and Timely Access to Medicines for Patients
VHB	Vergunning voor het in de handel brengen

SAMENVATTING

ACHTERGROND EN CONTEXT

- Vooraleer geneesmiddelen in Europa voorgeschreven en gecommercialiseerd kunnen worden dienen zij een vergunning voor het in de handel brengen (VHB) te hebben. Deze kan worden toegekend na een positieve evaluatie van wetenschappelijk bewijs betreffende de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid van het geneesmiddel. Aangezien de VHB enkel slaat op de inhoud van het dossier dat werd ingediend door de applicant, zal een andere indicatie of een andere toepassing (off-label) van het geneesmiddel niet in de bijsluiter worden opgenomen, tenzij als contraindicatie of waarschuwing.
- Het Europese farmaceutische wetgevend kader voorziet in een aantal restrictieve uitzonderingen op de vereiste van de VHB. Off-label gebruik valt onder sommige van deze uitzonderingen.
- Wetenschappelijke gegevens over off-label gebruik zijn soms schaars. Nochtans is off-label gebruik wijdverspreid, vooral in oncologie en pediatrie waar men vaak geen andere keuze heeft dan off-label voor te schrijven. Informatie over de precieze omvang van off-label gebruik ontbreekt o.a. aangezien artsen niet verplicht zijn het off-label gebruik centraal te registreren.
- Farmaceutische firma's hebben vaak geen wettelijke of economische drijfveren om nieuwe indicaties of variaties van bestaande indicaties te gaan ontwikkelen. Op Europees niveau werden wel al maatregelen getroffen om uitbreiding van bestaande VHBs en onderzoek naar ander gebruik van reeds vergunde geneesmiddelen aan te moedigen.
- Vanuit wetenschappelijk en maatschappelijk oogpunt, kan het wenselijk zijn om onderzoek te doen naar off-label gebruik van een geneesmiddel. Niet-industriële sponsors-onderzoekers zijn vrij om wetenschappelijk studies uit te voeren. Het verkrijgen van een VHB is echter enkel mogelijk indien zij in staat zijn het benodigde dossier samen te stellen. Vaak hebben ze echter geen toegang tot de kwaliteitsgegevens en de niet-klinische gegevens (bijvb. gegevens over het productieproces). Ook toegang krijgen tot de medicatie is niet vanzelfsprekend, tenzij de niet-industriële sponsors die zelf aankopen.

AANSPRAKELIJKHEID

- Het voorschrijven van off-label toepassingen is toegestaan onder de individuele verantwoordelijkheid van de arts als toepassing van zijn/haar therapeutische vrijheid. Voorwaarde is wel dat zij dit gebruik zorgvuldig overwegen, o.a. op basis van wetenschappelijk bewijs. Daarnaast moeten zij de patiënt expliciet vooraf informeren en dient deze in te stemmen met het off-label gebruik.
- Een producent loopt risico op aansprakelijkheid indien hij niet waarschuwde voor mogelijke schadelijke neveneffecten van het off-label gebruik van zijn product terwijl hij hiervan op de hoogte was of moest zijn en/of als hij er actief promotie voor voerde (hetgeen onwettig is). Door de toenemende aandacht voor off-label gebruik in de pharmacovigilantieregels wordt off-label gebruik geacht voorzienbaar te zijn voor de producent. Het is echter onwaarschijnlijk dat de producent aansprakelijk zou worden gesteld voor schade aan de patiënt door off-label gebruik, als de patiënt goed via de bijsluiter en door de arts werd geïnformeerd over de mogelijke risico's en als de schade niet werd veroorzaakt door een inherent defect aan het product of in de bijsluiter.
- Apothekers kunnen aansprakelijk worden gesteld voor de schade door een foutieve magistrale bereiding. Ze zijn verantwoordelijk voor de kwaliteit van de bereiding: correcte weging, onzuiverheden, correcte producten, … De apotheker moet de klanten goed adviseren over het off-label gebruik van een geneesmiddel. Daarbij kunnen ze wel het off-label gebruik nagaan wat betreft de patiëntengroep (kinderen, zwangeren,…), dosis en toedieningsweg, maar niet de indicatie. In die zin lijkt het risico op aansprakelijkheid voor het niet-adviseren van off-label gebruik waarvan zij niet op de hoogte konden zijn dan ook beperkt.
- Nationale overheden mogen beleidsmaatregelen nemen rond het off-label gebruik voor zover ze het Europeesrechtelijke kader voor geneesmiddelen niet ondermijnen. Dit komt er onder meer op neer dat zij geen afbreuk mogen doen aan de effectiviteit van de VHB en de rechten die er aan verbonden zijn. Het off-label voorschrijven blijft de individuele verantwoordelijkheid van de arts en beleidsmaatregelen mogen hier niet tegen in gaan. Als een overheid off-label gebruik promoot omwille van kostenbesparende redenen, kan deze overheid mogelijks aansprakelijk worden gesteld.

MOGELIJK BELEID VOOR DE LIDSTATEN INZAKE OFF-LABEL GEBRUIK

- Commerciële promotie van geneesmiddelen voor off-label gebruik door producenten, zoals bv. het organiseren van vormingssessies, het aanbevelen van het off-label gebruik bij artsen of apothekers, financieren van onderzoek en studiebeurzen voor marketingdoeleinden, zijn niet toegelaten. Het gezondheidszorgbeleid van een lidstaat streeft echter geen commercieel doel na. Daarom kan een financiële aanmoediging binnen een dergelijk beleid, zoals de terugbetaling van een geneesmiddel niet worden aanzien als commerciële promotie. Nationale overheden mogen evenwel geen handelingen stellen die de effectiviteit van farmaceutische en andere Europese regelgeving (bv. de regels van de marktexclusiviteit) zouden ondermijnen. Ze mogen echter wel neutrale, wetenschappelijke informatie betreffende off-label gebruik verstrekken.
- De lidstaten zijn bevoegd voor het terugbetalingsbeleid binnen de gezondheidszorg. Ze zijn dus vrij om terugbetaling van off-label gebruik mogelijk te maken, zodat deze producten toegankelijk zouden kunnen zijn indien zij onder de verantwoordelijkheid van een arts voorgeschreven worden in een individueel geval. Maatregelen die off-label gebruik ondersteunen uit economische en budgetaire overwegingen zijn niet toegelaten.
- Gebaseerd op het voorgaande en gezien vanuit een maatschappelijk gezondheidszorgperspectief kan een overheid via het verspreiden van neutrale wetenschappelijk informatie in combinatie met een terugbetalingsbeleid verantwoord off-label gebruik mogelijk maken onder de verantwoordelijkheid van een arts.

SYNTHESE
INHOUDSTAFEL

■ VOORWOORD 1

■ SAMENVATTING 3

ACHTERGROND EN CONTEXT 3

AANSPRAKELIJKHEID 4

MOGELIJK BELEID VOOR DE LIDSTATEN INZAKE OFF-LABEL GEBRUIK 4

■ SYNTHESE 5

INHOUDSTAFEL 5

1. INLEIDING 7

1.1. WAT IS OFF-LABEL GEBRUIK? 7

1.2. WAAROM WORDT EEN GENEESMIDDEL OFF-LABEL GEBRUIKT? 9

1.3. HOE VAAK KOMT OFF-LABEL GEBRUIK VOOR? 12

1.4. BEWIJS VAN VEILIGHEID EN WERKZAAMHEID ONTBREEKT VAAK 12

1.5. IN DE PRAKTIJK KAN ENKEL DE VERGUNNINGHOUDER EEN VHB VOOR EEN NIEUWE (NU OFF-LABEL) INDICATIE AANVRAGEN, MAAR HIJ IS VAAK NIET GEÏNTERESSEERD 12

1.6. ONDERZOEKSVRAGEN 13

1.7. METHODOLOGIE 13

2. DE EUROPESE WETGEVING EN RECHTSPRAAK M.B.T OFF-LABEL GEBRUIK 14

2.1. VHB IS DE ALGEMENE REGEL, MAAR OFF-LABEL GEBRUIK IS NIET VERBODEN 14

2.2. TOEGENOMEN AANDACHT VOOR OFF-LABEL GEBRUIK IN EUROPESE FARMACOVIGILANTIEREGELS 14

2.3. MAATREGELEN OM UITBREIDING VAN BESTAANDE VHB'S EN ONDERZOEK NAAR ANDER GEBRUIK VAN REEDS VERGUNDE GENEESMIDDELEN AAN TE MOEDIGEN 15

3. WELKE RUIMTE GEEFT EUROPA AAN DE LIDSTATEN OM EEN VERANTWOORD OFF-LABEL GEBRUIK TE ONDERSTEUNEN? 16

3.1. EVENWICHT TUSSEN BESCHERMING VAN VOLKSGEZONDHEID EN DE BELANGEN VAN ONDERNEMINGEN 16

3.2. STIMULEREN VAN OFF-LABEL GEBRUIK LOUTER OM FINANCIËLE REDENEN NIET CONFORM, VERGOEDING VOORZIEN VOOR OFF-LABEL GEBRUIK BIJ INDIVIDUELE GEVALLEN WEL ... 17
4. AANSPRAKELIJKHEID BIJ OFF-LABEL GEBRUIK ... 18
4.1. PRODUCTAANSPRAKELIJKHEID VAN DE PRODUCENT ... 18
4.2. AANSPRAKELIJKHEID VAN DE ARTS-VOORSCHRIJVER ... 19
4.3. AANSPRAKELIJKHEID VAN DE APOTHEKER EN HET MEDISCH FARMACEUTISCH COMITÉ ... 19
4.4. AANSPRAKELIJKHEID VAN DE OVERHEID ... 20
5. DE BELGISCHE REGELGEVING BETREFFENDE OFF-LABEL GEBRUIK ... 21
5.1. WELKE REGELING BESTAAT ER VANDAAG VOOR OFF-LABEL GEBRUIK IN BELGIË? ... 21
5.1.1. Wet op de geneesmiddelen ... 21
5.1.2. Therapeutische vrijheid van de arts om off-label voor te schrijven ... 21
5.1.3. Vrijheid van onderzoekers om studies over off-label gebruik van geneesmiddelen uit te voeren ... 22
5.1.4. Promotie van off-label gebruik is verboden voor de producent ... 22
5.2. VERGOEDING VAN OFF-LABEL GEBRUIK IN BELGIË ... 22
5.2.1. Unmet medical need programma ... 22
5.2.2. Individuele aanvraag door de patiënt bij het Bijzonder Solidariteitsfonds ... 25
5.2.3. Terugbetaling via de verplichte ziekteverzekering ... 26
6. REGELGEVING OFF-LABEL GEBRUIK IN HET BUITENLAND ... 28
7. MOGELIJKE MAATREGELEN VOOR EEN BETER EN VERANTWOORD OFF-LABEL GEBRUIK IN BELGIË ... 29
7.1. EEN STAPPENPLAN VOOR HET EVALUEREN VAN GROOTSCHALIG OFF-LABEL GEBRUIK OF OFF-LABEL GEBRUIK MET EEN POTENTIEEL BEWIJS VAN VEILIGHEID EN WERKZAAMHEID ... 29
■ **AANBEVELINGEN ... 38**
■ **REFERENTIES ... 43**

1. INLEIDING

1.1. Wat is off-label gebruik?

Voordat geneesmiddelen op de Europese markt kunnen worden gebracht moet de producent een vergunning voor het in de handel brengen (VHB) verkrijgen van de bevoegde instanties (zie kader “Wie verleent de vergunning voor het in de handel brengen (VHB)?”). In zijn aanvraagdossier moet de aanvrager tot marktvergunning (hierna applicant) aantonen dat zijn product van goede kwaliteit, veilig en werkzaam is. Dat doet hij op basis van onderzoek van de kwaliteit van het product (o.a. zuiverheid, stabiliteit), niet-klinisch onderzoek (o.a. dierproeven) en klinisch onderzoek (onderzoek op gezonde vrijwilligers en patiënten). Het aanvraagdossier moet ook de aandoeningen vermelden waarvoor het product is bedoeld (geïndiceerd), zijn samenstelling en vorm, de patiëntencategorieën, de wijze van toediening, contra-indicaties, dosering, enz. Verder in dit rapport gebruiken we de term ‘toepassing’ om naar één of meerdere van deze elementen te verwijzen.

Als het aanvraagdossier wordt goedgekeurd, krijgt de applicant een VHB en wordt zijn product een **vergund geneesmiddel**. De samenvatting van de productkenmerken en de daarop gebaseerde bijsluiter (het label) vermelden de goedgekeurde toepassingen van het geneesmiddel. Als een geneesmiddel wordt gebruikt buiten de vergunde dosering, leeftijds-/patiëntencategorie, therapeutische indicatie en/of toedieningsvorm, spreekt men van **off-label gebruik**. Het off-label gebruik kan zowel plaats vinden bij dure als bij goedkope geneesmiddelen. Dit gebeurt onder onder de verantwoordelijkheid van de voorschrijvend arts en past in zijn therapeutische keuzes.

Off-label gebruik kan onder voorwaarden voorkomen in de aanloopfase naar een VHB (medical need programma, zie verder). Daarnaast worden off-label gebruikte geneesmiddelen ook in de routine medische praktijk voorgeschreven.

Therapeutische indicatie

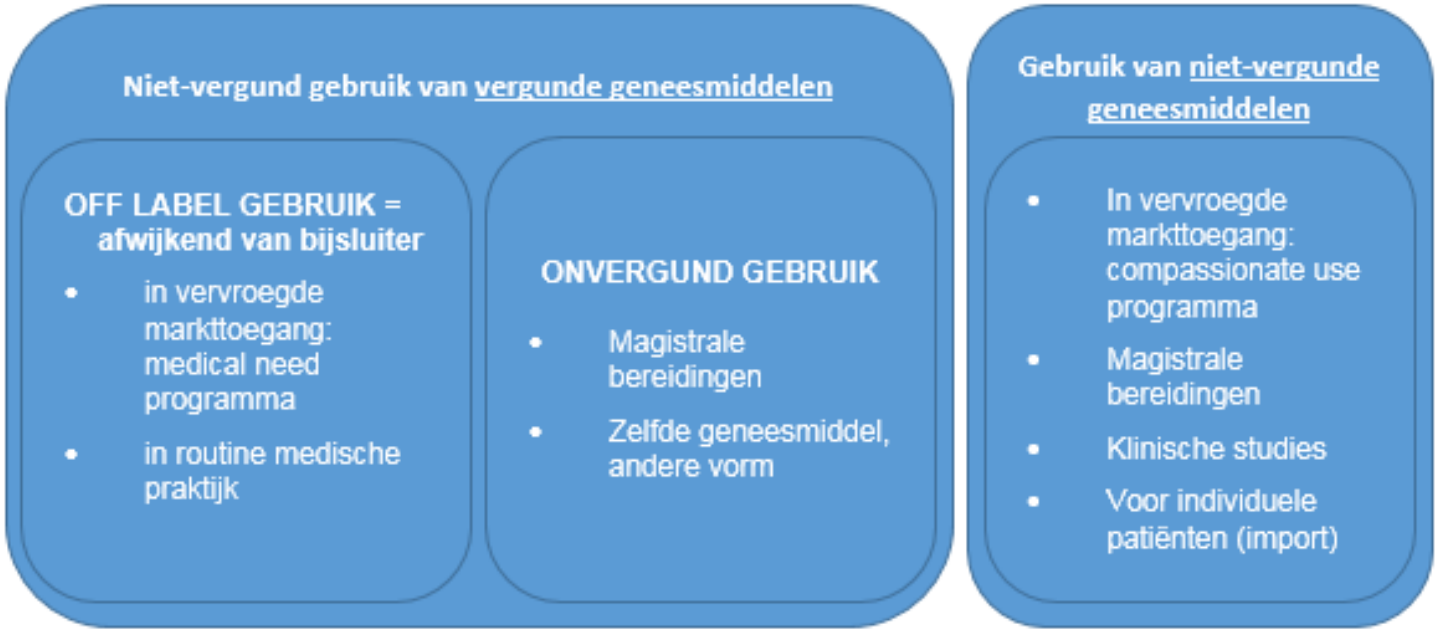
Elk onderzoek richt zich op een specifieke groep patiënten, met bepaalde kenmerken, waaronder een welbepaald ziektebeeld. Voor deze kenmerken, waarop het onderzoek is gericht, wordt een VHB aangevraagd. Dit wordt de ‘therapeutische indicatie’ van het geneesmiddel genoemd en deze wordt vermeld in de bijsluiter. Een applicant kan bijvoorbeeld een VHB krijgen voor een geneesmiddel voor ‘patiënten ouder dan 18 jaar met uitgezaaide darmkanker’.

Een **nieuwe indicatie** kan een gewijzigde of nieuwe toepassing van het geneesmiddel zijn, bijvoorbeeld:

- voor een nieuwe aandoening
- voor andere ziektestadia of ernst van de aandoening
- voor een andere leeftijdscategorie
- van eerste lijns- naar tweedelijnsbehandeling, of van combinatie therapie naar monotherapie of omgekeerd, of in een andere combinatie (bv. in de oncologie)

Een andere situatie dan off-label gebruik sensu stricto is gebruik van vergunde geneesmiddelen in een niet–vergunde vorm. Dit wordt **‘unlicensed’ of onvergund gebruik** genoemd. Bereidingen door een apotheker (magistrale bereidingen) en het wijzigen van een vergunde vorm, zoals het verwerken van tabletten tot een oraal toe te dienen vloeistof, vallen onder onvergund gebruik. Een geneesmiddel kan dus tegelijkertijd off-label en onvergund worden gebruikt, als het bv. voor een andere indicatie en in een andere vorm dan vermeld in de bijsluiter wordt aangeboden.

