

---

## Beoordeling geneesmiddelen voor niet-geregistreerde indicaties, niet-geregistreerde geneesmiddelen en apotheekbereidingen.

---

Het standpunt van het Zorginstituut Nederland (ZIN) over hoe wordt omgegaan met niet-geregistreerde indicaties van geneesmiddelen, niet-geregistreerde geneesmiddelen en apotheekbereidingen, blijkt soms aanleiding te geven tot onduidelijkheid. Vandaar dat in bijgaande notitie wordt uiteengezet hoe het Zorginstituut hier mee omgaat. Bovendien wordt een aanpassing van het tot nu toe gevolgde standpunt beschreven.

Met uitzondering van de op bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering opgenomen geneesmiddelen, kunnen alle door de minister van VWS aangewezen geregistreerde geneesmiddelen worden vergoed voor iedere indicatie waarvoor de behandelende arts dit noodzakelijk vindt. Deze middelen zijn opgenomen in het Geneesmiddelen Vergoedingssysteem (GVS) op bijlage 1A en 1B. De minister heeft de omvang van de te verzekeren prestaties op deze middelen niet beperkt en ZIN spreekt zich niet uit over niet-geregistreerde indicaties van deze middelen.

Op verzoek van zorgverzekeraars, zorgaanbieders en patiëntenverenigingen beoordeelt het Zorginstituut, met hulp van de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) medisch inhoudelijk *niet-geregistreerde* indicaties van geneesmiddelen opgenomen op bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering. Hierbij moet wel worden voldaan aan een aantal criteria. De huidige criteria zijn:

1. de aandoening mag in Nederland niet vaker voorkomen dan bij 1:150.000 personen
2. de werkzaamheid/effectiviteit bij die indicatie moet wetenschappelijk zijn onderbouwd
3. er is in Nederland geen behandeling mogelijk met enig ander voor die aandoening geregistreerd geneesmiddel of rationele apotheekbereiding.

Zorginstituut brengt de uitkomst van de beoordeling op twee verschillende manieren naar buiten:

1. Als via bijlage 2 de niet-geregistreerde indicatie van het geneesmiddel al onder de te verzekeren prestatie valt (nrs. 11 en 27; zie bijlage A), dan zal de uitkomst ter kennis worden gebracht van de aanvrager en worden gepubliceerd in het Farmacotherapeutisch Kompas.
2. Als via bijlage 2 de niet-geregistreerde indicatie van het geneesmiddel niet onder de te verzekeren prestatie valt, zal het Zorginstituut bij een positieve uitkomst de minister adviseren deze indicatie toe te voegen aan de bijlage 2 voorwaarden van dat geneesmiddel.

Bij de beoordeling wordt allereerst gekeken of aan het getalscriterium wordt voldaan. Indien namelijk niet wordt voldaan aan de eis van < 1:150.000 dan wordt door het Zorginstituut geen uitspraak gedaan over de zinvolheid van het gebruik van dat middel(en) bij die indicatie. In dat geval zal door het Zorginstituut worden geconcludeerd dat op basis van de regelgeving er geen recht bestaat op dat middel bij die niet-geregistreerde indicatie (Besluit zorgverzekering artikel 2.8, tweede lid, onder a).

Dit staat los van een mogelijk te verzekeren prestatie als onderdeel van de geneeskundige zorg. De taak van het Zorginstituut als pakketbeheerder is namelijk breder. Zo wordt het Zorginstituut ook gevraagd om een te verzekeren prestatie te verduidelijken (artikel 64 Zvw), het betreft dan met name de farmaceutische hulp als onderdeel van de geneeskundige zorg zoals medisch-specialisten die plegen te bieden.

In de dagelijkse praktijk blijkt in toenemende mate behoefte (zowel bij patiënten, zorgaanbieders als zorgverzekeraars) aan gebruik van bepaalde middelen op bijlage 2

bij niet-geregistreerde indicaties bij therapieresistente, uitbehandelde patiënten. Een voorbeeld zijn patiënten met een therapieresistente, ernstige vorm van uveïtis. Voor de indicatie/aandoening wordt uitgegaan van de ICD-10 classificatie. In de regelgeving wordt echter de ICD-10 classificatie niet genoemd. Het Zorginstituut heeft destijds, om toch een bruikbaar en objectief criterium aan te houden, als standpunt ingenomen dat de ICD-10 classificatie als uitgangspunt (bij bepalen welke aandoening het uitgangspunt is bij beoordelen van zeldzaamheid) wordt genomen bij het beoordelen of niet-geregistreerde indicaties als verzekerde prestatie kunnen worden aangemerkt. De bovengenoemde aanpassing (namelijk dat ook een op de ICD-10 opgenomen indicatie maar met de toevoeging ernstige, therapieresistente aandoening, als uitgangspunt genomen kan worden bij het bepalen of een niet-geregistreerde indicatie van een middel op bijlage 2 als te verzekeren prestatie gezien kan worden) betreft dus geen wijziging van de regelgeving, maar een wat andere interpretatie van het tot nu toe gevolgde standpunt.

