

Rapport

Vergoeding van extramurale geneesmiddelen buiten de geregistreerde indicaties

Op 22 juni 2006 uitgebracht aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Publicatienummer

<i>Uitgave</i>	College voor zorgverzekeringen Postbus 320 1110 AH Diemen Fax (020) 797 85 00 E-mail info@cvz.nl Internet www.cvz.nl
<i>Volgnummer</i>	26057849
<i>Afdeling</i>	Pakket
<i>Auteur</i>	dhr. W.G.M. Toenders, mw. P.K. Cheung
<i>Doorkiesnummer</i>	Tel. (020) 797 87 50
<i>Bestellingen</i>	Extra exemplaren kunt u bestellen via onze website (www.cvz.nl) of telefonisch bij de servicedesk onder nummer (020) 797 88 88.

Inhoud:

pag.

	Samenvatting
1	1. Inleiding
2	2. Geen advies over intramurale geneesmiddelen
3	3. Registratie is uitgangspunt voor vergoeding
4	4. 'Off-label' gebruik geregistreerde geneesmiddelen
6	5. Nadere voorwaarden bijlage 2
8	6. Algemeen aanvaarde indicatie bijlage 2-geneesmiddelen
9	7. Tekortkomingen huidige systematiek
10	8. Oplossingsrichting
11	9. Voor- en nadelen oplossing op korte termijn
12	10. Conclusie
14	11. Veldraadpleging

Bijlage(n)

1. Geneesmiddelen op bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering

Samenvatting

Voor opname in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS) is het noodzakelijk dat een geneesmiddel is geregistreerd, dat wil zeggen dat de registratieautoriteiten de werkzaamheid en veiligheid bij een bepaalde aandoening hebben vastgesteld. De huidige regelgeving maakt alleen een uitzondering hierop voor de behandeling van aandoeningen die niet vaker voorkomen dan bij 1 op 150.000 inwoners, de zogenaamde weesindicaties. Indien de fabrikant, om wat voor reden ook, geen aanvraag doet voor registratie van een indicatie, kunnen er problemen ontstaan. Dat kan het geval zijn bij geneesmiddelen waaraan voor andere, geregistreerde indicaties nadere voorwaarden aan de vergoeding zijn verbonden.

Het aanvragen van een registratie is momenteel voorbehouden aan de fabrikant. Een geneesmiddel vertegenwoordigt niet alleen een economische, maar ook een maatschappelijke waarde. Het CVZ pleit er daarom voor om, behalve de fabrikant, ook patiëntenorganisaties, vertegenwoordigers van behandelaren en zorgverzekeraars in de gelegenheid te stellen om registratie van nieuwe indicaties voor bepaalde geneesmiddelen aan te vragen.

Aangezien de EU-wetgeving nu niet in die mogelijkheid voorziet, stelt het CVZ overleg voor met het CBG en VWS om te bezien onder welke strikte voorwaarden advisering over de vergoeding van deze indicaties door het CVZ mogelijk is.

Belangrijke aandachtspunten voor dit overleg zijn de beoordeling van de veiligheidsinformatie, de regeling van de productaansprakelijkheid en het tijdstip waarop een dergelijke beoordeling door het CVZ kan starten.

1. Inleiding

Op 22 december 2005 heeft het CVZ in een brief aan de minister van VWS aangekondigd begin 2006 een algemeen advies uit te brengen over het beleid rond de vergoeding van geneesmiddelen bij niet-geregistreerde indicaties. Het CVZ onderzoekt in dit advies of en in welke gevallen niet-geregistreerde indicaties eventueel door het CVZ kunnen worden beoordeeld voor opname in de nadere voorwaarden, zonder de stimulans voor de fabrikant weg te nemen een product voor een specifieke indicatie te laten registreren. Dit advies maakt het dan voor de minister van VWS mogelijk om op grond hiervan in bepaalde gevallen niet-geregistreerde indicaties toch voor vergoeding in de nadere voorwaarden op te nemen.

2. Geen advies over intramurale geneesmiddelen

GVS

Dit advies heeft uitsluitend betrekking op de extramurale geneesmiddelen die zijn opgenomen in het Geneesmiddelen Vergoedingssysteem (GVS). De vergoeding van de intramurale geneesmiddelen verloopt geheel anders, namelijk via het budgetstelsel van ziekenhuizen. Intramurale geneesmiddelen behoren tot de geneeskundige zorg waar de patiënt recht op heeft zodra de medische specialist die pleegt te bieden. Daarnaast bestaat er voor dure, intramurale geneesmiddelen een andere financiering in de vorm van CTG-beleidsregels intramurale geneesmiddelen en weesgeneesmiddelen. Daarvoor geldt dat een geneesmiddel voor een bepaalde indicatie in de CTG-beleidsregel kan worden opgenomen zodra het CVZ daarover een positief advies uitbrengt. De financiering vindt dan plaats met terugwerkende kracht tot 1 januari van het jaar waarin de indicatie is geregistreerd.