Bij het hogervermelde off-label en onvergund gebruik wordt er afgeweken van de VHB van reeds vergunde geneesmiddelen. **Daarnaast worden ook geneesmiddelen gebruikt die nog niet vergund zijn** (zie kader hieronder). Dit is onder andere het geval voor gebruik in klinische studies of in “compassionate use programma’s”. Deze laatste zijn bedoeld voor patiënten met een ernstige aandoening waarvoor nog geen geneesmiddel op de markt is, maar waarvoor een VHB werd aangevraagd of waarvoor klinische studies voor de betreffende indicatie aan de gang zijn.



***Opmerking**: In de wetenschappelijke literatuur wordt bovenstaand onderscheid niet altijd duidelijk gemaakt. Ook in het huidige rapport wordt off-label gebruikt als term voor niet-vergund gebruik van vergunde geneesmiddelen.*

Wie verleent de vergunning voor het in de handel brengen (VHB)?

Het Europese systeem voor het verlenen van een VHB voor geneesmiddelen voor menselijk en dierlijk gebruik werd ingevoerd om veilige, werkzame geneesmiddelen van hoge kwaliteit snel beschikbaar te maken voor de burgers in de EU.

Er bestaan verschillende procedures:[1]

- De **centrale procedure,** waarbij de aanvraag rechtstreeks wordt ingediend bij het Europees geneesmiddelenagentschap (EMA-European Medicines Agency). Als de aanvraag wordt goedgekeurd door het wetenschappelijk comité van EMA, kan de Europese Commissie een vergunning verlenen die geldig is in alle lidstaten. Deze procedure is verplicht voor geneesmiddelen met een nieuw actief bestanddeel voor de behandeling van HIV, kanker, neurodegeneratieve aandoeningen en diabetes. De procedure geldt ook voor biotechnologische producten en voor weesgeneesmiddelen. Applicanten hebben de vrijheid om ook voor andere geneesmiddelen met een nieuw actief bestanddeel of indien het geneesmiddel een belangrijke innovatie inhoudt deze procedure te volgen.
- Elke EU lidstaat heeft daarnaast een **eigen**, **nationale vergunningsprocedure** voor de geneesmiddelen die niet onder de verplichte gecentraliseerde procedure vallen. In België moet een MA worden aangevraagd bij het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG), die optreedt als de Belgische competente autoriteit. Na een positieve beoordeling ontvangt de aanvrager dan een VHB die dan wel enkel geldt voor de Belgische markt.

Tot slot bestaan er nog twee varianten, beide gericht op het verkrijgen van geharmoniseerde nationale VHBs, zonder dat deze via een centraal Europees orgaan verkregen wordt[a]:

- De **decentrale procedure**, waarbij de applicant zijn aanvraag bij verschillende lidstaten tegelijkertijd indient. Eén lidstaat behandelt dan het dossier, waarna de andere lidstaten deze beslissing kunnen volgen.
- De procedure van **wederzijdse erkenning**, waarin de aanvrager al van minstens één Europese lidstaat een VHB heeft verkregen. Hij verzoekt de overige lidstaten vervolgens om de beslissing van deze lidstaat te volgen en het product te erkennen.

Een dossier voor een VHB bestaat uit drie delen: de kwaliteit van het geneesmiddel, de niet-klinische testen en de klinische studies en wordt door de bevoegde autoriteiten (FAGG voor België/EMA) geëvalueerd. De eerste twee delen van het dossier zijn niet publiek, dit in tegenstelling tot de klinische studies waarvan een samenvatting door EMA onder de vorm van het European Public Assessment Report publiek worden gemaakt.

1.2. Waarom wordt een geneesmiddel off-label gebruikt?

Waar de farmaceutische firma bepaalt voor welke toepassing van het geneesmiddel ze een VHB vraagt, is het de arts die “vrij” (onder voorwaarden, zie 4.2) kan kiezen voor de best mogelijke behandeling van een individuele patiënt. De arts blijft hierbij deontologisch gebonden om voor zijn patiënt het beste voor te schrijven. Dit kan botsen met de problematiek van off-label zoals verder in deze tekst wordt besproken. Eénmaal een geneesmiddel is goedgekeurd voor een bepaalde toepassing kan het dus door een arts in principe voor een andere toepassing worden voorgeschreven. Soms is een off-label gebruik van een geneesmiddel de best mogelijke behandeling bijvoorbeeld wanneer de *standaardbehandeling niet helpt* (bv. bij vormen van kanker die met (off-label) combinaties van geneesmiddelen bestreden worden) of wanneer er helemaal *geen vergund*

[a] Dit is zo in de meeste gevallen waar de Lidstaten onderling overeenkomen. Bij blijvende betwistingen kan de zaak naar de ”Coordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures” gaan en zo nodig ook via arbitrage naar het “Committee for Medicinal Products for Human Use” bij het EMA gaan die dan een finaal advies uitbrengt.

geneesmiddel voorhanden of vergund gebruik niet mogelijk is voor bepaalde patiënten of patiëntengroepen (bv. kinderen, zwangere vrouwen of mensen met een zeldzame aandoening). Als er aanwijzingen bestaan dat het off-label gebruik van een product in die gevallen werkzaam is, zou het niet voorschrijven ervan zelfs de gezondheid van deze patiënten in gevaar kunnen brengen.

Soms kan een geneesmiddel ook off-label worden gebruikt om ernstig zieke patiënten een vervroegde toegang te verlenen tot het geneesmiddel. In de periode vóór de VHB kan men dan gebruik maken van **'compassionate use' of 'medical need'** programma's. Het 'compassionate use programma' betreft het gebruik van een nog niet vergund nieuw geneesmiddel, terwijl het 'medical need' programma, bestaat in het gebruik van een vergund geneesmiddel voor een andere indicatie dan die waarvoor de vergunning is verleend.

Beide programma's zijn bedoeld voor patiënten met een (dikwijls chronische) ziekte, die de gezondheid sterk ondermijnt of die levensbedreigend is en die niet afdoende met een vergund geneesmiddel of een vergunde indicatie kan worden behandeld. Het (off-label) gebruik van geneesmiddelen binnen deze programma's kan enkel na goedkeuring en ondersteuning door de sponsor van de klinische testen of de houder van de VHB, dus meestal de producent. Voor deze beide programma's voorziet de wetgeving een specifieke procedure (zie 5.1.1).

Zelfs als er **vergunde en afdoende alternatieven** bestaan, wordt toch soms voor off-label gebruik gekozen. Redenen zijn o.a. dat het vergunde geneesmiddel niet wordt terugbetaald wegens de aanzienlijke meerkost (zie kader), dat het enkel wordt terugbetaald voor een (te) beperkte behandelingsduur of omdat er een tekort is aan het vergunde alternatief (bv. bij onvoldoende voorraad) of dat de behandelende arts het minder geschikt vindt dan het off-label product.

Soms leidt het gebruik van generieken tot **onbedoeld off-label gebruik**. Generieken van eenzelfde molecule vermelden dikwijls verschillende toepassingen in de bijsluiter. Zelfs tussen landen kunnen toepassingen verschillend zijn voor eenzelfde generiek. Meestal is de arts hier niet van op de hoogte. In de landen waar apothekers het recht of de plicht hebben om een geneesmiddel te vervangen door een gelijkaardig product, zoals o.a. het geval is in België met de substitutieplicht voor bepaalde geneesmiddelen, leidt dit soms tot onbewust off-label gebruik.

In België kan het verplicht afleveren van het goedkoopste geneesmiddel door de apothekers bij voorschrijven van antibiotica en antimycotica (voor de behandeling van schimmelinfecties) in acute behandeling en bij voorschrijven op stofnaam ook dit effect hebben. Soms zal het goedkoopste product niet dezelfde vergunde toepassingen hebben als het referentieproduct.

Enkele voorbeelden van verschillende modaliteiten (dure, goedkope, veel gebruikte, weesgeneesmiddelen) van off-label gebruik in België:

Frequent off-label gebruik in de routinepraktijk:

- Betablokkers worden frequent off-label gebruikt in stressvolle situaties bvb. bij podiumvrees.
- Off-label gebruik van antipsychotica is frequent in rusthuizen bij bejaarden die kampen met dementie en gedragsproblemen.[2]

Verschillen in het label tussen Europa (EMA) en de VS (FDA) en off-label gebruik.

Het voorbeeld gaat over combinaties van doelgerichte behandelingen in de oncologie, namelijk voor de behandeling van gemetastaseerd melanoma met een BRAF V600 mutatie. Het geneesmiddel, dabrafenib (Tafinlar) is op de markt voor die indicatie zowel in Europa als in de VS. De combinatie met trametinib (Mekinist) is nu in de VS op de markt op basis van fase 1 en 2 studie resultaten maar werd voorlopig niet goedgekeurd door EMA. Het gebruik van deze combinatie van geneesmiddelen is dus off-label in Europa, en dit in tegenstelling met de VS. Ook de omgekeerde situatie kan voorkomen.

Keuze voor off-label ipv een weesgeneesmiddel dat in België niet op de markt is.

Hydroxycarbamide is het actieve bestanddeel van twee geneesmiddelen die voor verschillende indicaties geregistreerd zijn. Het eerste, Siklos, heeft het statuut van weesgeneesmiddel en is het enige geneesmiddel met de geregistreerde indicatie van preventie van vaso-occlusieve crisissen bij patiënten met sikkelcelanemie. Siklos wordt echter niet verdeeld in België en wordt bijgevolg niet terugbetaald. Daarom wordt het andere, Hydrea, dat o.a. leukemie als indicatie heeft, off-label gebruikt voor de behandeling van sikkelcelanemie. Siklos is veel duurder dan Hydrea: jaarlijks kost Siklos per patiënt 14.525 euro, tegenover 346 euro voor Hydrea (berekening Zorginstituut Nederland).[b]

Keuze voor het goedkoopste off-label geneesmiddel

Caffeïne Sterop 25mg/2ml en Peyona (dit laatste is geregistreed als weesgeneesmiddel) hebben “behandeling van apnoe bij premature pasgeborene” als indicatie. Ze worden beide echter ook off-label gebruikt voor de preventie van apnoe bij prematuren. Peyona is duurder en moet worden betaald door de ouders, omdat het een niet-terugbetaald weesgeneesmiddel is en daardoor buiten het ziekenhuisforfait valt. Daarom wordt voor het off-label gebruik van het goedkopere Caffeine Sterop 25mg/2ml gekozen.

Keuze voor goedkooper off-label alternatief ipv voor een duurder weesgeneesmiddel

Van Viagra (sildenafil) met als indicatie “erectiestoornissen van verscheidene oorsprong” zijn ondertussen meerdere generieken op de markt. Dezelfde molecule sildenafil is ook erkend als weesgeneesmidel (Revatio) en wordt door de ziekteverzekering vergoed voor de behandeling van patiënten met verhoogde bloeddruk in de slagaders van de longen (arteriële pulmonale hypertensie -primair of geassocieerd). De ziekteverzekering komt echter niet tussen wanneer het geneesmiddel wordt gegeven bij de secundaire vormen van deze aandoening. Daarom wordt in die gevallen soms Viagra of een generiek ervan off-label gebruikt, wat goedkoper is dan Revatio.

[b] Indien Siklos toch zou verdeeld worden op de Belgische markt, zou het off-label gebruik van Hydrea niet mogen worden ondersteund, aangezien dit de marktexclusiviteit van het weesgeneesmiddel zou ondermijnen (zie verder hoofdstuk 3).

1.3. Hoe vaak komt off-label gebruik voor?

Omdat de registratie van off-label voorschriften niet verplicht is, en de voorschrijvende arts dit gebruik ook niet op het voorschrift moet vermelden, bestaan er geen nauwkeurige gegevens over de omvang van off-label gebruik. De indicatie, doelgroep, leeftijd, … waarvoor het geneesmiddel wordt gebruikt moeten niet worden meegedeeld aan het RIZIV om terugbetaald te worden, behalve voor attest-geneesmiddelen (hoofdstuk IV, IVbis), waar terugbetaling om medische en/of bugettaire redenen beperkt wordt tot bepaalde indicaties, doelgroep, leeftijd, … Het is echter algemeen geweten dat geneesmiddelen vaak off-label worden voorgeschreven bij kinderen, zwangere vrouwen, en in het domein van de oncologie, verloskunde, infectieziekten (HIV/aids) en palliatieve zorg. Geschat wordt dat in de pediatrie tot 80% van de geneesmiddelen off-label gebruikt wordt, en in de oncologie minstens de helft.

1.4. Bewijs van veiligheid en werkzaamheid ontbreekt vaak

Anders dan bij de vergunde geneesmiddelen, ontbreekt er bij off-label gebruik vaak een bewijs van veiligheid en werkzaamheid. Informatie over off-label gebruik komt vaak uit individuele patiëntendossiers (case reports) of uit de ervaringen van individuele clinici (expert opinion). Bovendien is het niet altijd zo dat wanneer een vergund geneesmiddel veilig en werkzaam is voor een bepaalde indicatie, dit ook het geval is bij het off-label gebruik van dit geneesmiddel. Daar hebben we mogelijks immers te maken met een andere indicatie, leeftijdsgroep, bijkomende aandoeningen en co-medicatie, enz.

De afwezigheid van informatie over de veiligheid en werkzaamheid van off-label gebruik, leidt tot onzekerheid en discussies bij de betrokken partijen. Artsen binnen of buiten het ziekenhuis nemen een grote verantwoordelijkheid als zij off-label voorschrijven, patiënten worden mogelijks blootgesteld aan gezondheidsrisico's, als ze al weten dat ze behandeld worden met een off-label product, en de terugbetaling van een product waarvan de veiligheid en werkzaamheid niet vaststaat lijkt moeilijk te verantwoorden.

Voorbeelden van schadelijk off-label gebruik

Mediator als vermageringspil

Mediator was in Frankrijk vergund voor de behandeling van diabetespatiënten met overgewicht, maar bleek bij deze patiënten dodelijke hartaandoeningen te veroorzaken. In de periode dat deze bijwerking nog niet gekend was, werd Mediator ook off-label voorgeschreven als vermageringspil. Daardoor nam ook het aantal dodelijke hartaandoeningen toe.

Antipsychotica in rusthuizen bij bejaarden met dementie

Ook het hogervermeld off-label gebruik van antipsychotica bij bejaarden in rusthuizen is niet onschuldig en gaat gepaard met een toename van de mortaliteit.

1.5. In de praktijk kan enkel de vergunninghouder een VHB voor een nieuwe (nu off-label) indicatie aanvragen, maar hij is vaak niet geïnteresseerd

In principe kan **iedereen een VHB of een toevoeging van** (een) nieuwe indicatie(s) aanvragen. Daarbij moeten de kwaliteit, de veiligheid en werkzaamheid van het product worden aangetoond voor de betrokken indicatie(s). Er is reeds verschillende keren de wens geuit om een VHB aan te vragen door een niet-industriële partij, maar naar ons weten is dit in de praktijk nog nooit gerealiseerd.

Een derde partij (universitaire onderzoekers, publieke instellingen, patiëntenverenigingen en non-profitorganisaties) **zou dus in theorie ook een VHB kunnen aanvragen, maar in de praktijk is dit vaak niet haalbaar**. De voorbereiding van het dossier is een zeer tijdrovende en dure aangelegenheid. Zij zullen meestal de geneesmiddelen die in het onderzoek worden gebruikt zelf moeten aankopen, het productieproces beschrijven en de niet-klinische data voorzien. Deze gegevens zijn niet toegankelijk voor derden, tenzij de vergunninghouder ze zelf wil vrijgeven. Waarschijnlijk zal het ook moeilijker zijn om een verzekering tegen schade door klinische proeven af te sluiten, vooral als de vergunninghouder niet achter het project staat. Bovendien is het niet zeker of de vergunninghouder het geneesmiddel

(en de passende placebo), ter beschikking zal willen stellen,eens een VHB verkregen werd.

Voor de farmaceutische bedrijven is het vaak financieel en juridisch niet interessant om de VHB voor een reeds vergund geneesmiddel uit te breiden naar nieuwe indicaties of andere modaliteiten. Ze zijn dan verplicht om te investeren in bijkomend klinisch onderzoek, terwijl het geneesmiddel toch al off-label wordt gebruikt, en ze daaruit al inkomsten genereren.

Een uitbreiding van de indicaties brengt soms ook een **globale prijsdaling van het geneesmiddel** met zich mee**,** vanuit het idee dat een uitbreiding van de indicaties ook een grotere omzet met zich meebrengt.

Daarnaast gaat het vaak om gebruik bij zeldzame indicaties of bij kinderen, waardoor de **afzetmarkt beperkt** is, en het dus niet zeker is of ze hun investering zullen terugverdienen. De bijkomende studies kunnen ook **veiligheidsproblemen of een minder goede werkzaamheid** aan het licht brengen, wat de verkoop van het product kan doen dalen.

