



Zorginstituut Nederland

# Doelmatigheids- initiatieven dure geneesmiddelen

Adviezen over off-label gebruik

DEFINITIEF | 8 oktober 2024

| Van goede zorg verzekerd |

## Samenvatting

Na marktintroductie van geneesmiddelen vindt geregeld verder onderzoek plaats naar gepast gebruik. Een voorbeeld hiervan is doelmatigheidsonderzoek: onderzoek waarbij met gelijkblijvende effectiviteit een voor de patiënt lagere behandellast kan plaatsvinden en tegen lagere kosten. Doelmatigheidsonderzoek kan in sommige gevallen het inzicht opleveren dat een andere toepassing doelmatiger is dan de toepassing vermeld in de registratietekst. Wanneer een doelmatigere inzet resulteert in een andere inzet dan voorgeschreven in de registratieteksten kan worden beargumenteerd dat er sprake is van off-labelgebruik. Dit brengt extra aandachtspunten met zich mee.

Het Zorginstituut geeft in deze notitie uitleg en aanbevelingen over de vraag op welke wijze implementatie van doelmatigheidsinitiatieven geoorloofd is wanneer er sprake is van off-labelgebruik. Het Zorginstituut doet dit naar aanleiding van vragen van de beroepsgroep hierover, en vanuit zijn rol als pakketbeheerder. Doelmatigere inzet draagt bij aan de doelen van pakketbeheer op het gebied van kwaliteit, betaalbaarheid en toegankelijkheid.

In het algemeen geeft het Zorginstituut de volgende adviezen over het doelmatig off label gebruiken van (dure) geneesmiddelen:

- Voor doelmatig voorschrijven zijn duidelijke adviezen van de beroepsgroep nodig die binnen de beroepsgroep worden gedragen waarin het off-label gebruik wordt beargumenteerd;
- Hieraan moet een wetenschappelijke onderbouwing ten grondslag liggen;
- Het verdient de aanbeveling om deze adviezen op te stellen in samenwerking met (ziekenhuis)apothekers en deze te autoriseren door alle betrokken beroepsgroepen. Ook wordt aanbevolen om patiënten(organisaties) bij de ontwikkeling ervan te betrekken;
- Het is van belang dat de adviezen publiek toegankelijk worden gepubliceerd. Dit kan bij voorkeur op de website van de betreffende beroepsgroep;
- Tenslotte zal per casus bekeken moeten worden op welke wijze invulling gegeven wordt aan het *informed consent*. Hierbij kan onder andere gebruik worden gemaakt van schriftelijk informatiemateriaal zoals een folder.

# 1 Aanleiding

In juli 2021 hebben de Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO) en de Nederlandse Vereniging voor Ziekenhuisapothekers (NVZA) een hybride doseringsadvies voor nivolumab en pembrolizumab doen uitgaan naar de leden. In februari 2023 is dit advies nog verder aangescherpt.<sup>1</sup> Bij hybride dosering wordt gedoseerd mede op basis van lichaamsgewicht in plaats van vaste doseringen. Hierdoor kunnen deze middelen doelmatiger worden ingezet. De effectiviteit van de behandeling blijft gelijk bij lagere zorgkosten en mogelijk minder bijwerkingen. Het hybride doseeradvies voor nivolumab en pembrolizumab kan betekenen dat er wordt gedoseerd in afwijking van de in de registratieteksten aanbevolen dosering.

Mede door kritische berichten van een betrokken fabrikant<sup>2</sup> heeft de beroepsgroep vragen gesteld aan het Zorginstituut over hybride doseringsadviezen en andere doelmatige off-label toepassingen van dure geneesmiddelen.

Het Zorginstituut geeft in deze notitie uitleg over de juridische aspecten en doet aanbevelingen rondom de vraag op welke wijze implementatie van doelmatigheidsinitiatieven geoorloofd is in het geval er sprake is van off-labelgebruik. Deze notitie geldt niet alleen voor het hybride doseeradvies voor nivolumab en pembrolizumab, maar breder voor doelmatigheidsinitiatieven voor dure geneesmiddelen. Het Zorginstituut doet dit vanuit zijn rol als pakketbeheerder. Doelmatigere inzet draagt bij aan de doelen van pakketbeheer op het gebied van kwaliteit, betaalbaarheid en toegankelijkheid.