3. Registratie is uitgangspunt voor vergoeding

Rol registratie- autoriteiten

Voor opname in het GVS is het noodzakelijk dat een geneesmiddel is geregistreerd. Dat wil zeggen dat de registratieautoriteiten (in Nederland of Europa) hebben vastgesteld dat het geneesmiddel bij een specifieke indicatie werkzaam en veilig is, en dat de productkwaliteit voldoende is. Voor een indicatie die niet is geregistreerd heeft er geen afweging plaatsgevonden van de balans tussen werkzaamheid en veiligheid bij die indicatie of is deze balans als negatief beoordeeld. De registratieautoriteiten kunnen die taak verrichten op basis van *alle* beschikbare gegevens die de fabrikant verplicht is over te leggen.

Transparantie registratie

Van belang is dat fabrikanten bij hun aanvraag tot vergoeding ten laste van de zorgverzekering niet verplicht zijn alle gegevens te overleggen. Het is dan ook positief dat in de in te voeren nieuwe Geneesmiddelenwet in artikel 13 een bepaling is opgenomen die het voor het CBG mogelijk maakt om aan het CVZ inlichtingen met betrekking tot de registratie van een geneesmiddel te verstrekken. Sinds de recente herziening van de Europese regelgeving is het registratieproces overigens transparanter geworden. De registratieautoriteiten maken tegenwoordig ook bekend welke nieuwe door de fabrikant aangevraagde indicaties van reeds geregistreerde geneesmiddelen voor registratie zijn afgewezen of door de fabrikant zijn teruggetrokken. Een volgende stap zou zijn om bij de registratie van nieuwe geneesmiddelen bekend te maken welke indicaties de fabrikant heeft aangevraagd en welke indicaties de registratieautoriteiten met welke motivatie hebben afgewezen.

4. 'Off-label' gebruik geregistreerde geneesmiddelen

Diverse vormen 'off-label' gebruik	<p>Het gebruik van geregistreerde geneesmiddelen buiten de geregistreerde indicatie om wordt 'off-label' gebruik genoemd. Het kan bij dergelijk gebruik gaan om een ander indicatiegebied, een afwijkende, hogere dosering of om een afwijking van een contra-indicatiegebied. Een gedeelte van het 'off-label'-gebruik van geneesmiddelen vindt niet terecht plaats, maar er kunnen ook goede redenen voor zijn. Volgens het Farmacotherapeutisch Kompas dient de voorschrijver bij de keuze van de behandeling het te verwachten nut af te wegen tegen de bekende of mogelijke risico's en deze te bespreken met de patiënt. Hierbij is van belang dat de voorschrijver op de volgende aspecten let: is het geneesmiddel volgens de gangbare opvatting, onder meer blijvende uit de vakliteratuur, in dit geval geïndiceerd? Wat is bekend over de bijwerkingen, de ernst hiervan en de mate waarin deze optreden? Is het mogelijk een ander, gelijkwaardig, geneesmiddel voor te schrijven, waaraan de (ernstige) bijwerking(en) niet of in mindere mate verbonden zijn? Zijn er patiëntspecifieke factoren die de mate waarin de bijwerkingen kunnen optreden (mede) bepalen? Welke (andere) geneesmiddelen, die de eventuele werking en bijwerking van de te kiezen medicatie kunnen beïnvloeden, gebruikt de patiënt?</p>
Protocollen en standaarden	<p>Volgens artikel 68 van de nieuwe, nog in te voeren Geneesmiddelenwet is het buiten de geregistreerde indicaties voorschrijven van geneesmiddelen alleen geoorloofd wanneer daarover binnen de beroepsgroep protocollen of standaarden zijn ontwikkeld. Als de protocollen en standaarden nog in ontwikkeling zijn, is overleg tussen de behandelende arts en apotheker noodzakelijk.</p>
Geneesmiddelen zonder nadere voorwaarden	<p>Bij gebruik van een in het GVS opgenomen geneesmiddel buiten de geregistreerde indicatie om vindt veelal vergoeding ten laste van de zorgverzekering plaats. Aan de vergoeding van de meeste in het GVS opgenomen geneesmiddelen zijn immers geen nadere voorwaarden in de vorm van indicatiebeperkingen gesteld. Als geen voorwaarden aan de vergoeding zijn gesteld wordt het geneesmiddel dus vergoed, ongeacht voor welke indicatie het wordt toegepast, omdat het instrumentarium daarvoor ontbreekt.</p>
Modernisering van het GVS biedt geen oplossing	<p>Binnenkort brengt het CVZ een rapport uit over de modernisering van het GVS. Dit kan geen oplossing bieden voor het probleem rondom de vergoeding van extramurale geneesmiddelen buiten de geregistreerde indicaties.</p>
Veiligheid	<p>De vraag hoe het mogelijk is om de veiligheid van een niet-geregistreerde indicatie te beoordelen is een belangrijk aspect. Daarnaast speelt nog het vraagstuk van de productaansprakelijkheid. Aan beide punten moet de nodige aandacht worden besteed.</p>