Tenslotte moedigt de huidige **wetgeving rond patenten en data-exclusiviteit** vooral de ontwikkeling van nieuwe producten aan, en niet het gebruik van bestaande producten voor nieuwe indicaties of modaliteiten. Het business model van de farmaceutische bedrijven is ook daarrond opgezet. Gevolg is dat de bedrijven vaak stoppen met het testen van geneesmiddelen voor nieuwe indicaties lang voordat de termijn van het patent van het geneesmiddel is afgelopen. De klinische onderzoeken die nodig zijn voor een nieuwe aandoening duren immers vele jaren en de vergunninghouder heeft daarna meestal te weinig tijd over om deze investering terug te verdienen. Voor oudere geneesmiddelen, waarvoor geen patent meer geldt, bestaan geen stimulans om nieuwe toepassingen te registreren, omdat alle toepassingen van het oorspronkelijke geneesmiddel zonder meer ook in de productinformatie van de generieke concurrenten kunnen worden opgenomen.

1.6. Onderzoeksvragen

Het huidige rapport probeert de volgende onderzoeksvragen te beantwoorden:

- Welke bevoegdheden hebben de lidstaten onder het EU-recht om off-label gebruik te regelen en onder welke voorwaarden?
- Kan off-label gebruik worden gereguleerd (naar een in-label) via een nieuwe VHB of via een variatie/uitbreiding op een bestaande VHB?
- Hoe kan relevante evidence over de veiligheid en werkzaamheid van geneesmiddelen die off-label worden gebruikt, worden gegenereerd?

1.7. Methodologie

We onderzochten de Europese en Belgische wetgeving, en die van een aantal andere landen binnen en buiten Europa. Daarnaast gingen we na hoe de regelgeving door hun rechtbanken wordt toegepast en de compatibiliteit ervan met de rechtspraak van het Europese Hof van Justitie. Op basis hiervan geven we een overzicht van de verschillende mogelijkheden voor de regeling van off-label gebruik in België.

2. DE EUROPESE WETGEVING EN RECHTSPRAAK M.B.T OFF-LABEL GEBRUIK

De bescherming van de gezondheid van de burgers is één van de uitgangsprincipes waarop de EU wetgeving is gebaseerd en staat centraal in de Europese wetgeving. Daardoor kunnen de EU en zijn lidstaten maatregelen nemen die het belangrijke EU-principe van vrij verkeer van goederen (in dit geval geneesmiddelen), diensten en personen beperken. Eén van die maatregelen is dat applicanten een VHB moeten aanvragen vooraleer ze hun geneesmiddel vrij op de Europese markt kunnen verkopen. Op die manier wordt het product vooraf afdoende getest op kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid.

2.1. VHB is de algemene regel, maar off-label gebruik is niet verboden

In de regel moet voor elk gebruik van een geneesmiddel een VHB worden aangevraagd. **Richtlijn 2001/83/EG (hierna: geneesmiddelenrichtlijn) en Verordening 726/2004/EG voorzien echter een aantal uitzonderingen op deze verplichting. Daarbij wordt aan de lidstaten de mogelijkheid gegeven om het gebruik van niet-vergunde of het onvergund gebruik van geneesmiddelen toe te staan:**

- Geneesmiddelen bereid in de apotheek (magistrale bereidingen) (Art. 3(1) en (2) van Richtlijn 2001/83/EG);
- Gebruik van geneesmiddelen in goedgekeurde clinical trials (Art. 3(3) van Richtlijn 2001/83/EG);
- Gebruik van geneesmiddelen in situaties van “medische noodzaak” (medical need), i.e.
  - Speciale behoefte (Art. 5(1) van Richtlijn 2001/83/EG): wanneer een individuele patiënt een speciale behoefte heeft aan een bepaald (gebruik van een) geneesmiddel, kan de individuele arts op zijn verantwoordelijkheid een niet vergund geneesmiddel of een off-label gebruik van een vergund geneesmiddel voorschrijven.
  - Noodsituaties (Art. 5(2) en (3) van Richtlijn 2001/83/EG);
  - Gebruik in schrijnende gevallen (compassionate use), waar geen andere behandeling voorhanden is (Art. 83 van Verordening 726/2004/EG).

Off-label gebruik valt onder een aantal van deze uitzonderingen.

2.2. Toegenomen aandacht voor off-label gebruik in Europese farmacovigilantieregels

Hoewel off-label gebruik slechts zijdelings wordt aangehaald in de EU wetgeving als een mogelijke uitzondering op de verplichting van VHB, wordt er in toenemende mate aandacht aan geschonken in de Europese farmacovigilantieregels.

Zo moet de vergunninghouder informatie verstrekken over (mogelijke) **neveneffecten,** zowel van het vergund gebruik als van off-label gebruik van een geneesmiddel.

Ook patiënten kunnen nevenwerkingen rapporteren over off-label gebruikte geneesmiddelen.

Daarnaast kunnen de competente autoriteiten, die beslissen over de VHB, ook eisen dat vergunninghouders een **post-autorisatie studie** uitvoeren om de veiligheid van het off-label gebruik van hun geneesmiddel te bevestigen.

De vergunninghouders moeten de competente autoriteiten ook op de hoogte brengen van **nieuwe informatie** die een invloed kan hebben op de benefit-risk evaluatie van het vergunde en het off-label gebruik van het geneesmiddel.

2.3. Maatregelen om uitbreiding van bestaande VHB's en onderzoek naar ander gebruik van reeds vergunde geneesmiddelen aan te moedigen

Zoals hierboven vermeld (zie 1.5) zijn vergunninghouders vaak niet geneigd om VHB te vragen voor off-label gebruik. Daarom werden er een aantal Europese maatregelen genomen om uitbreiding van bestaande VHB's te stimuleren en dus verder onderzoek naar reeds vergunde geneesmiddelen voor andere indicaties of doelgroepen aan te moedigen.

Er wordt een onderscheid gemaakt tussen uitbreidingen en variaties van VHB's, met verschillende (al dan niet strengere) procedures.[c] Variaties omvatten wijzigingen aan het dossier van de VHB gaande van een wijziging van de naam van het geneesmiddel tot ingrijpende wijzigingen die een grote impact hebben op de kwaliteit, veiligheid of werkzaamheid zoals toevoegingen van nieuwe therapeutische indicaties. Uitbreidingen zijn fundamentelere wijzigingen (andere dan deze die als variatie worden beschouwd) aan de onderdelen van een VHB van een geneesmiddel, zoals wijzigingen in de actieve substantie, farmaceutische vorm, dosering of wijze van toediening. Meestal zijn de procedures voor het aanvragen van een uitbreiding of een variatie **minder streng en minder duur** dan bij een eerste VHB.

Daarnaast kan er bij een vergunning voor een nieuwe indicatie **een extra jaar marktbescherming** (onder de vorm van data-exclusiviteit) toegekend.

Indien de vergunninghouder gedurende de eerste acht jaar van de tienjarige marktbescherming[d] een vergunning voor één of meer nieuwe therapeutische indicaties verkrijgt die bij de wetenschappelijke beoordeling (met het oog op het verlenen van een vergunning hiervoor) worden beschouwd als een belangrijk klinisch voordeel ten opzichte van de bestaande behandelingen, krijgt deze een jaar extra gegevensexclusiviteit (art. 10(1) Geneesmiddelenrichtlijn). Dit extra jaar kan zeer waardevol zijn aangezien het niet enkel de nieuwe indicatie maar het hele product dekt. Bovendien kan dit ook zeer nuttig zijn indien er geen afdoende bescherming (meer) is door het patent.

Wanneer een aanvraag wordt ingediend voor een nieuwe indicatie voor een bekende (oudere) stof, kan een niet-cumulatieve periode van een jaar gegevensexclusiviteit toegekend worden indien er significante pre-klinische of klinische studies werden uitgevoerd over de nieuwe indicatie (art. 10(5) Geneesmiddelenrichtlijn). Voor de oudere geneesmiddelen is dit jaar extra marktbescherming na de VHB te kort om de investering in het onderzoek naar een nieuwe indicatie te kunnen terugwinnen, vooral bij kleine populaties zoals kinderen of patiënten met zeldzame ziekten. Bovendien dekt het enkel de nieuwe indicatie. Een verdere uitbreiding van de marktbescherming zou echter gevaarlijk zijn omdat vergunninghouders daardoor generieken van de markt kunnen weren, door telkens een uitbreiding of een variatie van de VHB aan te vragen.

Een andere reden waarom bovenstaande maatregelen hun doel lijken te missen is dat het off-label gebruik in de praktijk al wijdverspreid is. Vergunninghouders genereren toch al inkomsten hieruit, zodat er geen financiële aansporing bestaat om te investeren in extra onderzoek.

Naast de mogelijkheid tot uitbreiding of variatie van de VHB bestaat er ook regelgeving die tracht onderzoek en ontwikkeling van geneesmiddelen voor zeldzame ziekten en voor kinderen te ondersteunen (zie het Wetenschappelijk Rapport, sectie 3.3.2). Deze maatregelen hebben een positief effect op het stimuleren van de beschikbaarheid van vergunde (pediatrische) geneesmiddelen. Toch blijkt daarnaast een aanzienlijk off-label gebruik te blijven bestaan. (zie referenties Wetenschappelijk Rapport 1.1. en 3.3.2.3.).

---

[c] Er zijn verschillende types van variaties, gaande van minder tot meer ingrijpend (IA, IB, II). De variaties Verordening en bijhorende guideline lijsten de wijzigingen op die kunnen worden aanzien als type II variatie (meest fundamentele wijzigingen). De wijzigingen die worden aanzien als uitbreidingen zijn opgelijst in bijlage I van de variaties Verordening. Zie voor meer informatie: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail_000029.jsp&mid=WC0b01ac0580023b16

[d] Een generiek geneesmiddel waarvoor een vergunning werd verleend mag vóór het einde van de periode van tien jaar volgend op het verlenen van de oorspronkelijke vergunning voor het referentiegeneesmiddel niet in de handel worden gebracht.

3. WELKE RUIMTE GEEFT EUROPA AAN DE LIDSTATEN OM EEN VERANTWOORD OFF-LABEL GEBRUIK TE ONDERSTEUNEN?

3.1. Evenwicht tussen bescherming van volksgezondheid en de belangen van ondernemingen

De EU is bevoegd om het **vrij verkeer van geneesmiddelen en een eerlijke concurrentie** binnen de farmaceutische sector te garanderen. Hiervoor is er, zoals hoger uiteengezet, EU reglementering opgesteld, hoofdzakelijk om de toegang van kwaliteitsvolle en veilige geneesmiddelen tot de markt te harmoniseren.

Daarnaast stellen Europeesrechtelijke principes de bescherming van de gezondheid van de burger centraal. Om die reden zijn **applicanten** verplicht om voor hun geneesmiddelen een VHB aan te vragen. De uitzonderingen op deze verplichting worden gedefinieerd in Richtlijn 2001/83/EG en Verordening 726/2004/EG en moeten restrictief worden geïnterpreteerd.[3] Off-label gebruik kan worden beschouwd als één van deze uitzonderingen.

Naast de EU zijn ook de lidstaten bevoegd om **de gezondheid van hun burgers** te beschermen. Ze zijn verantwoordelijk voor het uitstippelen van hun gezondheidszorgbeleid, en voor de organisatie en de verstrekking van gezondheidsdiensten en geneeskundige verzorging. Ze kunnen daarbij zelf beslissen waaraan zij hun middelen besteden. Mogelijke maatregelen in het kader van het gezondheidszorgbeleid zijn de terugbetaling van bepaalde geneesmiddelen, het verspreiden van informatie of het promoten van bepaald geneesmiddelengebruik.

De EU-regelgeving en rechtspraak willen een evenwicht tot stand brengen tussen enerzijds de bescherming van de volksgezondheid, en anderzijds de economische belangen van ondernemingen. Lidstaten kunnen beleidsmaatregelen rond off-label gebruik nemen als ze het Europeesrechtelijke kader voor geneesmiddelen niet ondermijnen. Ze hebben immers een verplichting tot loyale samenwerking. Dit betekent dat ze alle maatregelen moeten nemen om de verplichtingen die voortvloeien uit het Verdrag, na te leven en zich moeten onthouden van alle maatregelen die de goede werking van de Europese Unie kunnen schaden.

Tot op vandaag nam de Europese Commissie wel nog **geen duidelijk standpunt** in over de ruimte die de lidstaten krijgen bij het ondersteunen van off-label gebruik. In een Resolutie van het Europees Parlement over patiëntenveiligheid[4] werd het EMA aangespoord om een lijst op te stellen van off-label gebruikte geneesmiddelen waarvoor een vergund alternatief bestaat en om richtlijnen op te stellen over het off-label gebruik. De Europese Commissie stelde dat alhoewel het EMA een belangrijke rol zou kunnen spelen, het opstellen van een lijst mogelijks niet representatief is omdat niet alle lidstaten dezelfde vergunde producten op hun markt hebben en omdat sommige landen reeds eigen aanbevelingen rond het off-label gebruik hebben. Ook het Europees Hof van Justitie sprak zich nog niet expliciet uit over het beleid van sommige lidstaten dat off-label gebruik ondersteunt en terugbetaalt, zelfs als er een vergund alternatief bestaat.

3.2. Stimuleren van off-label gebruik louter om financiële redenen niet conform, vergoeding voorzien voor off-label gebruik bij individuele gevallen wel

Hoewel er geen rechtspraak van het Europese Hof van Justitie bestaat over de wettigheid van een nationaal beleid dat off-label gebruik ondersteunt en terugbetaalt (zoals bv. Frankrijk), kunnen een aantal principes afgeleid worden uit bestaande relevante rechtspraak. Het gaat echter steeds om uitspraken van het Hof in welbepaalde gevallen en specifieke omstandigheden. De toepassing ervan kan dus niet zonder meer worden uitgebreid naar het specifieke geval van het beleid van een lidstaat dat off-label gebruik ondersteunt en terugbetaalt.

Volgens de Europese wetgeving is **commerciële promotie[e] van geneesmiddelen voor indicaties waarvoor ze niet zijn vergund, niet toegelaten**. Het Europese Hof van Justitie stelde echter dat het gezondheidszorgbeleid van een lidstaat geen commercieel doel nastreeft. Daarom kan een financiële aanmoediging binnen een dergelijk beleid, zoals de terugbetaling van een geneesmiddel **niet worden aanzien als commerciële promotie**. Hetzelfde geldt voor het verspreiden van geneesmiddeleninformatie door een nationale overheid.

Het feit dat niet-commerciële promotie van off-label gebruik door een lidstaat op zich niet illegaal zou zijn, **is echter geen voldoende rechtvaardiging om off-label gebruik ook daadwerkelijk te gaan ondersteunen**. Zoals gezegd mogen beleidsmaatregelen de Europese (farmaceutische) regelgeving niet ondermijnen. De financiële resultaten van de vergunninghouder van een vergund geneesmiddel kunnen sterk door het beleid rond off-label gebruik van een ander geneesmiddel worden beïnvloed. Als een overheid beslist om off-label gebruik te promoten en te vergoeden om louter budgettaire redenen, wordt het bestaande systeem, dat een evenwicht nastreeft tussen bescherming van de volksgezondheid en bescherming van de industrie die onderzoek naar en investering in innovatieve en veilige geneesmiddelen voert, door het verlenen van VHB's ondermijnd.

Uit rechtspraak van het Europese Hof van Justitie (zie hoofdstuk 3.4. van het Wetenschappelijk Rapport) kan dan ook worden afgeleid **dat lidstaten off-label gebruik niet mogen aanmoedigen of terugbetalen omdat het financieel interessanter zou zijn voor de ziekteverzekering.**[5]

Het Europees Hof stelde eerder al wel dat **maatregelen die de consumptie van bepaalde geneesmiddelen sturen om op een bredere schaal het budget van de sociale zekerheid of de integriteit van het gezondheidssysteem in evenwicht te houden, kunnen worden gerechtvaardigd**. Hierbij moet wel steeds de bescherming van de volksgezondheid primeren, en de maatrgegelen mogen **geen negatief effect hebben op de effectiviteit van de principes van de VHB's en aanverwante rechten.**

Daarnaast legde een arrest van 11 juni 2015 een aantal belangrijke principes vast betreffende **de indirecte promotie van off-label gebruik.**[6] Het Hof besliste dat **bepalingen over de veiligheid en de werkzaamheid van (niet voor de vergunde indicaties relevante) off-label indicaties in de samenvatting van de productkenmerken van het geneesmiddel en in het beoordelingsrapport de marktexclusiviteit van het concurrerend (wees)geneesmiddel, die een centraal aanmoedigingsmiddel vormt voor weesgeneesmiddelen, ondermijnden**. De conclusies over de veiligheid en werkzaamheid van de niet vergunde indicaties droegen geenszins bij tot betere kennis van het geneesmiddel in de vergunde indicatie, doch vormde indirecte promotie van een off-label indicatie. Omdat marktexclusiviteit precies de belangrijkste drijfveer voor weesgeneesmiddelen is, was deze indirecte promotie dus tegenstrijdig met de doeleinden van het EU-recht.

Het arrest bevestigde ook dat **enkel de arts, gebaseerd op de patiënt-specifieke therapeutische overwegingen, verantwoordelijk is voor het voorschrijven van off-label gebruik**. De omvang van deze verantwoordelijkheid kan worden beïnvloed door bepalingen in de samenvatting van de productkenmerken en het beoordelingsrapport, die stellen dat het off-label gebruik veilig en werkzaam is. In dit geval werd dan

[e] Dit betekent dat het gebruik van het geneesmiddel buiten de vergunde indicatie wordt aangemoedigd zoals bv. het organiseren van vormingssessies, het aanbevelen van het off-label gebruik bij artsen of apothekers door 'consultants', financieren van onderzoek en studiebeurzen voor marketingdoeleinden.

ook geoordeeld dat het opnemen van deze bepalingen in de betreffende documenten onwettig was.