---

<sup>1</sup> [Doseringsadviezen voor nivolumab en pembrolizumab - NVMO](#).

<sup>2</sup> [Farmaceut uit VS in de clinch met Nederlandse artsen over duur kankermedicijn \(nos.nl\)](#).

## 2 Achtergrond

Op het moment van registratie van een geneesmiddel bestaan vaak nog onduidelijkheden over het meeste gepaste en doelmatige gebruik. Bij de toepassing van dure geneesmiddelen vindt na marktintroductie geregeld verdiepend onderzoek plaats. Er kan dan onder meer worden onderzocht of met andere, of minder, inzet van het geneesmiddel ten minste gelijkblijvende effecten kunnen worden behaald. Dit kan leiden tot minder bijwerkingen, minder inzet van schaars personeel of minder hoge kosten. In Nederland vindt zogeheten doelmatigheidsonderzoek regelmatig plaats.

In het Integraal Zorgakkoord (IZA) zijn gepast gebruik interventies zoals doelmatigheidsonderzoeken een belangrijk thema.<sup>3</sup> Doelmatigheidsinitiatieven kunnen een belangrijke bijdrage leveren aan de maatschappelijke opgaven op het gebied van kwaliteit en betaalbaarheid van zorg. Voor dure geneesmiddelen is in het IZA afgesproken (p. 38): *"Hierbij worden kansrijke gepast gebruik interventies voor dure geneesmiddelen geagendeerd, wordt op een gestructureerde wijze onderzoek gedaan naar deze interventies, worden bewezen effectieve interventies breed in de praktijk geïmplementeerd en wordt geëvalueerd in hoeverre implementatie heeft plaatsgevonden."*

In het IZA is ook financiering gereserveerd voor doelmatigheidsstudies naar dure geneesmiddelen (p. 39): *"De werkgroep gepast gebruik van dure geneesmiddelen zal kijken naar een optimaal gebruik van bestaande financieringsstromen (o.a. Treatmeds/ZonMw) voor gepast gebruik onderzoek met specifieke focus op bijv. oncologische zorg en de chronische immuunziekten."*

Stichting Treatmeds is sinds een aantal jaren actief. Deze stichting is opgericht door zorgverzekeraars en richt zich op verbetering van doelmatigheid en kwaliteit van zorg met dure geneesmiddelen.<sup>4</sup> Zij financieren interventies met volumereductie of lagere prijzen waarbij de effectiviteit van de behandeling minimaal gelijk blijft. De stichting ondersteunt verschillende doelmatigheidsonderzoeken naar dure geneesmiddelen.

De verwachting is dat de komende jaren meer doelmatigheidsstudies worden gedaan. Doelmatigheidsonderzoek kan in sommige gevallen het inzicht opleveren dat een andere toepassing doelmatiger is dan de toepassing vermeld in de registratietekst. Wanneer een doelmatigere inzet resulteert in een andere inzet dan voorgeschreven in de registratieteksten kan worden beargumenteerd dat er sprake is van off-labelgebruik. Dit brengt extra aandachtspunten met zich mee.

<sup>3</sup> [Integraal Zorgakkoord: 'Samen werken aan gezonde zorg' \(2022\) | Rapport | Rijksoverheid.nl.](#)

<sup>4</sup> [Treatmeds – Regiebureau dure medicijnen.](#)

## 3 Voorbeelden doelmatigheidsinitiatieven

Binnen de oncologie wordt veel aandacht besteed aan doelmatigheidsinitiatieven en doelmatigheidsonderzoek. De commissie Duurzaamheid en Doelmatigheid (cieDD) van de NVMO en Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers (NVZA)<sup>5</sup> publiceert op hun website adviezen om geneesmiddelen in de oncologie doelmatiger te doseren of om de inzet op andere manieren te verduurzamen.