Conclusie

Concluderend komt 'off-label' gebruik van een geneesmiddel veel voor. Dit vormt voor de vergoeding ten laste van de zorgverzekering geen probleem indien er geen nadere voorwaarden aan de vergoeding zijn verbonden. Dat is wel het geval indien het geneesmiddel is opgenomen in de nadere voorwaarden (bijlage 2). Nadere voorwaarden zijn ingesteld om een ondoelmatige inzet van deze middelen te voorkomen. Dit belemmert tegelijkertijd de soms gewenste inzet van deze middelen buiten de geregistreerde indicatie omdat het middel dan niet kan worden vergoed ten laste van de zorgverzekeringswet.

5. Nadere voorwaarden bijlage 2

<i>Doel nadere voorwaarden</i>	<p>Een geneesmiddel wordt echter niet voor alle indicaties vergoed indien het is opgenomen op bijlage 2 met een indicatievoorwaarde. Doel van het hanteren van nadere voorwaarden is om een doelmatige inzet van geneesmiddelen te bevorderen en de kans op oneigenlijk gebruik te voorkomen. Wanneer een verzekerde niet voldoet aan de vermelde indicatievoorwaarden in bijlage 2, heeft een verzekerde geen recht op het geneesmiddel ten laste van de zorgverzekering. Bij de beoordeling van de vraag of een geneesmiddel een therapeutische meerwaarde heeft, gaat het CVZ uit van de geregistreerde indicatie. Voor die indicatie is immers de veiligheid en werkzaamheid van het geneesmiddel door de registratieautoriteiten beoordeeld. Om die reden is het bij de vaststelling van nadere voorwaarden van belang dat een geneesmiddel is geregistreerd voor de indicaties waarvoor het wordt toegepast.</p>
<i>Doelmatige inzet</i>	<p>Het stellen van nadere voorwaarden draagt er toe bij dat iedere patiënt die een geneesmiddel echt nodig heeft er zonder bijbetaling over kan beschikken. Het doel ervan is een doelmatige inzet en het voorkomen van oneigenlijk gebruik. Dit uitgangspunt heeft niet alleen een kwaliteitsverhogend effect, maar draagt bovendien bij aan kostenbeheersing. Een ruimer gebruik is niet wenselijk voor indicaties waarvan niet is aangetoond dat het geneesmiddel een therapeutische (meer)waarde heeft. Het opnemen van niet-geregistreerde indicaties in de nadere voorwaarden zou daarnaast als nadeel hebben dat fabrikanten nog minder dan nu geneigd zullen zijn de indicatie ter registratie aan de registratieautoriteiten voor te leggen. Als het geneesmiddel door de arts wordt voorgeschreven en zonder beperkingen onder de zorgverzekering valt, is een belangrijke prikkel voor het laten beoordelen van het geneesmiddel bij een nieuwe indicatie weggenomen.</p>
<i>Kostenconsequenties</i>	<p>Het vergoeden van extramurale geneesmiddelen buiten de geregistreerde indicaties kan gepaard gaan met substantiële kostenconsequenties ten laste van het farmaciebudget. Daartegenover staat een verbetering in de kwaliteit van de zorg, die bovendien mogelijk elders in de zorgketen besparingen oplevert. Bij elke individuele beoordeling van een nieuwe indicatie van het geneesmiddel zal de CFH steeds de therapeutische waarde, de kostenconsequenties en de onderbouwing van de doelmatigheid beoordelen. Bij uitbreiding van de geregistreerde indicatie van geneesmiddelen waaraan voorwaarden zijn verbonden, beoordeelt het CVZ of de voorwaarden aanpassing behoeven. De fabrikant neemt daartoe doorgaans het initiatief door het indienen van een vergoedingsdossier. Een goed voorbeeld hiervan vormen de in het GVS opgenomen TNF-alfa-blokkers, namelijk adalimumab en etanercept. Per geregistreerde</p>
<i>Nieuwe geregistreerde indicatie</i>	

***Cyclische
herbeoordeling***

indicatie zijn die middelen door het CVZ ten behoeve van de vergoeding ten laste van de zorgverzekering via opname op bijlage 2 beoordeeld. Een ander voorbeeld, namelijk van het groeihormoon, laat zien dat het kennelijk ook na ongeveer twintig jaar nog lonend kan zijn om nieuwe indicaties te laten registreren.