Wij kunnen uit dit alles besluiten dat p**romotie van off-label gebruik** uit kostenoverwegingen niet conform de huidige Europese wetgeving is. **Lidstaten mogen** echter wel **terugbetaling voorzien** voor off-label gebruik, waar de arts per individuele patiënt zal oordelen dat dit de beste optie is. Daarnaast **mogen lidstaten ook informatie verschaffen aan de artsen** over off-label gebruik als hierdoor geen afbreuk gedaan wordt aan de beoordelingsvrijheid en beslissingsexclusiviteit van de arts. Het **ter beschikking stellen van evidence over off-label gebruik** lijkt dan ook **verantwoord**.

Op basis van deze bevindingen werd een stappenplan uitgewerkt dat kan worden gebruikt voor een nationaal beleid rond off-label gebruik (zie verder).

4. AANSPRAKELIJKHEID BIJ OFF-LABEL GEBRUIK

Zoals gezegd verbiedt de Europese wetgeving off-label gebruik niet. Toch kunnen de hieronder vermelde partijen in bepaalde gevallen aansprakelijk worden gesteld voor de schade die er eventueel door wordt veroorzaakt.

4.1. Productaansprakelijkheid van de producent

De EU wetgeving bepaalt dat een producent aansprakelijk is voor een defect aan zijn product, zonder dat daarbij zijn fout moet worden aangetoond.[7] De producent is aansprakelijk voor negatieve effecten van het geneesmiddel in de vergunde toepassing waarvoor hij niet gewaarschuwd heeft en die zich toch voordoen ondanks gebruik volgens de aanwijzingen in de bijsluiter (on-label).

Het is echter onwaarschijnlijk dat de producent aansprakelijk zou worden gesteld voor schade aan de patiënt door off-label gebruik, als de patiënt goed via de bijsluiter en door de arts werd geïnformeerd over de mogelijke risico's en als de schade niet werd veroorzaakt door een inherent defect aan het product of in de bijsluiter. Het risico op aansprakelijkheid wordt wel groter als de producent niet waarschuwde voor mogelijke schadelijke neveneffecten van het off-label gebruik van zijn product terwijl hij hiervan op de hoogte was of moest zijn en/of als hij er actief promotie voor voerde (hetgeen onwettig is). Door de toenemende aandacht voor off-label gebruik in de pharmacovigilantieregels (zie 2.2) wordt off-label gebruik geacht voorzienbaar te zijn voor de producent.

Om het risico op aansprakelijkheid zoveel mogelijk in te perken zouden producenten dus best de kwaliteit en veiligheid van hun geneesmiddelen opvolgen en waarschuwingen over mogelijke neveneffecten of tegenindicaties van (off-label) gebruik van het geneesmiddel in de bijsluiter laten opnemen.

4.2. Aansprakelijkheid van de arts-voorschrijver

Op basis van het principe van de therapeutische vrijheid kunnen artsen geneesmiddelen off-label voorschrijven, maar dit sluit hun burgerlijke aansprakelijkheid niet uit wanneer de patiënt daardoor schade lijdt. Hun aansprakelijkheid voor schade door off-label gebruik moet per geval worden ingeschat, en de rechtbanken zullen daarbij nagaan wat een zorgvuldige, redelijke arts in dezelfde omstandigheden zou hebben gedaan. Daarbij zullen de rechters zich baseren op drie criteria:

- *Wat is de gebruikelijke praktijk, en hoort het off-label voorschrijven van het geneesmiddel daarbij?*

  Zoals reeds opgemerkt is het off-label voorschrijven van geneesmiddelen een wijdverspreide medische praktijk, vooral als er geen alternatieve, vergunde behandeling bestaat. Als dit echter wel het geval is, zal het risico dat de arts aansprakelijk wordt gesteld hoger liggen. Hij/zij zal dan moeten aantonen dat het off-label voorgeschreven geneesmiddel in de praktijk de standaardbehandeling is of dat voor de individuele patiënt de off-label behandeling de beste was (bijvoorbeeld omdat de patiënt het vergunde product niet verdraagt).

- *Is er een wetenschappelijke basis voor het off-label gebruik?*

  Wanneer een arts zich heeft gebaseerd op wetenschappelijk valide klinische praktijkrichtlijnen of op wetenschappelijke literatuur wordt hij geacht voorzichtig en zorgvuldig te hebben gehandeld.

- *Geïnformeerde toestemming*

  De rechtbank zal ook nagaan of de patiënt voor de opstart van de behandeling een geïnformeerde toestemming heeft gegeven.[f] Deze moet expliciet zijn. Het is dus zeer belangrijk dat artsen hun patiënten uitleggen dat het voorgestelde geneesmiddel off-label wordt gebruikt en de mogelijke risico's van het off-label gebruik uitleggen. Als er weinig of geen klinisch onderzoek werd gedaan naar dit specifieke gebruik, moet de patiënt hiervan op de hoogte worden gebracht.

Aan de andere kant kan in bepaalde omstandigheden, en volgens dezelfde principes, het NIET off-label voorschrijven van een geneesmiddel ook als een fout van de arts worden beschouwd.

Indien een arts verantwoordelijk is voor fysieke schade bij de patiënt door onrechtmatig off-label voor te schrijven, zal hij/zij ook strafrechtelijk en disciplinair kunnen worden gestraft.

4.3. Aansprakelijkheid van de apotheker en het Medisch Farmaceutisch Comité

Apothekers kunnen aansprakelijk worden gesteld voor de schade door een foutieve magistrale bereiding. Ze zijn verantwoordelijk voor de kwaliteit van de bereiding: correcte weging, onzuiverheden, correcte producten…. Wanneer het gaat om een bereiding die gebruikt wordt in ongebruikelijke omstandigheden of voor toepassingen die niet bestudeerd zijn in klinische studies en/of die niet gevalideerd werden door een VHB, moet de apotheker bijzonder voorzichtig zijn.

De apotheker moet ook het voorschrift analyseren op farmacologische aspecten, indicaties, interacties, mogelijke bijwerkingen en andere geneesmiddelgebonden problemen.[8] Hij moet ook nagaan of de producten voor de patiënt het meest aangewezen zijn, zonder daarbij afbreuk te doen aan de therapeutische vrijheid van de arts. De apotheker moet dus de klanten goed adviseren over het off-label gebruik van een geneesmiddel. Apothekers zijn echter vaak niet op de hoogte van de indicatie en dus het off-label gebruik van een geneesmiddel dat zij afleveren. Zij kunnen wel het off-label gebruik nagaan wat betreft de patiëntengroep (kinderen, zwangeren...), dosis en toedieningsweg, maar niet de indicatie. In die zin lijkt het risico op aansprakelijkheid voor het niet-adviseren van off-label gebruik waarvan zij niet op de hoogte konden zijn dan ook beperkt.

Het Medisch Farmaceutisch Comité (MFC) is een wettelijk orgaan in een ziekenhuis dat bepaalt welke geneesmiddelen artsen in het ziekenhuis mogen voorschrijven. Deze geneesmiddelen worden opgenomen in het Therapeutisch Formularium. Op basis van hun therapeutische vrijheid

[f] Een advies van de nationale orde van geneesheren van 5/09/2009 stelt hierover dat de patiënt grondig ingelicht dient te worden: '*Overeenkomstig artikel 7, §2, van de wet van 22 augustus 2002, betreffende de rechten van de patiënt moet de arts de patiënt mondeling en/of schriftelijk in een duidelijke taal alle noodzakelijke uitleg verschaffen omtrent de therapeutische indicatie die het geneesmiddelenvoorschrift rechtvaardigt*'

mogen artsen afwijken van de richtlijnen van het MFC, bijvoorbeeld als zij van oordeel zijn dat off-label gebruik voor een bepaalde patiënt niet de beste of zelfs een schadelijke therapeutische optie is, moeten zij zelfs afwijken van de richtlijnen van het MFC. De alternatieven die de arts wil voorschrijven zullen echter niet altijd permanent beschikbaar zijn in de ziekenhuisapotheek.

De regelgeving bepaalt dat het formularium op een overwogen en economisch verantwoorde wijze moet worden samengesteld.[9] Er is echter niet bepaald dat een MFC zich bijvoorbeeld aan de informatie in de bijsluiter zou moeten houden. Discussies zijn mogelijk over het opnemen in het formularium van gelijkaardige geneesmiddelen met maar deels overlappende indicatielijst. Dit is bv. het geval voor verschillende low molecular weight heparines (medicatie die het bloed minder vlug laat klonteren). Alleen Clexane heeft bv. ook de indicatie bedlegerige patiënten (zonder chirurgie) en dus durft het ziekenhuis bv. Fragmin niet selecteren als enige gefractioneerde heparine voor het formularium. Dit betekent dat indien het MFC alle mogelijke indicaties on-label wil voorzien in het formularium, dikwijls meerdere producten zullen moeten worden opgenomen. Dit is soms niet meteen het gewenste, optimale beleid voor een beheerder.

Op basis van de algemene zorgvuldigheidsplicht van het MFC, moet zij haar beslissingen steunen op de beschikbare wetenschappelijke kennis over een geneesmiddel. Het exclusief opnemen van bepaalde geneesmiddelen in het formularium louter omwille van budgettaire overwegingen lijkt dan ook moeilijk te verantwoorden. Zoals reeds aangehaald blijft de eindverantwoordelijkheid om een geneesmiddel voor te schrijven wel bij de arts. Het is aan een rechter om geval per geval te oordelen over de respectievelijke aansprakelijkheid van de betrokken partijen (de arts, het MFC, het ziekenhuis, enz.).[g]

4.4. Aansprakelijkheid van de overheid

Nationale overheden hebben de algemene plicht de volksgezondheid te beschermen en te promoten. Zij mogen beleidsmaatregelen nemen rond het off-label gebruik voor zover ze het Europeesrechtelijke kader voor geneesmiddelen niet ondermijnen. Dit komt er onder meer op neer dat zij geen afbreuk mogen doen aan de effectiviteit van de VHB en de rechten die er aan verbonden zijn. Het off-label voorschrijven blijft de individuele verantwoordelijkheid van de arts en beleidsmaatregelen mogen hier niet tegen in gaan. Als een overheid off-label gebruik promoot omwille van kostenbesparende redenen, kan deze overheid mogelijks aansprakelijk worden gesteld.

Er zal dan worden nagegaan of een andere normaal zorgvuldige overheid in dezelfde omstandigheden op dezelfde manier zou kunnen hebben gehandeld. Andere Europese overheden, zoals Frankrijk, Hongarije en Italië beslisten reeds om off-label gebruik omwille van economische redenen in aanmerking te nemen voor vergoeding, zelfs als er een vergund alternatief voorhanden is (zie kader onder hoofdstuk 6). Er is tot op heden echter nog geen uitspraak over de conformiteit van deze beslissingen met het EU recht.

g Wie precies de aansprakelijkheid draagt wordt ondermeer bepaald door de juridische verhoudingen tussen de verschillende partijen (met wie heeft de patiënt gecontracteerd, wat is de arbeidsrechtelijke band tussen de arts en het ziekenhuis,…).

5. DE BELGISCHE REGELGEVING BETREFFENDE OFF-LABEL GEBRUIK

5.1. Welke regeling bestaat er vandaag voor off-label gebruik in België?

5.1.1. Wet op de geneesmiddelen

Artikel 6 van de Belgische wet op de geneesmiddelen vermeldt een aantal gevallen waar geneesmiddelen mogen worden gebruikt zonder VHB of buiten de voorwaarden van hun VHB. Hoewel de meeste bepalingen een toepassing zijn van de Europese regelgeving, heeft de Belgische wetgeving een ruimer kader voorzien.

1. Speciale behoeften (art. 6 quater, 1°)

De patiënt heeft een speciale behoefte die niet adequaat kan worden behandeld met de geneesmiddelen die in België vergund zijn, tenzij met het (onvergunde) product in kwestie. De wetgever kan dan beslissen dat dit geneesmiddel voor een enkele patiënt of voor een groep van patiënten mag worden gebruikt onder rechtstreekse, persoonlijke verantwoordelijkheid van de arts. Dit is dus een toepassing van de therapeutische vrijheid van de arts.

2. Schrijnende gevallen of 'compassionate use' (art. 6 quater, §1, 2°):

Voor patiënten met een chronische ziekte, een ziekte die de levenskwaliteit ernstig aantast of een levensbedreigende ziekte, die niet afdoende kan worden behandeld met een vergund geneesmiddel kan de overheid **het gebruik van geneesmiddelen zonder VHB, dus van niet-vergunde producten toelaten**, mits er voor het betrokken product al een VHB-aanvraag werd ingediend of er een klinisch onderzoek voor de betreffende indicatie aan de gang is.

3. Medisch noodprogramma of medical need (art. 6 quater, §1, 3°):

In dit geval heeft het product **WEL al een VHB verkregen, maar NIET** voor de behandeling van een bepaalde chronische ziekte, of een ziekte die de levenskwaliteit ernstig aantast of een levensbedreigende ziekte die niet afdoende kan worden behandeld met een product dat voor die indicatie vergund is en commercieel beschikbaar is in België. Het gaat dus om off-label gebruik van een vergund product. De overheid kan dit gebruik toestaan, als minstens één van de volgende bijkomende voorwaarden vervuld zijn:

- een aanvraag tot VHB voor deze indicatie is ingediend OF
- de VHB voor de indicatie is verkregen, maar het product is niet commercieel beschikbaar OF
- klinisch onderzoek voor deze indicatie is bezig of klinische proeven werden uitgevoerd die de geschiktheid van het geneesmiddel voor de behandeling van de betrokken aandoening aantonen.

4. Import voor een individuele patiënt vanuit een andere lidstaat (art 6 quater §1, 4°)

De wet voorziet dat voor een individuele patiënt de toelating kan worden gegeven om een onvergund product in te voeren vanuit een andere lidstaat, waar het product wel vergund is ("parallel import"). Voorwaarde is dan wel dat er geen afdoend vergund product bestaat in België of dat dergelijk product tijdelijk of permanent onbeschikbaar is.

5. Ernstige bedreiging van volksgezondheid (art 6quater, §1, 5°)

De minister van Volksgezondheid kan ook de verdeling van onvergunde producten toelaten als de volksgezondheid ernstig wordt bedreigd.

6. Geen VHB vereist, wegens gebrek aan relevantie (art 6 quater §3)

Dit is het geval voor producten die niet industrieel worden geproduceerd (bijv. plasma, bloed, magistrale bereidingen) of wanneer er alternatieve beveiligings- en toelatingsprocedures van toepassing zijn (bijv. producten die in medische experimenten worden gebruikt).

5.1.2. Therapeutische vrijheid van de arts om off-label voor te schrijven

Het mogen off-label voorschrijven van een geneesmiddel maakt deel uit van de therapeutische vrijheid van de arts. Voorwaarde is wel dat hij van de patiënt hiervoor de geïnformeerde toestemming krijgt, en dat de off-label behandeling met het geneesmiddel wetenschappelijk onderbouwd is. Als de patiënt door het off-label gebruik schade lijdt, kan de arts immers hiervoor aansprakelijk worden gesteld, zoals reeds opgemerkt in sectie 4.2. Anderzijds kan het een medische fout zijn als de arts een noodzakelijk geneesmiddel niet gebruikt, ook al is dit in een off-label indicatie.

Vele artsen schrijven off-label voor terwijl ze onvoldoende de verplichtingen en risico's kennen. Daarom kan het nuttig zijn voor de overheid om informatiecampagnes te organiseren (zie sectie 7.1 en aanbevelingen).

5.1.3. Vrijheid van onderzoekers om studies over off-label gebruik van geneesmiddelen uit te voeren

Onderzoekers-sponsors hebben het recht om off-label gebruik van geneesmiddelen te onderzoeken, op voorwaarde dat ze de regelgeving over de medische experimenten[10] respecteren. Ook hier is de geïnformeerde toestemming van de betrokken patiënten van cruciaal belang. Bovendien kan een klinische proef pas starten na de goedkeuring door een Commissie voor medische ethiek en als de bevoegde overheid (FAGG) geen bezwaren gemeld heeft binnen de termijn voorzien in de wet inzake experimenten op mensen. Zoals reeds vermeld in sectie 1.5, is het echter vaak zeer moeilijk voor onderzoekers-sponsors om een VHB te bekomen voor off-label gebruik, zonder de ondersteuning van de vergunninghouder.

5.1.4. Promotie van off-label gebruik is verboden voor de producent

Commerciële promotie van geneesmiddelen voor off-label gebruik door producenten, zoals bv. het organiseren van vormingssessies, het aanbevelen van het off-label gebruik bij artsen of apothekers door 'consultants', financieren van onderzoek en studiebeurzen voor marketingdoeleinden, zijn niet toegelaten (art. 9 § 1 Geneesmiddelenwet[11]). Het bespreken van louter wetenschappelijke resultaten is echter wel toegestaan als het niet bedoeld is om de verkoop of het voorschrijven van het geneesmiddel aan te moedigen.

5.2. Vergoeding van off-label gebruik in België

5.2.1. Unmet medical need programma

Sinds 2014[12] kan een farmaceutisch bedrijf, de minister van Sociale Zaken of Volksgezondheid of het College van Geneesheren-Directeurs voor een groep van patiënten (cohorte) een financiële tegemoetkoming aanvragen voor bepaalde innovatieve geneesmiddelen, zelfs nog voordat ze vergund zijn. Deze nieuwe procedure kreeg de naam "Unmet Medical Need" (onbeantwoorde medische nood) en laat toe om sneller toegang te verkrijgen tot innovatieve geneesmiddelen. Op basis van de aanvraag neemt het College van Geneesheren-Directeurs een cohorte-beslissing, waarna voor elke patiënt een individuele aanvraag kan worden gedaan. Als de individuele beslissing positief is, betaalt de patiënt niets voor het geneesmiddel.