Maar ook binnen andere beroepsgroepen vinden doelmatigheidsonderzoeken plaats. Zo worden binnen de dermatologie, reumatologie en neurologie door de beroepsgroep verschillende doelmatigheidsonderzoeken gedaan. Voor onderzoeken bij multiple sclerose is het MS Doelmatigheidsnetwerk<sup>6</sup> opgericht. En binnen de hematologie is de beroepsgroep initiator van doelmatigheidsonderzoek. Recent is binnen de hematologie een grote landelijke studie gestart naar het verkorten van de gebruiksduur van daratumumab (FABULOUS/HOVON HO74MM).<sup>7</sup>

Voorbeelden van doelmatigheidsinitiatieven zijn:

1. Gebruik van een lagere dosering.
2. Gebruik met een langer doseringsinterval.
3. Korter gebruik.
4. Gebruik in een doelmatigere volgorde.

Onderstaand bespreken we een aantal voorbeelden van doelmatigheidsonderzoeken en doelmatigheidsinitiatieven.

### BOX 1: LAGER DOSEREN

Voorbeeld:

- Hybride doseren pembrolizumab en nivolumab

In tegenstelling tot het vaste doseeradvies voor iedere patiënt zoals beschreven in de registratietekst is een doseeradvies opgesteld dat mede gebaseerd is op het lichaamsgewicht van de patiënt.

Het 'hybride doseeradvies' (box 1) is ontwikkeld voor de middelen pembrolizumab en nivolumab. Bij de hybride dosering wordt gedoseerd mede op basis van lichaamsgewicht in plaats van vaste doseringen. Het kan betekenen dat er wordt gedoseerd in afwijking van de in de registratieteksten aanbevolen dosering. De betrokken beroepsgroepen van medisch oncologen (NVMO) en ziekenhuisapothekers (NVZA) hebben hiertoe een doseeradvies opgesteld dat is gepubliceerd op de website van de NVMO.<sup>1</sup> De beroepsgroep verwijst ter onderbouwing naar verschillende wetenschappelijke onderzoeken. Het doseren op basis van lichaamsgewicht heeft eerder in de samenvatting van de productkenmerken (SmPC) van deze middelen gestaan. Het hybride doseeradvies is opgenomen op de implementatieagenda van het programma Zorgevaluatie en Gepast Gebruik (ZE&GG)<sup>8,9</sup> en is opgenomen in de NFU- en NVZ-transformatiedeal. Het wordt inmiddels op grote schaal uitgevoerd in Nederland.

<sup>5</sup> Over de commissie Duurzaam- en Doelmatigheid - NVMO.

<sup>6</sup> MS Doelmatigheidsnetwerk - Nederlandse Vereniging voor Neurologie.

<sup>7</sup> Trials (hovon.nl).

<sup>8</sup> <https://zorgevaluatiegepastgebruik.nl/aan-de-slag/implementatieagenda/onderwerpen/dgm-001/efficienter-doseren-pembrolizumab/index>.

<sup>9</sup> <https://zorgevaluatiegepastgebruik.nl/aan-de-slag/implementatieagenda/onderwerpen/dgm-002/efficienter-doseren-nivolumab/index>.

## BOX 2: LANGER GEBRUIKSINTERVAL

Voorbeeld:

- Cetuximab toediening elke 2 weken in plaats van elke week<sup>10</sup>

De CieDD heeft een advies opgesteld om 1x per 2 weken 500mg cetuximab te geven in plaats van 1x per week 250mg.

Een langer gebruiksinterval kan bijvoorbeeld leiden tot minder ziekenhuisbezoek. Er is een advies opgesteld op basis van farmacodynamiek en farmacokinetiek en uitkomstenonderzoek. Omdat geconcludeerd wordt dat een dosering van cetuximab van 500 mg/m<sup>2</sup> per twee weken gelijkwaardig is aan 250 mg/ m<sup>2</sup> per week, wordt geadviseerd deze dosering te gebruiken in het kader van doelmatigheid en patiëntvriendelijkheid (box 2). De FDA heeft het label reeds aangepast.<sup>11</sup>

## BOX 3: KORTER GEBRUIKEN

Voorbeelden:

- Safe-stop studie<sup>12</sup>

In een lopende studie wordt onderzocht of de behandeling met nivolumab bij uitgezaaid melanoom eerder kan worden gestopt (na 6 maanden in plaats van 24 maanden) zonder in te boeten op effectiviteit.