In het rapport 'Optimalisering nadere voorwaarden farmaceutische zorg' d.d. 8 september 2005; heeft het CVZ aangekondigd een advies uit te zullen brengen over de actualisering van de nadere voorwaarden van bijlage 2 na invoering van de Zorgverzekeringswet. Daarna zal het CVZ de nadere voorwaarden cyclisch, tenminste eenmaal per drie jaar herbeoordelen.

6. Algemeen aanvaarde indicatie bijlage 2-geneesmiddelen

Zelden voorkomende indicaties

Er bestaat een uitzondering op de normale procedure met betrekking tot bijlage 2 geneesmiddelen. Negen op bijlage 2 geplaatste geneesmiddelen (nummer 28) kunnen worden ingezet bij zelden voorkomende, niet-geregistreerde (zogenaamde wees-) indicaties. Bij die geneesmiddelen is als voorwaarde opgenomen dat de verzekerde a) voor dat geneesmiddel een niet-geregistreerde medische indicatie heeft en lijdt aan een ziekte die in Nederland niet vaker voorkomt dan bij 1 op de 150.000 inwoners, b) de werkzaamheid van dat geneesmiddel bij die indicatie wetenschappelijk is onderbouwd en c) in Nederland voor die aandoening geen behandeling mogelijk is met enig ander voor die aandoening geregistreerd geneesmiddel of rationele apotheekbereiding. Hiermee is specifiek invulling gegeven aan het oude begrip 'algemeen aanvaarde medische indicatie'. Vóór de invoering van de Regeling zorgverzekering werd dit als bijlage 2-voorwaarde van de Regeling farmaceutische hulp 1996 in die betekenis gebruikt. Deze uitzondering is opgenomen omdat bij dergelijke indicaties om technische en bedrijfseconomische redenen in redelijkheid niet te verwachten is dat een fabrikant het geneesmiddel voor deze zelden voorkomende indicaties registreert, zie Rapport CVZ *Optimalisering nadere voorwaarden farmaceutische zorg* van 8 september 2005, p. 3 en 4, www.cvz.nl. Indien het geneesmiddel wordt ingezet bij deze zelden voorkomende indicatie en ook voldoet aan de overige voorwaarden, vindt verstrekking ten laste van de zorgverzekering plaats.

Concluderend is in de nieuwe Regeling zorgverzekering het begrip 'algemeen aanvaarde indicatie' komen te vervallen. Daarvoor in de plaats is gekomen een uitwerking van deze term zoals verwoord onder nummer 28 van de bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering.

7. Tekortkomingen huidige systematiek

Fabrikant niet enige belanghebbende

In het huidige systeem is de fabrikant de enige belanghebbende partij die registratie kan aanvragen voor een bepaalde indicatie. De redenen hiervoor zijn van juridische en financiële aard. De regelgeving biedt niet meer ruimte en de registratiekosten vormt een reële belasting voor sommige partijen, zoals een patiëntenvereniging. De fabrikant is immers productaansprakelijk en is voor elke registratie registratiekosten verschuldigd. Het beperken van het aanvragen van de registratie tot de fabrikant is een probleem indien de fabrikant een bepaalde indicatie niet aanvraagt. Een voorbeeld daarvan is een indicatie die bij iets meer dan bij 1 op 150.000 inwoners voorkomt. Het ligt voor de hand dat voor de fabrikant bedrijfseconomisch de investering voor een registratie moet opwegen tegen de kosten. Investeringskosten hebben onder meer betrekking op het verrichten van klinische onderzoeken en de registratiekosten zelf. De terugverdieneffecten hangen mede af van de prijs van het geneesmiddel, het potentiële aantal patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling van de nieuwe indicatie, en de periode die nog resteert tot het verlopen van het patent van het geneesmiddel. Een andere reden om een indicatie niet te laten registreren kan liggen op het vlak van productaansprakelijkheid. Indien een geneesmiddel niet is geregistreerd voor risicovolle patiëntengroepen, kan de registratiehouder ook niet worden aangesproken bij (ernstige) bijwerkingen.

Maatschappelijke waarde van geneesmiddelen

Een geneesmiddel is echter niet alleen een economisch product, maar heeft ook een maatschappelijke waarde. Er zijn andere partijen dan de fabrikant die een belang hebben bij het op de markt komen en vergoeden van een geneesmiddel, zoals patiënten, behandelaren en zorgverzekeraars. Ook die belanghebbenden zouden in de gelegenheid moeten zijn om de toepassing van een geneesmiddel voor een bepaalde indicatie waardevol lijkt, daarvoor een registratie aan te vragen. Voorlopig zal dit echter niet zijn gerealiseerd aangezien onlangs nog aanpassing van de Europese registratieregelgeving heeft plaatsgevonden die dat nog niet mogelijk maakt.