Hiervoor moeten de volgende cumulatieve voorwaarden vervuld zijn:

1. Het geneesmiddel is bestemd voor de behandeling van een **ernstige of levensbedreigende aandoening**; EN
2. Er bestaat **geen aanvaardbare alternatieve behandeling** die door de ziekteverzekering wordt terugbetaald ('behandeling' betekent hier alle soorten behandelingen, dus niet alleen met geneesmiddelen); EN
3. Het geneesmiddel wordt gebruikt voor de behandeling van een ***schrijnend geval (compassionate use)*** of binnen **een medisch noodprogramma (zie 5.1.1)**; EN
4. Het geneesmiddel wordt gebruikt voor een aandoening die voorkomt op de lijst van unmet medical need.[h] Indien het niet mogelijk was om tijdig een aanvraag tot inschrijving op de lijst in te dienen kan een geneesmiddel toch in aanmerking komen voor een cohortbeslissing als de Algemene raad het toegelaten heeft na advies van de "Commissie voor advies in geval van tijdelijke tegemoetkoming voor het gebruik van een geneesmiddel" en van het College van geneesheren-directeurs.

[h] Firma's of de Minister van Sociale Zaken of Volksgezondheid kunnen jaarlijks tot 15 mei een aanvraag tot opname op de lijst indienen. Op 31 oktober stelt de Algemene Raad de definitieve lijst op voor het jaar erop. Er wordt daarbij rekening gehouden met adviezen van de "Commissie voor advies in geval van tijdelijke tegemoetkoming voor het gebruik van een geneesmiddel" en het College van Geneesheren-Directeurs. Ook de economische en medische impact speelt een rol. Op het moment van het schrijven van dit rapport werd er nog geen lijst opgesteld.

Omdat deze maatregel zeer recent is, is het op dit moment (juli 2015) nog te vroeg om zijn impact in te schatten. In het recente toekomstpact voor de patiënt met de farmaceutische industrie (hierna geneesmiddelenpact) werd wel vermeld dat het unmet medical needs programma eind 2016 geëvalueerd zal worden. In functie van de resultaten zullen procedure en budget worden aangepast. We stellen echter nu al de volgende mogelijke afremmende factoren vast.

Hoewel het College van Geneesheren-Directeurs en de Minister van Sociale Zaken of Volksgezondheid naast de producent een initiatiefrecht hebben om een cohorte-aanvraag te doen, blijft de medewerking van het farmaceutisch bedrijf vereist. Het geneesmiddel moet immers al deel uitmaken van een programma voor compassionate use of gebruikt worden binnen een medisch noodprogramma. Hiervoor is op zijn minst de medewerking van de producent nodig: hij moet zijn product ter beschikking stellen, gegevens aanleveren over het productieproces etc. Een producent kan bovendien op eigen initiatief een compassionate use of medisch noodprogramma stopzetten.

Er kunnen **verschillende redenen zijn waarom een producent niet in een compassionate use of medisch noodprogramma wil stappen.** Als voor de nieuwe indicatie een veel hogere dosis moet worden gebruikt dan voor de indicatie waarvoor de VHB bestaat, zou de producent terughoudend kunnen zijn om voor de nieuwe indicatie in het medisch noodprogramma te stappen. Hij loopt dan immers het risico dat de prijs van het geneesmiddel onder druk zal komen wanneer blijkt dat de therapeutische meerwaarde van het geneesmiddel in de nieuwe indicatie niet in verhouding staat tot de meerkost op basis van de huidige prijs.

De niet-klinische data (o.a. toxicologie) waarover een bedrijf beschikt maar die niet publiek zijn, kunnen ook een reden zijn waarom bepaalde indicaties al dan niet verder ontwikkeld worden.

Ook kan meespelen dat de kosten voor het opzetten van een programma met datacollectie voor de producent niet opweegt tegen de eventuele toekomstige baten. Bovendien brengt een compassionate use of medical need programma ook verantwoordelijkheden met zich mee op gebied van farmacovigilantie. Zo zal de arts die de compassionate use of medical need toepassing aanvraagt enige informatie over werking en nevenwerkingen aan de producent moeten rapporteren. Dit kan een impact hebben op het gebruik van het geneesmiddel.

Er zijn ook nog een aantal onduidelijkheden rond de modaliteiten van een vergoeding van producten in een compassionate use of medical need programma. Zo werd er niet bepaald op welke manier de vergoeding van deze producten zal worden bepaald. Omdat er geen afdoend, terugbetaald alternatief bestaat, is er geen prijscomparator. Bovendien is het niet duidelijk of de prijs die werd vastgesteld in het unmet medical need programma, ook een invloed zal hebben op de uiteindelijke prijs als het product een MA heeft verkregen. Een evaluatie van de bestaande programma's lijkt dan ook nodig voor een optimale toepassing ervan.

Tabel 1 – Compassionate use - medical need programma en vergoeding via het Unmet Medical Need programma

Gebruik in vervroegde markttoegang	Compassionate use (CU)	Medical need programma (MN)
VHB?	Nee **= Gebruik van niet-vergund product**	Ja, maar voor (een) andere indicatie(s) **= Off-label gebruik (sensu stricto)**
Aanvraag VHB bezig?	Ja of clinical trial bezig	Ja of clinical trial bezig
Voor wie?	patiënten met een chronische ziekte, een ziekte die de levenskwaliteit ernstig aantast of een levensbedreigende ziekte, die niet afdoende kan worden behandeld met een vergund geneesmiddel	patiënten met een chronische ziekte, een ziekte die de levenskwaliteit ernstig aantast of een levensbedreigende ziekte die niet afdoende kan worden behandeld met een geneesmiddel dat voor die indicatie vergund is en commercieel beschikbaar is in België.
Aanvrager	Producent of andere belanghebbende partij, inclusief de Minister van Volksgezondheid of Sociale Zaken	Producent of andere belanghebbende partij, inclusief de Minister van Volksgezondheid of Sociale Zaken

Financiële tegemoetkoming	Unmet medical need programma
Aanvrager	Producent College Geneesheren-Directeurs* Minister van Sociale Zaken of Volksgezondheid*
Voorwaarden	• geneesmiddel voor ernstige of levensbedreigende aandoening • geen terugbetaalde aanvaardbare alternatieve behandeling • geneesmiddel in CU of MN programma; • geneesmiddel gebruikt voor een aandoening die voorkomt op de lijst van unmet medical need.

** In de praktijk hangt de aanvraag af van de goodwill van het bedrijf*

5.2.2. *Individuele aanvraag door de patiënt bij het Bijzonder Solidariteitsfonds*

Individuele patiënten met een zeer ernstige aandoening kunnen ook een aanvraag doen bij het Bijzonder Solidariteitsfonds (BSF) voor een financiële tussenkomst voor bepaalde zeer dure medische verstrekkingen en behandelingskosten, waarvoor geen terugbetaling voorzien is. Bepaalde gevallen van off-label gebruik zonder terugbetaald afdoend alternatief kunnen dus in aanmerking komen voor dergelijke tegemoetkoming.

Er kan een beroep worden gedaan op het BSF in een van de volgende gevallen[13]:

- de indicatie waarvoor de arts de verstrekking heeft voorgeschreven, is zeldzaam
- zeldzame aandoening
- zeldzame aandoening waarvoor de patiënt een continue en complexe verzorging nodig heeft
- medische hulpmiddelen en/of verstrekkingen die innovatieve medische technieken zijn, met uitzondering van de geneesmiddelen.
- behandeling van een chronisch zwaar ziek kind.
- verzorging in het buitenland.

Daarnaast moet voor elk van deze categorieën voldaan zijn aan bepaalde criteria. De belangrijkste criteria zijn:

- De verstrekking is duur.
- De wetenschappelijke waarde en doeltreffendheid van de verstrekking zijn op een gemotiveerde wijze en in ruime mate erkend door de gezaghebbende medische instanties.
- De verstrekking is voorgeschreven voor de behandeling van vitale functies die bedreigd zijn.
- Een andere behandeling die voor terugbetaling of voor een andere bron van financiering in aanmerking komt, is onmogelijk voor de patiënt.
- De verstrekking is voorgeschreven door een geneesheer-specialist, gespecialiseerd in de betreffende aandoening.

Het BSF heeft een gesloten budget en legt zelf de vergoedingsbasis vast per individuele aanvraag. Zo kan bijvoorbeeld het Fonds voor 75% van de kosten tussenkomen, waarbij de patiënt de overige 25% draagt, met een maximum eigen bijdrage van €1250 per jaar. Het is echter niet verduidelijkt wie de kosten draagt als deze eigen bijdrage wordt overschreden. Indien dit verschil niet ten laste wordt genomen door het bedrijf zal de facto de zorgverstrekker, het ziekenhuis of een andere partij deze kosten dragen.

De tegemoetkoming door het BSF kan de producenten ontmoedigen om in een programma te stappen. Als het BSF reeds een vergoeding toekent, heeft de producent vaak minder reden om het product gratis aan de patiënt ter beschikking te stellen in een medical need of compassionate use programma in afwachting van een eventuele tegemoetkoming via het unmet medical need programma of via de normale terugbetalingsprocedure.

Voor een tussenkomst door het BSF zijn er ook geen specifieke vereisten op gebied van hoeveelheid of kwaliteit van de evidence. Het experimentele stadium moet voorbij zijn, maar door de aard van de aanvragen (zeldzaam, moeilijk te kaderen in een reguliere terugbetaling) moet men soms terugvallen op kleine reeksen of case reports. In tegenstelling tot bij de medical need en compassionate use programma's moet er geen clinical trial of een aanvraag tot VHB aan de gang zijn. Bovendien moet er na de tegemoetkoming geen bijkomende evidence worden gegenereerd of worden de effecten van het gebruik van het geneesmiddel niet opgevolgd. Op die manier kan het BSF jarenlang tussenkomen, zonder dat er op lange termijn een evaluatie gebeurt van het gebruik van het geneesmiddel. Het hoger beschreven unmet medical need programma, dat werd geïntegreerd in het BSF, werd onder meer opgezet om aan deze problematiek tegemoet te komen.

BSF als wachtkamer, met vergoeding van off-label gebruik

Het oraal gebruik van Nizoral (ketoconaloze) als antischimmel middel werd gestopt nadat ernstige gevallen van levertoxiciteit gemeld werden. Dezelfde molecule blijkt in dezelfde dosis echter ook de productie van steroïden te blokkeren. Om die reden erkende het EMA in 2012 deze molecule als weesgeneesmiddel voor de behandeling van het zeldzame syndroom van Cushing. Er is geen specialiteit hiervoor beschikbaar maar ketoconazole staat nu wel op de lijst van vergunde grondstoffen (dit mag niet verward worden met het begrip 'vergund geneesmiddel' dat in de inleiding werd gedefinieerd). In afwachting van een terugbetaling van een magistrale bereiding met ketconazole wordt het BSF nog steeds als een soort wachtkamer gebruikt om een vergoeding te bekomen.

5.2.3. Terugbetaling via de verplichte ziekteverzekering

Naast de financiële tegemoetkoming binnen het kader van het unmet medical need programma of door het BSF, die slechts gelden voor een beperkte niche van off-label gebruik, kan off-label gebruik ook worden terugbetaald via de "reguliere" terugbetalingsprocedures. In tegenstelling tot de tussenkomst via het BSF of het unmet medical need programma is dit ook mogelijk als er wel een vergund alternatief bestaat.

Geneesmiddelen worden in België voor de vergoedbaarheid ingedeeld in een aantal categorieën (A, B, C, Cs, Cx, D, Fa, Fb) en hoofdstukken (I, II, III, IV, IVbis, VII) van de lijst van de vergoedbare farmaceutische specialiteiten.[14] In de context van off-label gebruik wordt er hieronder een voorbeeld gegeven waarbij er een verschuiving van hoofdstuk IV naar I werd doorgevoerd.

Geneesmiddelen in hoofdstuk I konden aanvankelijk enkel worden terugbetaald voor de vergunde indicatie vermeld in de bijsluiter, **maar sinds een wetswijziging in 2012 kan off-label gebruik ook worden vergoed.**[15]

De terugbetaling van een **geneesmiddel dat ingeschreven is in hoofdstuk IV** is onderworpen aan voorwaarden, die worden opgelegd om medische en/of economische redenen. Dit betekent dat de terugbetaling beperkt wordt bv. qua indicaties, doelgroep, leeftijd, doseringen, voorschrijvers…. Bovendien is hiervoor meestal een voorafgaande machtiging van de adviserend geneesheer van het RIZIV nodig.[i] Behalve voor de geneesmiddelen in hoofdstuk IV, moet de arts nergens de indicatie, doelgroep, leeftijd etc. vermelden. Het is dus niet bekend of de vergoedingen die het RIZIV betaalt, betrekking hebben op vergund of op off-label gebruik.

Sinds de wetswijziging van 2012, verplaatste het RIZIV - met akkoord van de producent en mits prijsdaling om budgettaire gevolgen van verhoogde volumes te neutraliseren - regelmatig geneesmiddelen van hfst. IV naar hfst. I. De bedoeling was een vergoeding toe te laten die breder is dan de tot dan toe vergoedbare indicaties, doelgroepen, doseringen, voorschrijvers,… (m.a.w. breder dan de vergoedingscriteria bepaald voor Hoofdstuk IV geneesmiddelen). Op deze manier werd de vergoeding van het off-label gebruik van geneesmiddelen ook impliciet gefaciliteerd.

Het recente geneesmiddelenpact bevat trouwens eveneens de intentie om goedkope off-patent kankergeneesmiddelen in te schrijven in hoofdstuk I, waardoor deze worden vrijgesteld van de "hoofdstuk IV procedures". Bedoeling is ook dat hun gebruik daarbij wordt gemonitord en opgevolgd om een medisch verantwoord en rationeel gebruik te blijven verzekeren.

Off-label gebruik **in ziekenhuizen** kan ook voor vergoeding in aanmerking komen. Sinds 1 juli 2006 passen de acute ziekenhuizen voor alle terugbetaalde geneesmiddelen een forfaitair terugbetalingssysteem toe, per verblijf, ongeacht het reële gebruik. Bepaalde producten zijn echter uitgesloten van deze forfaitarisering, zoals weesgeneesmiddelen, cytostatica, immunoglobulinen, HIV remmers, …

[i] Als algemene regel (met uitzonderingen) voor ambulante aflevering, en in welbepaalde situaties bij gebruik in het ziekenhuis.

Off-label gebruik van geneesmiddelen in ziekenhuizen kan op de volgende manieren worden vergoed:

- het geneesmiddel wordt vergoed in hfst. I:
  - De regels van hoofstuk I gelden. Sinds de wetswijziging van 2012 kan dus ook off-label gebruik worden vergoed.
- het geneesmiddel wordt onder bepaalde voorwaarden terugbetaald (hfst. IV):
  - Als het geneesmiddel BINNEN het forfait valt, is er geen voorafgaande machtiging door de adviserend geneesheer nodig (tenzij uitzondering): er is een onweerlegbaar vermoeden dat aan de vergoedingsvoorwaarden wordt voldaan, en de procedure van hfst. I. wordt virtueel gevolgd.
  - Als het geneesmiddel BUITEN het forfait valt, worden enkel de in de vergoedingscriteria vermelde toepassingen vergoed. De bewijsstukken dat het volgens de RIZIV-regels werd gebruikt, worden bij de factuur gevoegd. Voor sommige geneesmiddelen is er een formulier voorzien dat bijgehouden wordt door de ziekenhuisapotheker en dat ter beschikking wordt gehouden voor de adviserend geneesheer. Als er een off-label toepassing wordt voorgeschreven, betaalt de patiënt de kostprijs van het geneesmiddel, mits kennisgeving/verantwoording door het ziekenhuis aan de adviserend geneesheer dat niet aan de vergoedingsvoorwaarden werd voldaan. Indien deze kennisgeving niet gebeurt, kan de facturatie aan de patiënt herroepen worden.

Sinds 2012 voorziet Categorie F de mogelijkheid voor de ziekteverzekering om een vast bedrag terug te betalen, wanneer er voor een behandeling van een ziekenhuispatiënt meerdere, vaak dure geneesmiddelen bestaan. De ziekteverzekering zou bijvoorbeeld een vast bedrag kunnen terugbetalen, dat eventueel iets hoger ligt dan de prijs van het goedkoopste (off-label) geneesmiddel. Als patiënten het duurdere geneesmiddel dan toch moeten nemen, omdat ze bvb het goedkopere product niet verdragen, kan hen het verschil tussen het vast bedrag en de hogere kostprijs niet worden aangerekend. Ziekenhuizen kunnen in dit voorbeeld dan de opbrengsten, die ze genereren door gebruik van het goedkoopste product, hiervoor aanwenden. Een toepassing van dit vergoedingsmechanisme voor off-label geneesmiddelen zou bijvoorbeeld kunnen passen in het stappenplan (zie 7.1).