- CUREiHUS studie<sup>13</sup>

Deze studie heeft laten zien dat het gebruik van eculizumab bij atypisch hemolytisch-uremisch syndroom (aHUS) (tijdelijk) gestaakt kan worden op geleide van het individuele klinisch beeld.

Er wordt de laatste jaren in de (hemato)oncologie veel onderzoek gedaan naar het verkorten van de gebruiksduur. Veel studies worden gedaan met PD(L)1-remmers. Van deze middelen wordt gedacht dat ze kort gebruikt kunnen worden en dat de werking vervolgens langer aanhoudt. Er zijn verschillende studies met diverse PD(L)1-remmers bij diverse tumortypes gaande (box 3).

## BOX 4: DOELMATIGE VOLGORDE

Voorbeeld:

- NADINA-studie<sup>14</sup>

In deze studie is aangetoond dat door de behandeling te starten *voorafgaand* aan operatieve resectie van het melanoom (neoadjuvant), in plaats van *na* de operatie (adjuvant, volgens de SPC) er betere uitkomsten worden gerealiseerd en de adjuvante

<sup>10</sup> [Behandeling met cetuximab, ga over op tweewekelijkse toedieningen - NVMO.](#)

<sup>11</sup> [FDA approves new dosing regimen for cetuximab | FDA.](#)

<sup>12</sup> [Safe Stop IPI-NIVO Trial: Vroegtijdige stopzetting van nivolumab bij het bereiken van een \(bevestigde\) volledige of gedeeltelijke respons bij patiënten met irresectabel stadium III of gemetastaseerd melanoom behandeld met eerstelijns ipilimumab-nivolumab | Onderzoek met mensen.](#)

<sup>13</sup> [Early Eculizumab Withdrawal in Patients With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome in Native Kidneys Is Safe and Cost-Effective: Results of the CUREiHUS Study - Kidney International Reports \(kireports.org\).](#)

<sup>14</sup> [Neoadjuvant Nivolumab and Ipilimumab in Resectable Stage III Melanoma | New England Journal of Medicine \(nejm.org\).](#)

behandeling bij veel patiënten achterwege kan blijven. Dit resulteert in een kortere behandelduur voor veel patiënten.

Doelmatigheidsonderzoek kan daarnaast gericht zijn op het inzetten van een behandeling in een ander stadium van de ziekte, waardoor een kortere behandeling mogelijk is, of waardoor een grotere effectiviteit kan worden bewerkstelligd. Soms vindt de behandeling dan plaats buiten de geregistreerde indicatie en is er dus sprake van off-labelgebruik. Een voorbeeld hiervan is de neoadjuvante toepassing van nivolumab en ipilimumab bij vroege inzet bij het melanoom (box 4). Een ander bekend voorbeeld van onderzoek vanuit de academie naar een doelmatige volgorde is de SONIA trial waarin onderzocht is of gebruik van CDK4/6 remmers in de tweede lijn even effectief is als in de eerste lijn.<sup>15</sup>

---

<sup>15</sup> [Informatie over de SONIA-studie \(BOOG 2017-03\)](#).

## 4 Overwegingen en aanbevelingen

Het Zorginstituut steunt de initiatieven en onderzoeken die de beroepsgroep ontplooit om de doelmatigheid van zorg te stimuleren. Hiermee nemen zij verantwoordelijkheid voor het bevorderen van passende, waardegedreven zorg en dragen zij bij aan het toekomstbestendig houden van het te verzekeren pakket. Dit sluit aan bij de taken en ambities van het Zorginstituut. Met het doelmatiger inzetten van geneesmiddelen kunnen vrijkomende schaarse financiële middelen en personeel elders ingezet worden om gezondheidswinst te bevorderen.

Doelmatig voorschrijven van geneesmiddelen, al dan niet buiten de geregistreerde indicatie, vereist zorgvuldig opgezet en uitgevoerd klinisch-wetenschappelijk onderzoek om te zorgen dat er voor de patiënt geen negatieve effecten op de effectiviteit van de behandeling en de kwaliteit van zorg als geheel verwacht kunnen worden. Wanneer doelmatig voorschrijven off-label gebeurt, is het belangrijk dat dit plaatsvindt met steun van de beroepsgroep en het is vastgelegd conform bv. een richtlijn of protocol. Het doen van onderzoek is dus van belang ter onderbouwing van behandelbeslissingen met het oog op doelmatigheidswinst.