Voorbeelden

Voor diverse ongeregistreerde indicaties van geneesmiddelen op bijlage 2 die niet zelden voorkomen blijft dan ook het probleem bestaan. Er bestaat vanuit de maatschappij veel behoefte aan vergoeding, maar de tekortkomingen in de huidige systematiek maken dit niet mogelijk. Enkele voorbeelden zijn de behandeling van electieve stentplaatsing met clopidogrel (Plavix®), de toepassing van mycofenolaatmofetil (Cellcept®) in het kader van een stamceltransplantatie, en de behandeling van perifere neuropathie met gabapentine (Neurontin®).

8. Oplossingsrichting

De beoordeling van de veiligheid vormt een belangrijk aspect. Daarnaast zijn de productaansprakelijkheid en het tijdstip van beoordeling punten van discussie en nader onderzoek. De problematiek is complex en een snel antwoord op dit vraagstuk is niet voorhanden.

Voorstel CVZ

Het CVZ stelt verder overleg met het CBG en VWS voor om aan de hand van deze rapportage de mogelijkheden voor oplossing van deze problematiek te onderzoeken.

9. Voor- en nadelen oplossing op korte termijn

De eis dat een indicatie geregistreerd moet zijn om onder nadere voorwaarden te kunnen worden vergoed, is niet in de wet vastgelegd, maar berust op een goed onderbouwde beleidsopvatting. Het is dus zonder wetswijziging mogelijk om op korte termijn het huidige beleid zonodig bij te stellen.

Registratieproces belangrijk

Het zou denkbaar zijn om de eis van registratie ongeclausuleerd te laten vervallen. Dit brengt echter diverse risico's met zich mee.

Het vaststellen van de veiligheid van ongeregistreerde indicaties vormt het belangrijkste probleem. Het CVZ beschikt niet over de veiligheidsgegevens die de fabrikant dient te rapporteren aan de registratie-autoriteiten. De fabrikant kan alleen aansprakelijk worden gesteld voor zijn product indien hij er zelf achter staat dat de toepassing bij een bepaalde indicatie veilig is.

Het is voorts ongewenst dat overheidsinstanties elkaar op hoofdlijnen tegenspreken. Dat zou het geval kunnen zijn indien het CVZ de therapeutische waarde van een geneesmiddel voor een bepaalde indicatie positief beoordeelt, maar de registratieautoriteiten de werkzaamheid en veiligheid als onvoldoende beoordelen. Een reden hiervan kan zijn dat ze over meer gegevens kunnen beschikken. Ten slotte komt hiermee de stimulans voor de fabrikant te vervallen om te investeren in het registratieproces. Men kan zich overigens afvragen of ons land binnen de Europese Unie niet een te kleine markt vormt om alleen daarvoor klinische onderzoeken op te zetten. In diverse gevallen is wel degelijk reeds gerandomiseerd klinisch onderzoek met positieve resultaten bij een bepaalde indicatie beschikbaar zonder dat de fabrikant registratie heeft aangevraagd.

10. Conclusie

Er bestaat een probleem rondom de vergoeding voor niet-geregistreerde, meer dan zelden voorkomende indicaties van geneesmiddelen waaraan nader voorwaarden zijn verbonden. Het betreft de toepassing bij bepaalde indicaties die waardevol lijken. Gezien de complexiteit van de problematiek kan dit rapport hiervoor geen directe oplossing bieden, maar wel een eerste aanzet hiertoe. Uit de reacties van de veldpartijen blijkt dat het probleem breed wordt onderkend en dat de door het CVZ voorgestelde oplossingsrichting op hoofdlijnen ondersteuning krijgt.

Tekortkoming huidige systeem Aanvragende partijen

Een tekortkoming in het huidige systeem is dat alleen de fabrikant het initiatief kan nemen om een bepaalde indicatie te laten registreren. Ook andere belanghebbenden dan de fabrikant, zoals patiëntenverenigingen, organisaties van behandelaren en zorgverzekeraars, zouden in de gelegenheid moeten zijn om registratie voor een bepaalde indicatie aan te vragen. Voorlopig zal dit echter niet zijn gerealiseerd aangezien onlangs nog aanpassing van de Europese registratieregelgeving heeft plaatsgevonden die dit niet mogelijk maakt. Dit vraagt om een structurele oplossing op korte termijn die juridisch houdbaar en maatschappelijk verantwoord is. Het CVZ is van oordeel dat het alleen onder strikte voorwaarden mogelijk moet zijn om de vergoeding van niet-geregistreerde, meer dan zelden voorkomende indicaties in de nadere voorwaarden op te nemen. Belangrijke aspecten zijn veiligheid en productaansprakelijkheid.