Uveïtis als zodanig is wel opgenomen in de ICD-10 classificatie, maar het is geen zeldzame aandoening (<1:150.000 personen) in Nederland, dus wordt niet voldaan aan het getalscriterium. Therapieresistente, ernstige uveïtis komt niet als zodanig voor in de ICD-10 classificatie. Tot voor kort werd een dergelijke aanvraag om een uitspraak te doen over het al of niet zinvol zijn van gebruik van een niet-geregistreerde indicatie van een bijlage 2 middel niet in behandeling genomen. Formeel, volgens de ICD-10 classificatie, was er namelijk geen sprake van een zeldzame indicatie/aandoening. In aanvulling op het tot nu toe gehanteerde standpunt zal in het vervolg ook voor een ernstige, therapieresistente aandoening (een aandoening die wel in de ICD-10 classificatie wordt genoemd, maar niet met de toevoeging ernstig en therapieresistent/uitbehandeld) een uitspraak worden gedaan over het al dan niet zinvol zijn van behandeling met een voor deze indicatie niet-geregistreerd geneesmiddel. Ook voor deze indicaties/aandoeningen blijft gelden dat, naast het feit dat er sprake moet zijn van ernstige klachten en niet wordt uitgekomen met de bestaande middelen, aan de getalscriteria (<1:150.000) en aan de eis van werkzaamheid moet worden voldaan. Indien in de literatuur geen gegevens voorhanden zijn over het aantal (het eerste criterium) ernstige, uitbehandelde/therapieresistente patiënten, zal de beroepsgroep om een zo nauwkeurig mogelijke schatting worden gevraagd. Daarnaast zal het College ter beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) worden geraadpleegd met betrekking tot deze niet-geregistreerde indicatie.

De onderbouwing van beslissingen over behandelingen in de praktijk vindt in principe plaats op basis van het best beschikbare bewijs. Voor de wetenschappelijke onderbouwing zal het voor bovengenoemde aandoeningen met een zeer klein aantal patiënten vaak onmogelijk zijn om twee kwalitatief verantwoorde studies van 1b niveau wat betreft bewijskracht te vinden (RCT's, de hoogste mate van bewijskracht; zie bijlage B). In dat geval vindt beoordeling met een lagere mate van bewijskracht plaats. De minimale bewijskracht voor een behandeling is bij de hierboven genoemde zeldzame indicaties minimaal van niveau 3 (dat wil zeggen een patiëntenserie, of een cohort- of patiëntcontroleonderzoek)<sup>1</sup>. Er moet wel evidence zijn uit ten minste twee van elkaar onafhankelijke bronnen.

De mening van deskundigen of "algemeen aanvaard" handelen (bewijskracht niveau 4) vormen onvoldoende bewijs. Het bestaan van behandelprotocollen en het opgenomen zijn van het geneesmiddel in richtlijnen over de aandoening kan als ondersteuning dienen voor de uiteindelijke beslissing.

Het is van belang om aan te geven wat onder patiënten met een ernstige, therapieresistente (of uitbehandelde) aandoening wordt verstaan. Het Zorginstituut spreekt van een therapieresistente aandoening wanneer de aandoening niet of onvoldoende reageert op in Nederland geregistreerde geneesmiddelen of de behandeling daarmee niet mogelijk is vanwege een contra-indicatie of ernstige bijwerkingen. Dit houdt in dat de voor de behandeling van die aandoening geregistreerde geneesmiddelen niet meer toepasbaar zijn. Onder ernstig wordt verstaan:

---

<sup>1</sup> Offringa, M, Assendelft, W.J.J., Scholten R.J.P.M. Inleiding in evidence-based medicine. BSL; 2003.

een situatie waarin sprake is van een levensbedreigende of een dermate medisch bedreigende situatie dat dit mogelijk onherstelbare of invaliderende gevolgen voor de patiënt heeft.

Een niet-geregistreerde indicatie/aandoening van een middel dat al is opgenomen op bijlage 2 wordt door het Zorginstituut in principe niet beoordeeld als die aandoening **vaker** voorkomt dan 1:150.000. De reden hiervoor is dat bij vaker voorkomende aandoeningen van de fabrikant verwacht mag worden dat hij deze indicaties laat registreren. Na registratie van deze indicatie zal het Zorginstituut een uitspraak doen of het al of niet moet vallen onder de te verzekeren prestaties. Tot nu toe kunnen alleen registratiehouders een nieuwe indicatie aanvragen/laten registreren. Door het Zorginstituut is aan VWS voorgesteld om te onderzoeken of er in bepaalde gevallen ook voor de vaker voorkomende (> 1:150.000) niet-geregistreerde indicaties van middelen op bijlage 2 een uitspraak kan/mag worden gedaan. Gezien de rol van het College ter beoordeling van Geneesmiddelen in het registratieproces, zal hierover zorgvuldige afstemming dienen plaats te vinden.

De beoordeling van niet-geregistreerde (dus niet aangewezen) geneesmiddelen die op grond van een artsenverklaring en met toestemming van de hoofdinspecteur worden geïmporteerd en afgeleverd (Geneesmiddelenwet artikel 40, derde lid onder c), lijkt sterk op de beoordeling van niet-geregistreerde indicaties. De vraag of deze niet-geregistreerde geneesmiddelen tot de verzekerde prestatie behoren, is eveneens beperkt tot verzekerden met een aandoening die niet vaker voorkomt dan 1 op 150.000. Daarnaast moet er sprake zijn van een rationele farmacotherapie.

Het Zorginstituut beoordeelt ook de niet-geregistreerde apotheekbereidingen (magistrale receptuur). Indien sprake is van rationele farmacotherapie is er sprake van een te verzekeren prestatie. Hierbij speelt echter het aantal patiënten dat aan de betreffende aandoening leidt geen rol.

De aanvraag tot beoordeling kan worden ingediend door zorgverzekeraars, patiëntenverenigingen en behandelaars.

De vastgestelde notities/rapporten zullen op de website van het Zorginstituut worden gepubliceerd. Verder zal in het Farmacotherapeutisch Kompas een lijst worden bijgehouden van welke apotheekbereidingen wel of niet rationeel is. Ook een lijst van welke niet-geregistreerde indicaties en welke niet-geregistreerde geneesmiddelen zijn beoordeeld.

Stroomschema

Beoordeling aflevering geneesmiddelen voor een niet-geregistreerde indicatie