Off-label voorschrijven kan worden gedefinieerd als het voorschrijven van een geneesmiddel voor een indicatie waar het middel niet voor is geregistreerd of voor een andere dosering, patiëntengroep of toepassing dan vermeld in de SmPC. Voor geoorloofd off-label voorschrijven zijn een aantal wetten, richtlijnen en standpunten relevant: artikel 68 van de Geneesmiddelenwet (Gnw), de Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst (Wgbo), de richtlijnen en protocollen van beroepsgroepen en het standpunt van de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) en KNMG. Deze stellen voorwaarden aan het off-label voorschrijven.

Op hoofdlijnen is voor geoorloofd off-label voorschrijven het volgende van belang. Artikel 68 Gnw vereist dat voor het buiten de door het CBG<sup>16</sup> geregistreerde indicaties voorschrijven van geneesmiddelen er protocollen en standaarden (in ontwikkeling) zijn en benadrukt het belang van wetenschappelijk onderzoek dat aan deze protocollen en standaarden ten grondslag moet liggen. Als er protocollen en standaarden in ontwikkeling zijn, moet er overleg tussen de arts en apotheker plaatsvinden. Jurisprudentie noch wet- en regelgeving geeft volledig uitsluitel over de vraag of artikel 68 Gnw ook van toepassing is op het voorschrijven van een andere dosering dan vermeld in de SmPC. Gelet op het doel en de achtergrond van de bepaling kan worden beargumenteerd dat dit artikel ziet op alle situaties waarbij de arts niet in overeenstemming met de SmPC voorschrijft. Op grond van de Wgbo is het van belang dat de arts zich houdt aan het vereiste van *informed consent* en het medisch dossier zorgvuldig bijhoudt. Ook volgt uit de Wgbo dat artsen moeten handelen in overeenstemming met de op hen rustende verantwoordelijkheid die voortvloeit uit de geldende professionele standaard en kwaliteitsstandaarden. Onderdeel van de professionele standaard zijn de richtlijnen en protocollen van de beroepsgroep die aanvullende voorwaarden bevatten over het off-label voorschrijven. Uit de richtlijnen en protocollen van de beroepsgroep en het standpunt van de IGJ volgt onder meer dat de arts moet nagaan of er een andere acceptabele behandeling mogelijk is met een geneesmiddel dat geregistreerd is voor de specifieke klachten. Daarnaast moet de arts een goede afweging maken tussen eventuele risico's en het nut van het off-label geneesmiddel en moet off-label voorschrijven de best mogelijke behandeling voor de patiënt opleveren. De controle van de effecten van het off-label gebruik wordt in dat kader ook van belang geacht.

<sup>16</sup> Tegenwoordig vindt registratie voornamelijk centraal (op Europees niveau) plaats door de *European Medicines Agency* (EMA).



## **Aanbevelingen**

In het algemeen en met inachtneming van het voorgaande geeft het Zorginstituut de volgende adviezen over het doelmatig off-label gebruiken van (dure) geneesmiddelen:

- Voor doelmatig voorschrijven zijn duidelijke adviezen van de beroepsgroep nodig die binnen de beroepsgroep worden gedragen waarin het off-label gebruik wordt beargumenteerd;
- Hieraan moet een wetenschappelijke onderbouwing ten grondslag liggen;
- Het verdient de aanbeveling om deze adviezen op te stellen in samenwerking met (ziekenhuis)apothekers en deze te autoriseren door alle betrokken beroepsgroepen. Ook wordt aanbevolen om patiënten(organisaties) bij de ontwikkeling ervan te betrekken;
- Het is van belang dat de adviezen publiek toegankelijk worden gepubliceerd. Dit kan bij voorkeur op de website van de betreffende beroepsgroep;
- Ten slotte zal per casus bekeken moeten worden op welke wijze invulling gegeven wordt aan het *informed consent*. Hierbij kan onder andere gebruik worden gemaakt van schriftelijk informatiemateriaal zoals een folder.

# Colofon

Volgnummer 2023048322  
Contactpersoon R. Dupree  
+31622444351

Afdeling Ontwikkeling, Wetenschap & Internationale Zaken