Strikte voorwaarden

Tijdstip aanvraag

Het ligt om diverse redenen voor de hand dat de beoordeling van de niet-geregistreerde indicatie pas in aanmerking komt nadat een geneesmiddel geruime tijd in de nadere voorwaarden is opgenomen. Te denken valt aan een periode van vijf tot acht jaar. De periode van vijf jaar is afgeleid van de eis dat de registratieautoriteiten na vijf jaar een beslissing moeten nemen over verlenging van de handelsvergunning van een geneesmiddel. De periode van vijf jaar biedt de fabrikant nog voldoende stimulans om nieuwe indicaties ter registratie aan te bieden. Een andere mogelijkheid is om aan te sluiten bij een periode van acht jaar. De reden hiervoor is dat daarna het toevoegen van een nieuwe geregistreerde indicatie niet meer leidt tot een verlenging van de periode van de bescherming van het patent.

Verruiming aanvragers

Naarmate meer jaren verstrijken na introductie van een nieuw geneesmiddel, wordt het vanwege de nog resterende patentperiode bedrijfseconomisch steeds minder interessant om nog registratie van nieuwe indicaties aan te vragen. Het CVZ is van oordeel dat patiëntenverenigingen, organisaties van behandelaren en zorgverzekeraars, al dan niet gezamenlijk, een aanvraag zouden moeten kunnen doen voor een beoordeling ten behoeve van vergoeding van niet-

<i>Landelijke richtlijnen</i>	<p>geregistreerde indicaties. Daarnaast zou uiteraard de mogelijkheid moeten blijven bestaan dat een beoordeling plaatsvindt op verzoek van het ministerie van VWS of op eigen initiatief van het CVZ.</p>
<i>Registratie niet afgewezen</i>	<p>Een noodzakelijke voorwaarde om tot toetsing van de therapeutische waarde en doelmatigheid over te kunnen gaan is dat de niet-geregistreerde indicatie dient te zijn opgenomen in landelijke richtlijnen van de behandelaren om van voldoende draagvlak verzekerd te zijn. Juridisch dient getoetst te worden of het wenselijk dan wel noodzakelijk is dat de fabrikant de vergoedingsaanvraag ondersteunt en de productaansprakelijkheid hiervoor accepteert.</p> <p>Het CVZ zal zich er van vergewissen dat in ieder geval de indicatie niet eerder voor registratie is afgewezen. Het CVZ treedt graag in overleg met het CBG over de vraag in hoeverre het mogelijk is dat het CBG een rol wil en kan spelen bij de beoordeling door het CVZ, met name ten aanzien van de veiligheidsaspecten.</p>
<i>Even hoge eisen aan CFH-beoordeling</i>	<p>De Commissie Farmaceutische Hulp stelt aan de beoordeling dezelfde eisen met betrekking tot de bewijslast volgens de principes van 'evidence based medicine' als aan de overige beoordelingen. De basis hiervoor vormt het gerandomiseerde klinische onderzoek. Er moet voldoende 'evidence' en ervaring uit de praktijk te zijn om de effectiviteit, veiligheid en kosteneffectiviteit te kunnen beoordelen.</p>
<i>Cyclische herbeoordeling</i>	<p>De beoordeling van de niet-geregistreerde indicaties krijgt een aparte plaats in het cyclische herbeoordelingsproces van bijlage 2 middelen dat in 2007 van start gaat.</p>
<i>Complexe materie</i>	<p>Voor deze complexe materie is geen eenvoudige oplossingen voor handen. Dit rapport is een eerste aanzet tot het zoeken naar mogelijke oplossingen van dit probleem. De belangrijkste discussiepunten zijn de productaansprakelijkheid en het termijn waarna de beoordeling van een niet-geregistreerde indicatie van start kan gaan.</p>
<i>Voorstel</i>	<p>Het CVZ stelt voor om in overleg met het CBG en VWS de mogelijkheden te onderzoeken om op afzienbare termijn te kunnen komen tot het vergoeden van bepaalde extramurale geneesmiddelen buiten de geregistreerde indicaties.</p>

11. Veldraadpleging

Schriftelijk commentaar is ontvangen van (in alfabetische volgorde): College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG), Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP), Nederlandse Patiënten Consumenten Federatie (NPCF), Nederlandse Vereniging van de Research-georiënteerde Farmaceutische Industrie (Nefarma), Orde van Medisch Specialisten (Orde) en Zorgverzekeraars Nederland (ZN).

De discussie richt zich met name op de volgende punten:

Productaansprakelijkheid

Nefarma heeft moeite met het voorstel om druk uit te oefenen op registratiehouders om productaansprakelijkheid te accepteren.

ZN vindt het een noodzakelijke voorwaarde dat de fabrikant de vergoedingsaanvraag ondersteunt en de productaansprakelijkheid hiervoor accepteert.

Reactie CVZ: Dit is een belangrijk punt. Dit onderwerp dient nader onderzocht te worden.

