

Off-label voorschrijven van geneesmiddelen □

Als regel geldt dat een geneesmiddel gebruikt dient te worden zoals gespecificeerd in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP). Indien dit niet het geval is spreekt men van *off-label* gebruik (soms ook “gebruik buiten indicatie” genoemd, maar deze term is te beperkt). Indien de patiënt anders niet adequaat kan worden behandeld, is *off-label* gebruik van een geneesmiddel - en dus *off-label* voorschrijven - gewettigd, en soms zelfs noodzakelijk voor de goede zorg van de patiënt, op voorwaarde dat voldoende evidentie voor dit *off-label* gebruik beschikbaar is. Bij *off-label* voorschrijven ligt de grootste verantwoordelijkheid bij de voorschrijver, maar er zijn ook andere partijen betrokken. In dit artikel komen de voorzorgen, de nood voor geïnformeerde toestemming (mondeling of schriftelijk) en de aansprakelijkheid van de voorschrijver, de afleverende apotheker en de producent aan bod. Het is belangrijk ongewenste effecten te melden die zich in de context van *off-label* voorschrijven voordoen. Een stappenplan voor verantwoord *off-label* voorschrijven wordt aangereikt.

Wat is off-label gebruik?

Deze tekst gaat over het **off-label voorschrijven en gebruik** van een vergund (syn. geregistreerd) geneesmiddel, d.w.z. gebruik dat afwijkt van wat in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) staat; soms ook “gebruik buiten indicatie” genoemd. Deze tekst gaat niet over “onvergund gebruik” (*unlicensed use*), gebruik in schrijnende gevallen (*compassionate use*) of medische noodprogramma's (*medical need*).



- “Onvergund gebruik” (*unlicensed use*) betekent dat een geneesmiddel in een andere farmaceutische vorm dan de vergunde wordt gebruikt (bv. na fijnmalen van tabletten tot fijn poeder voor gebruik bij patiënten met slikstoornissen, of verwerken van een specialiteit bestemd voor volwassenen naar een middel voor pediatrisch gebruik).
- Voor het voorschrijven van geneesmiddelen binnen het kader van programma's voor gebruik in schrijnende gevallen (*compassionate use*) en van medische noodprogramma's (*medical need*) verwijzen we naar de Folia van september 2018 en december 2019.

Het Europees of Belgisch geneesmiddelenagentschap geeft voor een geneesmiddel een vergunning voor het in de handel brengen indien er voldoende evidentie is van werkzaamheid, en de voordelen van het geneesmiddel opwegen tegen de risico's. De goedgekeurde “Samenvatting van de Kenmerken van het Product” (SKP) en de bijsluiter voor het publiek vermelden voor welke indicatie(s) het product is vergund, wat de contra-indicaties, de aanvaarde dosering en de toedieningsweg zijn, en voor welke leeftijdsgroep of patiëntengroep het geneesmiddel bedoeld is. **Men spreekt van off-label gebruik wanneer het geneesmiddel wordt gebruikt op een manier die afwijkt van wat in de SKP staat**, bijvoorbeeld in een andere dosering, leeftijds- of patiëntengroep, indicatie en/of toedieningsweg dan deze die vergund werden, of bij een patiënt bij wie het geneesmiddel volgens de SKP gecontra-indiceerd is. De term “buiten indicatie” is dus een te beperkte term: *off-label* is breder.

Wanneer off-label voorschrijven?

Als regel geldt dat een geneesmiddel dient te worden voorgeschreven zoals vermeld in de SKP. *Off-label* voorschrijven van een geneesmiddel kan echter **verantwoord** zijn **indien de patiënt anders niet adequaat kan worden behandeld**, en kan zelfs noodzakelijk zijn voor de goede zorg van de patiënt. Het kan bijvoorbeeld gaan om een indicatie die niet vermeld is in de SKP, maar waarvoor er evidentie is van werkzaamheid, of om gebruik bij bijzondere patiëntengroepen zoals kinderen en zwangere vrouwen indien dat niet vermeld is in de SKP. Het **KCE** schrijft in zijn rapport “Pistes voor een beter omkaderd off-label gebruik van geneesmiddelen” (KCE Reports 252A, 2015)¹ dat het algemeen geweten is 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.