Cellcept (mycofenolaat mofetil): voorbeeld van transfert van hoofdstuk IV naar hoofdstuk I

Cellcept (mycofenolaat mofetil) en zijn generieken zijn niet opgenomen in het ziekenhuisforfait. Ze hebben enkel als indicatie de preventie van afstoting van het implantaat van een solied orgaan (lever, nier, hart), en zijn als zodanig in hoofdstuk IV opgenomen. De molecule wordt echter ook off-label gebruikt bij beenmerg transplantatie en ze wordt uitgetest bij allerlei auto-immuunziekten. Tijdens de periode dat CellCept in hoofdstuk IV stond, ontving het College (BSF) frequent aanvragen voor off-label indicaties. Sinds de transfert naar hoofdstuk I ontvangt het BSF geen aanvragen meer.

6. REGELGEVING OFF-LABEL GEBRUIK IN HET BUITENLAND

In het wetenschappelijk rapport (hoofdstuk 6) beschrijven we de regelgeving i.v.m. off-label gebruik van geneesmiddelen in Frankrijk, Italië, Spanje, Oostenrijk, Duitsland, het Verenigd Koninkrijk, Nederland, China en de Verenigde Staten.

Ofschoon off-label gebruik wijdverspreid is, bestaat er **geen uniform beleid** en hanteren alle landen hun eigen normen. Naast de toepassing van de Europese regelgeving (zie 2.1.), hebben sommige landen aanvullende wetgeving opgesteld. Zo is in Nederland off-label gebruik door een individuele arts wettelijk toegestaan, maar wel onder bepaalde voorwaarden. Het gebruik van het geneesmiddel voor de toepassing (bv. indicatie/doelgroep) moet worden geadviseerd in richtlijnen of protocollen. Als deze nog in ontwikkeling zijn, moet er overleg plaatsvinden tussen de voorschrijver en de apotheker. Daarnaast moet de patiënt correct worden geïnformeerd en instemmen met het off-labelgebruik.

Andere landen, zoals het Verenigd Koninkrijk, wijzen op het gebruik door artsen van klinische praktijkrichtlijnen en wetenschappelijke evidence reports, waarin off-label gebruik (wetenschappelijk) ondersteund of geadviseerd wordt. In sommige landen zijn vergoedingssystemen voorzien voor wetenschappelijk verantwoord off-label gebruik, meestal voor de gevallen waar geen vergund alternatief bestaat. Slechts enkele landen, waaronder Frankrijk en Italië, voorzien ook vergoeding van off-label gebruik ook als er reeds een vergund alternatief bestaat.

Het vormen echter allemaal slechts ad hoc oplossingen, die als reactie op de zaak Lucentis/Avastin (zie kader) in de wetgeving werden opgenomen. De conformiteit met de EU-regelgeving werd echter nog niet bevestigd. In geen enkele bestudeerde buitenlandse wetgeving is commerciële promotie voor off-label gebruik toegestaan. In alle landen wordt wel **vereist dat off-label gebruik wetenschappelijk onderbouwd is** en dat de **patiënt op een adequate manier wordt geïnformeerd**.

Off-label gebruik van Avastin (bevacizumab) om financiële redenen

Avastin (bevacizumab) en Lucentis (ranibizumab) zijn geneesmiddelen die worden gebruikt voor het behandelen van natte leeftijdsgebonden maculadegeneratie (AMD), een oogaandoening die kan leiden tot gezichtsverlies.

Van beide producten kwam Avastin het eerst op de markt als kankergeneesmiddel. Lucentis werd specifiek ontwikkeld voor de behandeling van AMD. Het kan gemakkelijk in het oog worden geïnjecteerd, terwijl Avastin eerst moet worden verdeeld in ampullen. Volgens Britse en Amerikaanse studies, gefinancierd door de overheid, is dit off-label gebruik van Avastin wel even werkzaam als Lucentis voor de behandeling van AMD. Een recent gepubliceerde retrospectieve studie van facturatiegegegevens in de VS toonde geen verschil in infectieproblemen (endophthalmitis) tussen beide producten.[16]

Probleem is dat de prijs van een dosis Lucentis voor de behandeling van AMD veel hoger is dan die van Avastin. Zo kost in België een injectie met Lucentis meer dan € 700 aan de ziekteverzekering. Het is dan ook geen verrassing dat sommige lidstaten om budgettaire redenen het off-label gebruik van Avastin verkiezen.

Voor de Belgische patiënt is Avastin wel duurder (€40), omdat het gaat om off-label gebruik, dat niet wordt terugbetaald.

Ondanks herhaaldelijk aandringen van Europese politici heeft de vergunninghouder echter steeds geweigerd om voor Avastin een VHB voor AMD aan te vragen. Ondertussen beslisten Frankrijk en Italië het off-label gebruik van Avastin toe te staan en te vergoeden in gecontroleerde omstandigheden. Het merendeel van de competente authoriteiten van de andere lidstaten laat het off-label gebruik van Avastin echter niet toe om de volgende redenen:

- Negatieve Benefit/Risk balans (voornamelijk omwille van veiligheidsredenen eerder dan redenen van werkzaamheid).
- De intraveneuze toepassing werd niet ontwikkeld voor het oog en de wetenschappelijke onderbouw van deze formulatie (inclusief de stabiliteit en gebruik in de geschikte primaire verpakking…) ontbreekt.
- De autoriteiten die het gebruik van Avastin in de indicatie AMD toelaten vrezen aansprakelijkheidsclaims.

De beslissing van Frankrijk en Italië werd bij de Europese Commissie aangevochten door de farmaceutische industrie, omdat ze in strijd zou zijn met de EU-regelgeving.

Een aantal Europese consumentenorganisaties (waaronder het Belgische Test-Aankoop) beschuldigden op hun beurt producenten Roche en Novartis van kartelvorming. Ze zouden het gebruik van het goedkopere Avastin beletten, om hun winst te maximaliseren. Het is nu wachten op het standpunt van de Europese Commissie. Een evaluatie van alle relevante elementen in dit dossier, zoals veiligheid, werkzaamheid en kosteneffectiviteit is noodzakelijk om te bepalen welke stappen door de betrokken partijen in dit dossier kunnen gezet worden (zie stappenplan).

7. MOGELIJKE MAATREGELEN VOOR EEN BETER EN VERANTWOORD OFF-LABEL GEBRUIK IN BELGIË

In tegenstelling tot het gebruik van geneesmiddelen binnen een vergunde toepassing, is er bij off-label gebruik soms geen wetenschappelijk bewijs van de werkzaamheid en veiligheid voor de patiënt. We kunnen echter niet om de realiteit heen dat off-label gebruik veel voorkomt, vooral wanneer er geen alternatief voorhanden is. De bestaande initiatieven op Europees niveau om off-label gebruik te reguleren en de maatregelen om onderzoek naar off-label gebruik aan te moedigen lijken niet altijd hun verhoopte succes waar te maken (zie 2.3).

Toch kunnen op nationaal vlak een aantal maatregelen worden genomen voor een beter en verantwoord off-label gebruik van geneesmiddelen, met de bescherming van de gezondheid van de patiënt als belangrijkste doel.

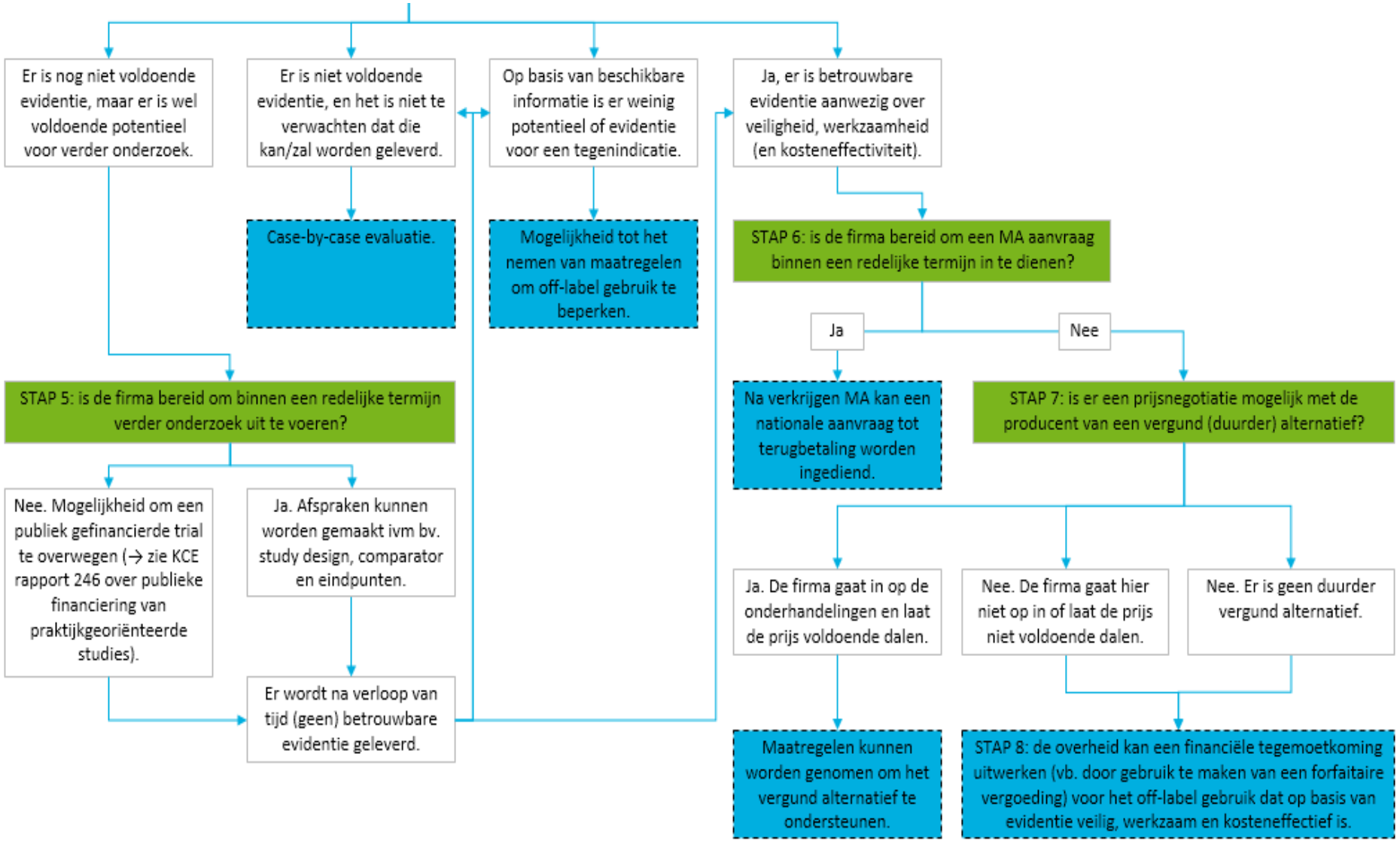
7.1. Een stappenplan voor het evalueren van grootschalig off-label gebruik of off-label gebruik met een potentieel bewijs van veiligheid en werkzaamheid

Het KCE stelt hieronder een stappenplan voor. Het kan de beleidsmakers in de gezondheidszorg ondersteunen bij het evalueren en/of genereren van wetenschappelijk bewijs, voor een veilig, doeltreffend en doelmatig off-label gebruik van geneesmiddelen.

Het schema begint met de identificatie van **grootschalig off-label gebruik of off-label gebruik met een potentieel bewijs van veiligheid en werkzaamheid** tot en met het voorzien van een financiële tegemoetkoming. Daarbij wordt rekening gehouden met het al dan niet voorhanden zijn van een alternatief en van evidence over de veiligheid, werkzaamheid en kosteneffectiviteit.

Het schema geeft geen sluitend antwoord op alle individuele gevallen van off-label gebruik, want het (ontstaan van) off-label gebruik hangt vaak af van een specifieke context. Er bestaat niet zoiets als 'het' off-label gebruik. Het stappenplan reikt enkel een aantal mogelijke pistes aan, die kunnen gebruikt worden binnen de bestaande systemen. Hoewel het schema ontwikkeld werd voor de Belgische situatie, kan het ook grotendeels worden gebruikt in andere landen en op Europees niveau.




Er is nog niet voldoende evidentie, maar er is wel voldoende potentieel voor verder onderzoek.
Er is niet voldoende evidentie, en het is niet te verwachten dat die kan/zal worden geleverd.
Op basis van beschikbare informatie is er weinig potentieel of evidentie voor een tegenindicatie.
Ja, er is betrouwbare evidentie aanwezig over veiligheid, werkzaamheid (en kosteneffectiviteit).
Case-by-case evaluatie.
Mogelijkheid tot het nemen van maatregelen om off-label gebruik te beperken.
STAP 6: is de firma bereid om een MA aanvraag binnen een redelijke termijn in te dienen?
Ja
Nee
STAP 5: is de firma bereid om binnen een redelijke termijn verder onderzoek uit te voeren?
Na verkrijgen MA kan een nationale aanvraag tot terugbetaling worden ingediend.
STAP 7: is er een prijsnegotiatie mogelijk met de producent van een vergund (duurder) alternatief?
Nee. Mogelijkheid om een publiek gefinancierde trial te overwegen (→ zie KCE rapport 246 over publieke financiering van praktijkgeoriënteerde studies).
Ja. Afspraken kunnen worden gemaakt ivm bv. study design, comparator en eindpunten.
Ja. De firma gaat in op de onderhandelingen en laat de prijs voldoende dalen.
Nee. De firma gaat hier niet op in of laat de prijs niet voldoende dalen.
Nee. Er is geen duurder vergund alternatief.
Er wordt na verloop van tijd (geen) betrouwbare evidentie geleverd.
Maatregelen kunnen worden genomen om het vergund alternatief te ondersteunen.
STAP 8: de overheid kan een financiële tegemoetkoming uitwerken (vb. door gebruik te maken van een forfaitaire vergoeding) voor het off-label gebruik dat op basis van evidentie veilig, werkzaam en kosteneffectief is.

Stap 1: identificatie van off-label gebruik

Het stappenplan start met de identificatie van off-label gebruik. Niet elk off-label gebruik van geneesmiddelen kan geëvalueerd worden. De nadruk ligt hier op het grootschalig of toenemend off-label gebruik van geneesmiddelen of off-label gebruik binnen indicaties waarvoor er mogelijks ondersteunende evidence aanwezig is. Dit kan op verschillende manieren worden vastgesteld:

- **Gericht onderzoek naar grootschalig of toenemend off-label gebruik:**

  Er kan een gericht onderzoek naar de omvang van bepaald off-label gebruik worden uitgevoerd door de overheid bij artsen of patiënten. Dit gebeurde reeds in Nederland in opdracht van de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ).[17]

- **Melding van off-label gebruik met een potentieel bewijs van veiligheid en werkzaamheid:**

  Elke belanghebbende partij kan een door evidence ondersteund off-label gebruik melden bij de overheid (FAGG/RIZIV). Deze groep van belanghebbenden is heel breed: het FAGG of het RIZIV zelf, de ziekenfondsen, het KCE, het BCFI (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie), onderzoekers, artsen, ziekenhuizen, Test-Aankoop, patiënten, enz. Vervolgens kan aan een bepaalde instantie gevraagd worden om de veiligheid en werkzaamheid en eventueel de kosteneffectiviteit van het off-label gebruik na te gaan (zie later in stap 4).

Stap 2: is er een (vergund) alternatief beschikbaar?

Off-label gebruik komt vaak voor in gevallen waar er geen vergund geneesmiddel voorhanden is. Voor deze gevallen werden een aantal modaliteiten uitgewerkt in België (zie stap 3). Daarvan kan ook gebruik worden gemaakt als het enige alternatief een ander off-label gebruik is. Als er wel een vergund en terugbetaald geneesmiddel beschikbaar is, kan hier geen gebruik van worden gemaakt en kan men onmiddellijk overgaan naar stap 4.

Stap 3: kan/wil men het medical need, compassionate use of unmet medical need programma gebruiken?

Off-label gebruik van een geneesmiddel voor een aandoening, waarvoor geen vergund geneesmiddel voorhanden is, kan in de pre-commercialisatiefase worden toegestaan via een compassionate use of medical need programma, en eventueel vergoed worden via het unmet medical need programma.

Zoals eerder vermeld (sectie 5.2.1) moet de producent hiervoor een aanvraag willen indienen, of minstens zijn medewerking willen verlenen. Bovendien kan een producent een medical need of compassionate use programma stopzetten wanneer hij dat wenst.

Als een aanvraag wordt ingediend voor een compassionate use of medical need programma, is het belangrijk dat de overheid de voorwaarden voor de datacollectie zou definiëren, zodat zij de gegevens verkrijgt die haar specifiek interesseren. Momenteel worden er gegevens gevraagd in dezelfde vorm als voor het dossier van een VHB. Het Benefit/Risk assessment gebeurt ook in dezelfde vorm als voor de evaluatie bij het toekennen van de VHB of de lopende klinische studies.

Als de ingezamelde informatie voor de overheid niet volstaat, kan ze ook beslissen om de bestaande evidence te evalueren (stap 4) en eventueel bijkomend bewijs te genereren (stap 5).

Als bovenvermelde programma's niet kunnen worden toegepast, als er geen bereidheid is om er gebruik van te maken of het programma werd vroegtijdig gestopt, moet de overheid (FAGG/RIZIV) binnen een redelijke termijn beslissen of de veiligheid en werkzaamheid (en kosteneffectiviteit) moeten worden geëvalueerd (stap 4).

Stap 4: bestaat er voldoende bewijs van veiligheid en werkzaamheid?