Richtlijnen en protocollen

KNMP acht de noodzakelijke voorwaarde dat een niet-geregistreerde indicatie is opgenomen in een richtlijn -in absolute zin- streng.

Nefarma is van mening dat opname van een behandeling in een standaard voldoende is omdat dit de wetenschappelijke waarde en het draagvlak onder de beroepsgroep weerspiegelt. Dit moet leidend zijn voor een eventuele vergoeding ten laste van de zorgverzekeringswet.

NPCF is van mening dat er strikte voorwaarden dienen te gelden bij het 'off-label' voorschrijven, zoals protocollen en standaarden die vastgesteld zijn door beroepsgroepen. De NPCF pleit ervoor dat het CVZ, samen met het CBG en VWS en de betrokken patiëntenorganisaties, de voorwaarden formuleert voor het voorschrijven, afleveren en vergoeden van 'off-label' gebruik van medicijnen.

De Orde beveelt aan dat in onderhavige gevallen te allen tijde de betreffende beroepsgroep i.c. de wetenschappelijke vereniging van het betreffende medisch specialisme geconsulteerd wordt.

ZN is van mening dat publicaties en internationale richtlijnen niet zonder meer opgevolgd dienen te worden. Verder dienen de richtlijnen niet beperkt te worden tot de nationale richtlijnen. ZN heeft een voorstel gedaan voor tekstuele aanpassing.

Reactie CVZ: CVZ is van mening dat hij een eigen verantwoordelijkheid heeft bij de inhoudelijke beoordeling van de 'evidence'. Dit is recent nog bevestigd door de rechter in de uitspraak over het middel clopidogrel (Plavix®).

Het opnemen in richtlijnen en protocollen vormt een goede weerspiegeling van draagvlak onder de beroepsgroep en om

die reden is een landelijke richtlijn passend.

Partijen die een herbeoordeling kunnen aanvragen

KNMP en NPCF ondersteunen het oordeel van het CVZ dat, naast de fabrikant ook andere belanghebbende partijen een beoordeling ten behoeve van vergoeding moeten kunnen aanvragen.

Nefarma vindt het begrijpelijk dat ook andere partijen dan de registratiehouder, een aanvraag voor vergoeding zouden moeten kunnen doen. Volgens Nefarma is de productaansprakelijkheid hierbij een complicerende factor.

Reactie CVZ: CVZ is verheugd dat dit voorstel gedragen wordt door veldpartijen.

Beoordeling van een niet-geregistreerde indicatie 5 jaar na opname in het GVS

Het CBG stelt een termijn van acht jaar voor. De reden hiervoor is dat na acht jaar het toevoegen van een nieuwe geregistreerde indicatie niet meer leidt tot een verlenging van de periode van de bescherming van het patent.

KNMP vindt de termijn van vijf jaar willekeurig overkomen. Nefarma is het oneens met het stellen van een termijn. Het opgenomen zijn in standaarden zou voldoende zijn.

Reactie CVZ: Om een gefundeerde uitspraak te kunnen doen over de gewenste precieze termijn is nader onderzoek nodig. Dit moet onderwerp van overleg gaan vormen tussen relevante partijen. De motivering om een termijn van acht jaar te overwegen is aan het rapport toegevoegd.

GVS status

Nefarma vindt dat de inhoud en omvang van de zorgvormen die voor vergoeding in aanmerking komen mede worden bepaald door de stand van de wetenschap en de praktijk. Het zou irrelevant zijn of het betreffende middel op bijlage 1a, 1b of 2 staat.

ZN stelt voor om in deze notitie ruimte te creëren om ook bij middelen zónder nadere voorwaarden een uitspraak over een eventuele ondoelmatige inzet te doen, en hiermee de vergoedingsstatus.

Reactie CVZ: CVZ heeft zich bij deze notitie beperkt tot bijlage 2 middelen. Bij geneesmiddelen zonder beperkende voorwaarden ontbreken er sturingsinstrumenten voor. Wel geeft het Farmacotherapeutisch Kompas over dergelijke middelen adviezen over de therapeutische waarde en doelmatigheid.

Overige punten

KNMP ondersteunt het voorstel om bijlage 2 middelen regelmatig te herzien.

Nefarma heeft wel problemen met de gestelde strikte voorwaarden en vreest dat dit ten koste gaat van de voortvarendheid.

ZN is van mening dat herbeoordeling van een niet-geregistreerde indicatie weinig zin heeft. Indien een indicatie 'voorlopig' is goedgekeurd, krijgt men die goedkeuring niet meer ongedaan, omdat dit politiek of emotioneel gezien niet geaccepteerd wordt.

Reactie CVZ: Het CVZ is zich er van bewust dat voor dit complexe probleem geen eenvoudige oplossing voorhanden is. In verband met de zorgvuldigheid en de noodzakelijke afstemming is, behalve dat voldaan moet zijn aan strikte randvoorwaarden, medewerking nodig van diverse betrokken partijen. Verder gaat het bij de reguliere herziening van de nadere voorwaarden om het beoordelen van nieuwe informatie, waarbij relevant 'off-label' gebruik meegenomen zal worden.

College voor zorgverzekeringen

Voorzitter

drs. J.S.J. Hillen

Algemeen Directeur

dr. P.C. Hermans

Bijlage
Geneesmiddelen op bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering.

Nr.	Geneesmiddel(en)	Eerste opname bijlage 2	Periode na eerste opname (per 1-6-06)	'off-label' (< 1: 150.000) volgens Farmacotherapeutisch Kompas 2006
1	Dieetpreparaten			
2 tot 6,14 18	Vaccins	Divers		
7	Somatropine	01-11-86	19j 11m	
8	Anti-retrovirale middelen			
9	Cholesterolverlagers			
10	Recombinant-interleukine-2	91	15j	
11	Rec. GM-CSF en rec. G-CSF	94	12j	Ja bij G-CSF: agranulocytose ten gevolge van geneesmiddelenbehandeling, niet langer dan 30 dagen; alveolaire protoïnose
12	Acetylcysteïne	94	12j	
13	Alglucerase	01-03-96	10j 2m	
	Imiglucerase	01-02-98	8j 4m	
15	Gabapentine	01-09-00	5j 9m	
	Lamotrigine	01-08-97	8j 10m	
	Levetiracetam	01-07-01	4j 11m	
	Topiramaat	01-01-00	6j 5m	
16	Galantamine	01-11-03	2j 7m	
	Rivastigmine	01-01-99	7j 5m	
17	Apraclonidine	01-02-99	7j 4m	
	Brinzolamide	01-09-00	5j 9m	
	Dorzolamide	01-02-99	7j 4m	
	Latanoprost	01-02-99	7j 4m	
19	Anticonceptiva	Divers		
20	Palivizumab	01-01-00	6j 5m	
21	Montelukast	01-05-00	6j 1m	
22	Clopidogrel	26-07-00	5j 10m 4d	
23	Etanercept	01-10-00	5j 8m	
24	Modafinil	01-12-00	5j 7m	
25	Becaplermine	01-12-00	5j 7m	
26	Rosiglitazon	01-01-01	5j 6m	
	Pioglitazon	01-05-01	5j 1m	
27	Infusie pomp			
28	r-DNA interferon	01-11-86	19j 2m	<u>α-interferonen:</u> Ja: eosinofiel granuloom, polycythaemia vera (m.n. met trombocytose), essentiële trombocytose, ziekte van Waldenström, hemangioom bij zuigeling (levensbedreigend), laryngeale papillomatosis (juvenile), uveïtis bij ziekte van Behçet. Nee: hemangiosarcoom.

				<p><u>β- interferonen:</u> Ja: multiple sclerose (2 condities), juveniel nasofarynxcarcinoom</p> <p><u>γ- interferon:</u> Ja: osteopetrosis, hyper IgE-syndroom Nee: aplastische anemie, atopisch eczeem.</p>
	Erytropoëtine en analoga	01-05-89	17j 1m	Ja: reumatoïde artritis, anemie bij gevorderde HIV-infecties.
	Mycofenolaat-mofetil en mycofenolzuur	01-08-97	8j 10m	Ja: - secundaire profylaxe na falen van eerdere immunosuppressieve therapie bij orgaan tx; - glomerulonefritis, niet (meer) reagerend op eerder immunosuppressieve therapie of waar deze niet meer kan worden gebruikt - refractaire auto-immuunziekten, zoals ANCA geassocieerde vasculitis en gesystematiseerde lupus erythematosus.
	Glatirameer	01-02-02	4j 4m	
	Anagrelide	01-04-05	1j 2m	
	Levodopa/carbidopa, intestinaal gel	01-05-05	1j 1m	
	Anakinra	01-11-02	3j 7m	
29	Epoprostenol	01-02-03	3j 4m	
30	Bosentan	01-02-03	3j 4m	
31	Tacrolimuszalf	01-07-03	2j 11m	
32	Miglustat	01-08-03	2j 10m	
33	Clomifeen			
	Gonadotrope hormonen, gonadoreline, gonadoreline-analoga en gonadoreline-antagonisten			
34	Adalimumab	01-01-04	2j 5m	
35	Pimecrolimus	01-07-04	1j 11m	
36	Laxantia, kalktabletten, allergiemiddelen, diarree middelen, maagontledingsmiddelen			
37	Teriparatide	01-01-05	1j 5m	
38	Pregabaline	01-03-05	1j 3m	
39	Efalizumab	01-04-05	1j 2m	
40	Memantine	01-05-05	1j 1 m	
41	Imiquimod	01-01-06	5 m	