De veiligheid en werkzaamheid van het off-label gebruik staan centraal. Een evaluatie van deze elementen is dus van groot belang. Dit kan op korte termijn gebeuren op basis van reeds beschikbare evidence. Op langere termijn kunnen onderzoeksgegevens worden gebruikt die in het kader van één van bovenstaande modaliteiten (zie stap 3) werden verzameld. De evaluatie van de medische aspecten kan plaatsvinden op Europees- (EMA), vooral voor zeer zeldzame ziekten, en op nationaal niveau (FAGG, RIZIV, KCE, andere…). Bij het FAGG[18] bestaat vandaag reeds een procedure waar aanvragers tegen betaling wetenschappelijk of technisch advies kunnen vragen aangaande het onderzoek naar en de ontwikkeling van geneesmiddelen voor menselijk gebruik met het oog op eventuele aanvragen voor klinische studies, VHBs, variaties van reeds gecommercialiseerde geneesmiddelen of line extensions[j]. Voor dit advies kunnen experten in het domein worden uitgenodigd. Deze adviesprocedure zou kunnen worden uitgebreid voor de evaluatie van off-label gebruikte producten. Voor de evaluatie van de kwaliteit dient dit centraal te gebeuren bij het FAGG gezien de noodzakelijke data voor deze evaluatie niet altijd publiek voorhanden zijn.

Specifiek voor **innovatieve (off-label) therapieën in de oncologie** wordt een adviserend expertencomité meer en meer noodzakelijk door de snelle en complexe evoluties in het domein. In de oncologie zijn veel van de nieuwe geneesmiddelen specifiek gericht op moleculaire kenmerken eigen aan de tumor. Bepaalde van deze doelgerichte geneesmiddelen worden al terugbetaald door de ziekteverzekering.[19] Een uitdaging vormt het off-label gebruik van deze geneesmiddelen bij tumoren van een ander type maar die echter dezelfde moleculaire afwijking vertonen.

Afhankelijk van het resultaat van de evaluatie kunnen verschillende volgende stappen worden gezet:

- a) Er is nog niet voldoende evidence aanwezig om een betrouwbare conclusie te formuleren over de veiligheid en/of de werkzaamheid (en eventueel kosteneffectiviteit), maar er is wel voldoende potentieel aanwezig dat de impact van de behandeling gunstig zal zijn. → ga verder naar stap 5.
- b) Er is onvoldoende betrouwbare evidence aanwezig, en het is niet te verwachten dat die in de nabije toekomst kan/zal worden geleverd. → case-by-case evaluatie om na te gaan of het gebruik moet worden ondersteund en welke maatregelen mogelijk zijn. Hierbij kan er rekening worden gehouden met de ernst van de aandoening, aanwezige alternatieven, grootte van de populatie, kost van de interventie (zowel voor de overheid alsook voor de patiënt), budget impact, enz.
- c) als op basis van de huidige kennis het off-label gebruik weinig kans heeft op gunstige resultaten, wordt dit gebruik beter niet ondersteund. Wanneer voor een tegenindicatie wel evidence bestaat, wordt het off-label gebruik zelfs beter beperkt. Dit kan bijvoorbeeld door in een praktijkrichtlijn, opgesteld door de beroepsvereniging van artsen, het off-label gebruik niet aan te bevelen. Een andere optie is dat de bevoegde instanties (FAGG of EMA) het off-label gebruik als tegenindicatie in de bijsluiter vermelden. Vandaag publiceert het FAGG soms al berichten met waarschuwing i.v.m. off-label gebruik in het kader van farmacovigilantie. → In deze gevallen eindigt het stappenplan, tenzij nieuwe evidence en inzichten zorgen voor een wijziging van dit standpunt, waardoor een nieuwe evaluatie wenselijk is.
- d) Ja, er is voldoende betrouwbare evidence aanwezig om het off-label gebruik te ondersteunen. → ga verder naar stap 6.

[j] Dit is een VHB op naam van dezelfde vergunninghouder, waarbij bijvoorbeeld de farmaceutische vorm en/of sterkte verschilt van één of meer andere geneesmiddelen waarvoor deze vergunninghouder al een VHB heeft.

Stap 5: Is de producent bereid om verder bewijs te genereren?

Als de veiligheid en de werkzaamheid van het off-label gebruik nog niet afdoende zijn aangetoond, maar als de mogelijkheid op een toegevoegde waarde voor patiënt en maatschappij groot is, kan aan de producent gevraagd worden of hij binnen een redelijke termijn verder onderzoek wil uitvoeren naar ondersteunend bewijs.

- **Als de producent verder onderzoek wil doen**, kunnen afspraken worden gemaakt rond bijvoorbeeld studie design, relevante comparator(en) en eindpunten.
- **Als de producent niet akkoord gaat,** kan zij niet gedwongen worden om een klinische studie uit te voeren naar de veiligheid en werkzaamheid van het off-label gebruik van zijn product (zie sectie 3.1).

  Als zulke studie een voldoende groot maatschappelijk belang heeft en de producent geen (financieel) belang heeft bij het zelf uitvoeren van een klinische studie, kan de overheid overwegen om deze investering te doen (zie KCE rapport 246 over publiek gefinancierde klinische studies[20]) na bevestigend advies van het FAGG dat het niet-klinisch dossier volstaat voor een klinische proef in de nieuwe toepassing. Dat niet-klinisch luik is o.a. van belang als de nieuwe indicatie een toepassing voor chronisch gebruik is en er enkel toepassingen voor eenmalig gebruik zijn vergund. De toxicologie is dan anders. Het effect van het geneesmiddel zou dan bv. moeten worden nagegaan in langer durende dierproeven.

  Een klinische proef door de overheid is niet aangeraden als de producent er zelf alle belang bij heeft om deze studie zelf uit te voeren.

Na een positieve evaluatie van de niet-klinische en klinische gegevens door de competente autoriteiten (FAGG/EMA) kan de evaluatie van de klinische gegevens ook apart gebeuren door het RIZIV of het KCE met het oog op een gepaste financiering.

Het verdere verloop in het stappenplan is afhankelijk van het resultaat van de studie gefinancierd door de producent of de overheid en/of andere beschikbare onderzoeksgegevens. Bij een negatief resultaat kunnen maatregelen genomen worden om het off-label gebruik in te perken (zie stap 4c). Bij een positief resultaat (stap 4d) kan men overgaan naar stap 6.

Stap 6: Is de producent bereid om een VHB aan te vragen?

Zoals reeds vermeld (zie sectie 1.5) is het voor de farmaceutische bedrijven niet altijd financieel en juridisch interessant om een uitbreiding aan te vragen voor het gebruik van een reeds vergund geneesmiddel, ondanks de Europese maatregelen die dit proberen aan te moedigen (zie sectie 2.3). Nochtans draagt een regeling op Europees niveau waarbij het off-label gebruik het vergunningsproces doorloopt en vergund wordt de voorkeur.

In sommige gevallen heeft de producent echter de rechten niet om een off-label indicatie te ontwikkelen. Als patenthouder mag hij in principe als enige het geneesmiddel exploiteren. Hij kan echter een gebruiksrecht – een licentie – aan derden verkopen. In principe kunnen dus verschillende producenten een licentie hebben voor een verschillende therapeutische indicatie van hetzelfde product.

Maar kan de overheid producenten dwingen om een uitbreiding of een variatie van de VHB aan te vragen als zij wel de rechten heeft, maar niet bereid is dat te doen? Dit lijkt in principe niet mogelijk, omwille van de vrijheid van ondernemerschap en de rechten en verantwoordelijkheden van de producent m.b.t. een geneesmiddel (zie wetenschappelijk rapport 7.2.1.). Dergelijke maatregel zou als te drastisch, en dus als buiten proportie worden beschouwd. Er bestaan immers andere, minder ingrijpende mogelijkheden om een verantwoord gebruik te garanderen (zie stap 8).

Anderzijds is het, zoals reeds gezegd, voor een derde partij in de praktijk bijna onmogelijk om een VHB aan te vragen gezien de investering en omdat zij vaak niet beschikken over de nodige gegevens (inclusief niet-klinisch dossier) om een solide dossier op te bouwen.

Of een producent binnen een redelijke termijn een (uitbreiding van een) VHB wil aanvragen voor off-label gebruik dat wordt ondersteund door betrouwbare evidence is dus bepalend voor het verdere verloop in dit stappenplan:

- **De producent wil een VHB aanvraag indienen**. Als uiteindelijk een VHB wordt verleend, is er geen off-label gebruik meer, en kan de klassieke procedure voor (de uitbreiding van) een terugbetaling worden opgestart.

- **De producent wil geen VHB aanvraag indienen** → ga naar stap 7.

  Als een producent de aanvraag weigert te doen omwille van prijs-of marktafspraken, kunnen geldboetes worden opgelegd. Hierdoor ontstaat echter geen verplichting om toch een VHB aan te vragen voor het off-label gebruik.

De bestaande wetenschappelijke informatie zou wel kunnen verspreid worden naar de artsen. Naast het genereren van evidence zou men de producent op Europees niveau ook kunnen verplichten om informatie (bv. gegevens uit pharmacovigilantiestudies of ander onderzoek) mee te delen aan het EMA, zodat deze in de bijsluiter of in een European Public Assessment Report[k] kan worden opgenomen, voor zover dit nu nog niet het geval zou zijn.

Bij negatief bewijs moet het off-label gebruik in de bijsluiter als tegenindicatie worden vermeld.

Stap 7: Is er een prijsnegotiatie mogelijk met de vergunninghouder van een vergund alternatief?

Als er een duurder vergund alternatief bestaat, en de producent van het off-label geneesmiddel geen VHB wil aanvragen, kan de overheid **prijsonderhandelingen voeren met de vergunninghouder van het vergunde alternatief.** Zo kan de overheid, als er bewijs voorhanden is, aanvoeren dat het (goedkopere) off-label product gelijkwaardig is aan het vergunde. De uitkomst van deze onderhandelingen is bepalend voor de verdere stappen die de overheid kan zetten:

- **De vergunninghouder wil de prijs van het vergunde geneesmiddel voldoende verlagen.** Als de toegevoegde waarde van de interventies weinig verschilt, houdt dit een prijsdaling in tot in de buurt van de prijs van het goedkoopste alternatief. In dit geval zou de overheid de vergunninghouder van het vergund alternatief kunnen belonen door het off-label gebruik van het niet vergund geneesmiddel niet langer financieel te ondersteunen.
- **De vergunninghouder wil geen onderhandelingen voeren** over de prijs van het vergund product of de onderhandelingen leiden niet tot het gewenste resultaat. → ga naar stap 8.
- Als er geen **vergunde alternatieven zijn die duurder zijn** dan het off-label product, is deze stap overbodig en kan men onmiddellijk overgaan naar stap 8.

Bij dit alles willen we wel benadrukken dat een producent beslissingen neemt binnen een internationale, zelfs globale strategie van prijsonderhandeling. Lokale prijsonderhandelingen tussen de producent en ziekenhuisapotheken gaan bovendien meestal over verschillende geneesmiddelen tegelijkertijd. Daarnaast hebben verschillende ziekenhuizen soms een gemeenschappelijk aankoopbeleid. Lokale en geïsoleerde aanmoedigende maatregelen moeten dus in die context worden gezien en hebben daardoor soms niet het verhoopte effect.

Stap 8: Opties voor een financiële tegemoetkoming voor off-label gebruik

- **Art. 56 Conventie**

  In afwachting van een verdere optimalisatie van de wetgeving, kan de terugbetaling van sommige off-label geneesmiddelen via een art. 56 conventie[21] (afgesloten tussen het RIZIV en groepen van artsen) worden geregeld. In zulke conventie kunnen vereisten naar kwaliteit en gebruik worden gesteld.

- **Binnen het ziekenhuis: forfaitair bedrag per patiënt met een bepaalde aandoening**

  Als het off-label gebruik wetenschappelijk onderbouwd en kosteneffectief is, kan de overheid een financiële tegemoetkoming voorzien, om het gebruik van het product mogelijk te maken. Zo kan een forfaitaire vergoeding worden voorzien (vergoedingscategorie F[l]) die iets hoger ligt dan het goedkoopste (off-label) alternatief.

[k] Op basis van het beoordelingsrapport dat werd opgesteld voor de evaluatie van de VHB aanvraag wordt een European Public Assessment Report (EPAR) voorbereid en op de website van EMA gepubliceerd.

[l] Categorie F is een vergoedingscategorie voor levensnoodzakelijke specialiteiten (Erythropoëtines (EPO)) of voor therapeutisch belangrijke farmaceutische specialiteiten (geneesmiddelen gebruikt bij maculaire degeneratie) waaraan een vergoedingsbasis toegekend wordt die bestaat uit

Ziekenhuizen kunnen dan de meeropbrengsten door het gebruik van het goedkopere product aanwenden voor de betaling van het duurdere vergunde product. Het is namelijk mogelijk dat voor bepaalde patiënten enkel het duurste product mogelijk/verantwoord zou zijn, omdat zij bv. enkel dit product verdragen.

De keuze voor het gebruik van het betreffende geneesmiddel blijft daarbij wel bij de arts. Belangrijk is dat hij de patiënt informeert over het off-label gebruik en dat deze laatste hiervoor een geïnformeerde toestemming geeft. Op die manier ontstaat er een gedeelde verantwoordelijkheid tussen arts en patiënt.

- **Ambulant en bij daghospitalisatie: vergoeding per prestatie inclusief gebruikte geneesmiddelen**

  In de ambulante sector zou men een vergoeding per prestatie kunnen voorzien, die zowel het zuiver honorarium als het materiaal (geneesmiddelen en andere) dekt. In de ambulante privépraktijk zou de arts dan bijvoorbeeld de prijs van het geneesmiddel aan de apotheker betalen. Ook dan blijft de arts verantwoordelijkheid voor de keuze van het meest verantwoorde geneesmiddel.

  Als de overheid daarbij transparantie over het gebruik van producten wil ondersteunen, moeten hiervoor de nodige bijkomende maatregelen getroffen worden zoals bv. een passende registratie.

  Tot slot kan de overheid ook de uitbreiding van indicaties stimuleren door haar terugbetalingsbeleid. Zoals reeds gezegd kan de overheid bij zulke uitbreiding aan de producent een **globale prijsdaling van het geneesmiddel** vragen, vanuit het idee dat producenten dan ook een grotere omzet zullen realiseren. In de praktijk genieten producenten vandaag echter ook al van de inkomsten van off-label gebruik, zonder dat zij hiervoor bijkomende investeringen moeten doen. Een prijsbeleid dat het uitbreiden van indicaties niet bestraft, én een grotere transparantie van off-label gebruik teweeg brengt kan het aanvragen van uitbreidingen van MA aanmoedigen.

Is dit stappenplan conform de Europese regelgeving?

Het ondersteunen van off-label gebruik, waar vergunde alternatieven voorhanden zijn, bevindt zich in een spanningsveld tussen enerzijds volksgezondheidsbelangen, waar economische aspecten in tijden van budgettaire krapte hoe dan ook een rol spelen en anderzijds een Europees regelgevend systeem dat is opgezet om onderzoek en ontwikkeling van nieuwe veilige geneesmiddelen te ondersteunen, hetgeen evenzeer een volksgezondheidsbelang inhoudt. Het afwegen van deze verschillende en tegelijk complementaire belangen is dan ook een delicate evenwichtsoefening.

Lidstaten zijn zelf bevoegd om prioriteiten te stellen in hun gezondheidszorgbeleid, als zij daarbij de toepasselijke EU wetgeving niet met de voeten treden. Ze kunnen zelf beslissen waaraan zij hun publieke middelen besteden. Daarbij dienen zij wel het bestaande systeem van de VHB te respecteren. Wanneer zij een veilig en doeltreffend off-label gebruik beogen, kan het schema hierboven hen daarbij helpen.

Het schema heeft duidelijk als eerste prioriteit de bescherming van de volksgezondheid. Dat geldt voor elk van de belangrijkste maatregelen in het stappenplan:

- **Publiek gefinancierde trials** maken toegang tot veilige geneesmiddelen mogelijk, en voorkomen op een pro-actieve manier schadelijk en grootschalig off-label gebruik.

een vast bedrag. Het eventuele verschil tussen de toegepaste prijs en de vergoedingsbasis kan niet aangerekend worden aan de patiënt. http://www.inami.fgov.be/nl/themas/kost-terugbetaling/door-ziekenfonds/geneesmiddel-gezondheidsproduct/terugbetalen/Paginas/unmet-medical-need.aspx

- **Terugbetaling** van off-label gebruik is enkel mogelijk als er bij de evaluatie voldoende klinisch en niet-klinisch wetenschappelijk bewijs bestaat (te vergelijken met de evaluatie bij de aanvraag tot VHB). Bij onvoldoende bewijs of zelfs bewijs in het nadeel van het off-label gebruik wordt dit gebruik verboden of beperkt tot bepaalde, gerechtvaardigde gevallen, wat ook zorgt voor een optimale bescherming van de volksgezondheid. De vergunninghouder van van het vergunde product wordt trouwens betrokken bij elke stap. Een financiële tegemoetkoming van de overheid voor evidence-based off-label gebruik wordt slechts overwogen wanneer alle andere mogelijkheden zijn uitgeput. In die zin is de proportionaliteit van de maatregel dan ook gegarandeerd.

De uiteindelijke en exclusieve beslissingsbevoegdheid om een geneesmiddel te gebruiken in het individuele geval blijft bij de arts, na geïnformeerde toestemming van de patiënt. De voorgestelde maatregelen beletten de patiënt niet om de - voor hem of haar- beste therapeutische keuze te maken. Ze geven de patiënt een kans om op basis van de beschikbare of gegenereerde informatie te kiezen voor een off-label gebruikt geneesmiddel. Bij deze individuele therapeutische keuze kunnen ook kostenoverwegingen voor de patiënt zelf een rol spelen. Zoals in de hoger vermelde voorbeelden (zie bv. Off-label gebruik van Caffeïne Sterop ipv Peyona), zal in sommige gevallen waar weesgeneesmiddelen niet terugbetaald zijn, de patiënt ofwel de kost zelf moeten dragen of (desgevallend) voor een goedkoper off-label alternatief kunnen kiezen.

AANBEVELINGEN[m]

Aan het FAGG en de FOD Volksgezondheid en aan de voorschrijvende artsen

Algemene informatieverstrekking

- **Artsen zouden moeten worden ingelicht over het legale kader waarbinnen off-label kan worden voorgeschreven, zodat zij weten dat off-label voorschrijven toegestaan is op voorwaarde dat:**
  - **zij een zorgvuldige overweging hebben gemaakt of het off-label gebruik aangewezen is in de betrokken omstandigheden (op basis van klinisch en niet-klinisch wetenschappelijk bewijs, toestand van de patiënt, bestaande alternatieven, enz.);**
  - **zij de patiënt expliciet hebben geïnformeerd over het off-label gebruik, over de mogelijke alternatieven en gevolgen en dat de patiënt op een geïnformeerde wijze heeft toegestemd.**
- **Artsen zouden in het medisch dossier van de patiënt best expliciteren dat een geneesmiddel off-label werd voorgeschreven.**

Aan het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutisch Informatie

- **Het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI) zou op haar website een zoekfunctie kunnen voorzien zodat geneesmiddelen per indicatie kunnen worden opgezocht, met vermelding van de prijs en de terugbetaling. Wetenschappelijke resultaten over het off-label gebruik kunnen daaraan worden toegevoegd.**

Aan het FAGG/EMA, RIZIV en de betrokken wetenschappelijke verenigingen van artsen

Het stappenplan voor het evalueren van grootschalig off-label gebruik of off-label gebruik met een potentieel bewijs van veiligheid en werkzaamheid zou moeten worden toegepast.

Aanvraag tot evaluatie van off-label gebruikte geneesmiddelen

<u>Geen vergund alternatief beschikbaar</u>

- **Bij off-label gebruik van een geneesmiddel waar geen (vergund), al dan niet farmaceutisch, alternatief beschikbaar is op de Belgische markt, moet eerst worden nagegaan of de medical need, compassionate use en unmet medical need programma's kunnen worden toegepast en of de producent bereid is om van een dergelijk programma gebruik te maken. Een evaluatie van deze programma's zou moeten worden voorzien.**

[m] Alleen het KCE is verantwoordelijk voor de aanbevelingen.

Vergund alternatief beschikbaar

- **Bij grootschalig of toegenomen off-label gebruik zou elke belanghebbende partij een aanvraag moeten kunnen indienen bij het FAGG of via het FAGG bij het EMA (afhankelijk van de respectievelijke bevoegdheden) om de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid van het off-label gebruik van het geneesmiddel te evalueren. Deze evaluatie zou dan kunnen gebeuren via een uitbreiding en aanpassing van de bestaande procedure Wetenschappelijk-Technisch Advies, desgevallend met ondersteuning van de expertise van andere relevante partijen. De resultaten van deze evaluatie dienen publiek te worden gemaakt.**

Prijsonderhandelingen en financiering ondersteund door evidence

- **Als er afdoende bewijs over de veiligheid en werkzaamheid van een off-label geneesmiddel bestaat, moet de producent worden aangespoord om een VHB en eventueel de terugbetaling voor het off-label gebruik aan te vragen. Ook als hij daartoe niet bereid is, kan de overheid beslissen om financiering te voorzien op basis van de klinische meerwaarde.**
- **Als er een duurder vergund alternatief bestaat, kunnen prijsonderhandelingen desgevallend leiden tot een situatie waarbij de incentieven voor off-label gebruik wegvallen.**
- **Herevalueer het beleid van globale prijsdaling bij uitbreiding van indicatie, om de uitbreiding van VHB door de producenten aan te moedigen.**

Aan de betrokken instanties op Europees niveau

- **De applicant zou moeten kunnen verplicht worden om bij het aanvragen van een VHB voor een bepaalde indicatie, alle publieke en bij het bedrijf beschikbare informatie over het off-label gebruik van zijn product in het dossier op te nemen.**
- **Het uitwerken van een evaluatieprocedure en van de ondersteuning van verantwoord off-label gebruik moet op de agenda worden geplaatst van de werkgroep “Safe and Timely Access to Medicines for Patients” (STAMP).**

Onderzoeksagenda

- **Er zouden op Europees niveau procedures moeten worden uitgewerkt zodat bij het design van klinische studies betreffende een off-label gebruikt geneesmiddel de relevante kwaliteits- en niet-klinische gegevens van de vergunninghouder ter beschikking worden gesteld.**

COLOFON

Titel:	Pistes voor een beter omkaderd off-label gebruik van geneesmiddelen – Synthese
Auteurs:	Celine Vannieuwenhuysen (EQUAL), Pierre Slegers (EQUAL), Mattias Neyt (KCE), Frank Hulstaert (KCE), Sabine Stordeur (KCE), Irina Cleemput (KCE), Irm Vinck (KCE)
Project coordinator en senior supervisor:	Sabine Stordeur (KCE)
Reviewers:	Irina Cleemput (KCE), Raf Mertens (KCE), Carine Van de Voorde (KCE)
Redactie synthese:	Gudrun Briat (KCE)
Externe experten / Stakeholders:	Francis Arickx (RIZIV – INAMI), Lode De Bot (Vlaams PatientenPlatform), Marc Dooms (UZ Leuven), Els Geeraerts (FAGG – AFMPS), Heidi Goethals (Christelijke Mutualiteit), Denis Lacombe (EORTC), Stéphane Lejeune (EORTC), Greet Musch (AFMPS – FAGG), Leo Neels (CEO pharma.be tot 2012), Johan Van Calster (FOD Volksgezondheid – SPF Santé publique; CLIVAN), Martine Van Hecke (Test-Aankoop), An Vijverman (Dewallens & Partners Advocatenkantoor)
Externe validatoren:	Steffen Thirstrup (NDA Advisory Services), Hugo Robays (Ugent), Peter Bogaert (Covington & Burling LLP)
Acknowledgements:	Lydie Meheus (Antikankerfonds), Thierry Christiaens (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutisch Informatie (BCFI), Christiaan Van Hul (Onafhankelijke Ziekenfondsen), Yoeriska Antonissen (RIZIV – INAMI), Evelyn Macken (Onafhankelijke Ziekenfondsen), Claire Huyghebaert (Onafhankelijke Ziekenfondsen), Lies Grypdonck (RIZIV – INAMI), Luc Hombroeckx (KU Leuven), Sarah Koval (RIZIV – INAMI), Bruno Fonteyn (Advovaat)
Andere gemelde belangen:	Lidmaatschap van een belangengroep op wie de resultaten van dit rapport een impact kunnen hebben: Stéphane Lejeune (EORTC), Leo Neels (CEO pharma.be tot 2012) Eigenaar van maatschappelijk kapitaal, opties, aandelen of andere financiële instrumenten: Peter Bogaert (aandelen in verschillende farmaceutische bedrijven (maar geen enkele worden vermeld in het rapport) alsook aandelen in openbare aanbestedingen waarvan sommige in farmaceutische bedrijven waarvan sommige eventueel worden vermeld in het rapport), Johan Van Calster (CLIVAN bvba) Deelname aan een experiment of wetenschappelijke studie in de hoedanigheid van opdrachtgever, hoofdonderzoeker (‘principal investigator’) of onderzoeker: Hugo Robays (pharmaceutical care, clinical pharmacy en pharmaco-economics), Stéphane Lejeune (EORTC studies) Consultancy of tewerkstelling voor een bedrijf, vereniging of organisatie die financieel kan winnen of verliezen door de resultaten van dit rapport: Peter Bogaert (partner in advocatenkantoor dat regelmatig advies geeft aan farmaceutische bedrijven en organisaties voor onder andere ook cases ivm off-label gebruik. Sommige van deze bedrijven worden vermeld in het draft report), Johan Van Calster (mogelijk conflict als adviseur), Leo Neels (algemene, niet-product gerelateerde uiteenzetting voor bedrijven in de farmaceutische sector)

	Betalingen om te spreken, opleidingsvergoedingen, reisondersteuning of betaling voor deelname aan een symposium: Hugo Robays (opleiding in Hospital Pharmacy management), Peter Bogaert (geeft regelmatig voordrachten over 'life sciences topics', reiskosten worden occasioneel vergoed), Leo Neels (algemene, niet-product gerelateerde uiteenzetting voor bedrijven in de farmaceutische sector) Voorzitterschap of verantwoordelijke functie in een instelling, vereniging, afdeling of andere entiteit waarop de resultaten van dit rapport een impact kunnen hebben: Hugo Robays (vicevoorzitter Commissie terugbetaling geneesmiddelen), Steffen Thirstrup (werkt voor consultancy bedrijf dat klanten heeft in de farmaceutische industrie), Els Geeraerts (internationale betrekkingen FAGG), Francis Arickx (RIZIV) Andere mogelijke belangen die kunnen leiden tot een potentieel of reëel belangenconflict: Johan Van Calster (mogelijk conflict als adviseur)
Layout:	Ine Verhulst
Disclaimer:	• **De externe experten werden geraadpleegd over een (preliminaire) versie van het wetenschappelijke rapport. Hun opmerkingen werden tijdens vergaderingen besproken. Zij zijn geen coauteur van het wetenschappelijke rapport en gingen niet noodzakelijk akkoord met de inhoud ervan.** • **Vervolgens werd een (finale) versie aan de validatoren voorgelegd. De validatie van het rapport volgt uit een consensus of een meerderheidsstem tussen de validatoren. Zij zijn geen coauteur van het wetenschappelijke rapport en gingen niet noodzakelijk alle drie akkoord met de inhoud ervan.** • **Tot slot werd dit rapport unaniem goedgekeurd door de Raad van Bestuur (zie http://kce.fgov.be/nl/content/de-raad-van-bestuur).** • **Alleen het KCE is verantwoordelijk voor de eventuele resterende vergissingen of onvolledigheden alsook voor de aanbevelingen aan de overheid.**
Publicatiedatum:	29 september 2015
Domein:	Health Services Research (HSR)
MeSH:	Off-label use; Drug approval; Jurisprudence; Liability, legal
NLM classificatie:	QV 771
Taal:	Nederlands
Formaat:	Adobe® PDF™ (A4)
Wettelijk depot:	D/2015/10.273/79
Copyright:	De KCE-rapporten worden gepubliceerd onder de Licentie Creative Commons « by/nc/nd » http://kce.fgov.be/nl/content/de-copyrights-van-de-kce-rapporten.



Hoe refereren naar dit document?

Vannieuwenhuysen C, Slegers P, Neyt M, Hulstaert F, Stordeur S, Cleemput I, Vinck I. Pistes voor een beter omkaderd off-label gebruik van geneesmiddelen – Synthese. Health Services Research (HSR). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). 2015. KCE Reports 252As. D/2015/10.273/79.

Dit document is beschikbaar op de website van het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg.

REFERENTIES

1 European Commission, DG Health & Consumers, *Authorisation procedures for medicinal products*, http://ec.europa.eu/health/authorisation-procedures_en.htm

2 https://www.cm.be/binaries/GebruikGeneesmiddelenRusthuizen_tcm375-102111.pdf; Hulstaert F, Thiry N, Eyssen M, Vrijens F. Medicamenteuze en niet-medicamenteuze interventies voor de ziekte van Alzheimer, een rapid assessment. Health Technology Assessment (HTA). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE); 2009. KCE reports 111A (D/2009/10.273/27)

3 HvJ, 11 April 2013 Novartis v. Apozyt (C-535/11) : http://curia.europa.eu/juris/document/document.jsf?text=&docid=136142&pageIndex=0&doclang=nl&mode=lst&dir=&occ=first&part=1&cid=823401

4 Resolutie van het Europees Parlement van 22 oktober 2013 over het verslag van de Commissie aan de Raad op basis van de verslagen van de lidstaten over de uitvoering van Aanbeveling (2009/C 151/01) van de Raad betreffende patiëntveiligheid, met inbegrip van de preventie en bestrijding van zorginfecties.

5 HvJ, 29 maart 2012 Commission v. Poland (C-185/10): http://curia.europa.eu/juris/document/document.jsf?text=&docid=121168&pageIndex=0&doclang=en&mode=lst&dir=&occ=first&part=1&cid=823136; HvJ, 26 November 2002, Artegodan (T-74/00) : http://curia.europa.eu/juris/document/document.jsf?text=&docid=47533&pageIndex=0&doclang=en&mode=lst&dir=&occ=first&part=1&cid=823270

6 HvJ, 11 juni 2015, Laborratoires CTRS v Commission (T-452/14) : http://curia.europa.eu/juris/document/document.jsf?text=&docid=164943&pageIndex=0&doclang=en&mode=lst&dir=&occ=first&part=1&cid=823025

7 Richtlijn 85/374/EEG betreffende de onderlinge aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen der lidstaten inzake de aansprakelijkheid voor producten met gebreken , *Pb. L*. 210, 7 augustus 1995

8 Bijlage bij Koninklijk besluit van 21 januari 2009 houdende onderrichtingen voor de apothekers, *B.S.* 30 januari 2009

9 Art. 25§1 Koninklijk besluit van 4 maart 1991 houdende vaststelling van de normen waaraan een ziekenhuisapotheek moet voldoen om te worden erkend, *B.S.* 23 maart 1991

10 Wet van 7 mei 2004 inzake experimenten op de menselijke persoon, *B.S.* 18 mei 2004

11 Wet van 25 maart 1964 op de geneesmiddelen, *B.S.* 17 april 1964

12 Wet van 7 februari 2014 houdende diverse bepalingen inzake de toegankelijkheid van de gezondheidszorg, *B.S*. 25 februari 2014 en Koninklijk Besluit van 12 mei 2014 tot uitvoering van de artikelen 25 en volgende van de wet betreffende de verplichte verzekering voor geneeskundige verzorging en uitkeringen, *B.S*. 19 juni 2014

13 Zie voor meer informatie: http://www.inami.fgov.be/nl/themas/kost-terugbetaling/door-ziekenfonds/bijzonder-solidariteitsfonds/Paginas/default.aspx; Guillaume P, Moldenaers I, Bulté S, Debruyne H, Devriese S, Kohn L, Pierart J, Vinck I. Optimalisatie van de werkingsprocessen van het Bijzonder Solidariteitsfonds. Health Services Research (HSR). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). 2010. KCE Reports 133A. D/2010/10.273/44.

14 Zie RIZIV website voor verdere toelichting over de vergoedingscategorieën en -hoofdstukken (http://www.inami.fgov.be/nl/themas/kost-terugbetaling/door-ziekenfonds/geneesmiddel-gezondheidsproduct/terugbetalen/specialiteiten/Paginas/farmaceutische-specialiteiten-vergoedingscategorieen.aspx#.VdrvyZOYJCB)

15 Koninklijk besluit van 12 maart 2012 tot wijziging van het koninklijk besluit van 21 december 2001 tot vaststelling van de procedures, termijnen en voorwaarden inzake de tegemoetkoming van de verplichte verzekering voor geneeskundige verzorging en uitkeringen in de kosten van farmaceutische specialiteiten, *B.S.* 19 maart 2012

16 Brian L. VanderBeek, MD, MPH; Sarah G. Bonaffini, BS; Liyuan Ma, MS Association of Compounded Bevacizumab With Postinjection Endophthalmitis JAMA Ophthalmol. Online gepubliceerd op 13 augustus 2015. doi:10.1001/jamaophthalmol.2015.2556

17 http://igz.nl/actueel/nieuws/offlabelvoorschrijvenvangeneesmiddelenkanalleenalsdatverantwoordgebeurt.aspx

18 http://www.fagg-afmps.be/nl/MENSELIJK_gebruik/geneesmiddelen/geneesmiddelen/wetenschappelijk_technisch-advies/

Ook bij het EMA bestaat een dergelijk procedure:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp%3Fcurl%3Dpages/regulation/general/general_content_000049.jsp%26mid%3DWC0b01ac05800229b9

19 Van den Bulcke M, San Miguel L, Salgado R, De Quecker E, De Schutter H, Waeytens A, Van Den Berghe P, Tejpar S, Van Houdt J, Van Laere S, Maes B, Hulstaert F. Next generation sequencing gene panels for targeted therapy in oncology and haemato-oncology. Health Technology Assessment (HTA) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2015. KCE Reports 240. D/2015/10.273/26.

20 Neyt M, Christiaens T, Demotes J, Hulstaert F. Publicly funded Practice-oriented Clinical Trials. Health Services Research (HSR) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2015. KCE Reports 246. D/2015/10.273/53.

21 Art. 56, §2, 1° van de wet betreffende de verplichte verzekering voor geneeskundige verzorging en uitkeringen gecoördineerd op 14 juli 1994, *B.S.* 27 augustus 1994: Het Verzekeringscomité kan overeenkomsten afsluiten die in tijd en/of toepassingsgebied beperkt zijn en welke tot doel hebben een tegemoetkoming te verlenen voor bijzondere modellen met een experimenteel karakter van voorschrijven, verstrekking of betaling van geneeskundige verzorging.