- Soms worden bepaalde **indicaties niet vermeld in de SKP van een geneesmiddel**, alhoewel er **evidentie van werkzaamheid** bestaat. Dit is bv. het geval voor acetazolamide bij hoogteziekte [zie Folia mei 2019], nortriptyline voor rookstop [zie Repertorium 10.5.2.], bevacizumab bij leeftijdsgebonden maculadegeneratie [zie Folia november 2011]. Het kan zijn dat het verantwoordelijke bedrijf om één of andere reden (bv. commercieel) de vergunning voor een bepaalde indicatie niet wenst aan te vragen. Dikwijls gaat het echter om het niet tijdig actualiseren van de SKP van geneesmiddelen in domeinen met snel evoluerende kennis zoals de oncologie, waardoor de SKP niet in overeenstemming is met nieuwe evidentie en recente richtlijnen.
- Bij **kinderen** is *off-label* voorschrijven een frequente praktijk. Om ethische en andere redenen worden bij kinderen vaak geen studies uitgevoerd, en wordt dus de vergunning niet gevraagd door het bedrijf. Dikwijls is er lange ervaring aanwezig over het gebruik bij kinderen, zonder dat er specifieke studies zijn. Om de problematiek van een gebrek aan studies en vergunningen bij kinderen op te vangen, is er sinds 2007 een Europese regelgeving (de *Paediatric Regulation, 1901/2006/EC*) van kracht, die bedoeld is om onderzoek, ontwikkeling en vergunning van geneesmiddelen voor gebruik bij kinderen te stimuleren en ondersteunen. De realiteit blijft echter dat bij kinderen geneesmiddelen zeer frequent *off-label* gebruikt worden, zeker in neonatologische diensten of afdelingen voor intensieve zorgen.
- Ook bij **zwangere vrouwen** is *off-label* voorschrijven een frequente praktijk. In de SKP's wordt vaak een defensieve houding aangenomen (bv. "niet gebruiken bij gebrek aan voldoende gegevens"), en wordt het geneesmiddel gecontra-indiceerd of afgeraden om veiligheidsoverwegingen. Behandeling is echter vaak noodzakelijk. Voorzichtigheid is steeds geboden, maar in sommige gevallen wegen de voordelen op tegen de potentiële risico's en is er voldoende onderbouwing om de behandeling wel te geven.

In vele gevallen is de voorschrijver niet op de hoogte van de precieze voorwaarden in de SKP, wat leidt tot **onbedoeld *off-label* voorschrijven**. Soms verschillen de indicaties vermeld in de SKP van specialiteiten op basis van eenzelfde actief bestanddeel, wat de inschatting complex maakt.



- Het voorschrijven van **generische geneesmiddelen** kan – dikwijls onbedoeld – leiden tot *off-label* gebruik: de SKP van generische geneesmiddelen vermeldt immers niet altijd exact dezelfde indicaties als de SKP van het referentiemiddel. Ook het **voorschrijven op stofnaam** kan leiden tot onbedoeld *off-label* voorschrijven.
 - In België moet de **apotheker** voor voorschriften op stofnaam en voor antibiotica of antimycotica voorgeschreven voor de behandeling van een acute aandoening, een specialiteit afleveren die behoort tot de "goedkoopste" geneesmiddelen [zie Repertorium, Inl.4.2.]. Dit kan leiden tot onbedoeld *off-label*-gebruik.
 - De RIZIV-regels specificeren in verband met terugbetaling "onder voorwaarden" (hoofdstuk IV, a priori- of a posteriori-controle) dat, indien er verschillen zijn in de indicaties van de verschillende specialiteiten op basis van dezelfde stofnaam, men moet afzien van het voorschrijven op stofnaam en men de specialiteit moet voorschrijven waarvoor de terugbetaalbare indicatie in de SKP vermeld is.

Wat zijn de voorzorgsmaatregelen bij *off-label* voorschrijven?

- Twee belangrijke voorzorgsmaatregelen gelden bij een *off-label* voorschrift. **Ten eerste moet de voorschrijver kunnen aantonen dat hij/zij zich baseert op wetenschappelijk valabele gronden (bv. een evidence-based aanbeveling of richtlijn). Ten tweede moet de patiënt adequaat worden geïnformeerd.**

Wanneer het gaat om een behandeling met risico van ernstige ongewenste effecten gebeurt de geïnformeerde toestemming bij voorkeur schriftelijk. Het informeren van de patiënt en het documenteren van de besluitvorming in het medisch dossier zijn uiterst belangrijk, zeker als de wetenschappelijke gronden voor het *off-label* voorschrijven eerder beperkt zijn².

- De Nationale Raad van de Orde der Artsen benadrukt de twee voorzorgsmaatregelen in haar advies van 26/06/2010³.



Uit het advies van 26/06/2010: *“De Nationale Raad is van mening dat het off-label voorschrijven van een geneesmiddel verantwoord kan zijn indien het belang van de patiënt primeert, namelijk indien het betrokken geneesmiddel op dat ogenblik de beste behandeling is. Desalniettemin moet dit gebeuren op wetenschappelijk onderbouwde bronnen en conform de wet betreffende de rechten van de patiënt. De patiënt of zijn vertegenwoordiger dient te worden geïnformeerd over het off-label voorschrijven, over de bijwerkingen, alsook over de voor- en nadelen van het geneesmiddel. Wanneer het wetenschappelijk gedocumenteerde gevallen betreft die in de courante klinische praktijk nog niet werden geconfirmeerd, dient de patiënt zijn/haar akkoord te geven.”.*

- Bovenstaande voorzorgsmaatregelen gelden voor alle zorgverleners die voorschriften afleveren: artsen, tandartsen en vroedvrouwen.

Aansprakelijkheid

Aansprakelijkheid van de voorschrijver

- Volgens het principe van de therapeutische vrijheid mogen voorschrijvers geneesmiddelen *off-label* voorschrijven. Dit sluit hun burgerlijke aansprakelijkheid echter niet uit wanneer de patiënt daardoor schade lijdt.
- De **Nationale Raad van de Orde der Artsen** schrijft in haar advies van 26/06/2010³ *“dat de arts verantwoordelijk is voor het voorschrift”.*



Uit het advies 26/06/2010: *“Betreffende de tweede vraag omtrent de verantwoordelijkheid bij het off-label voorschrijven van geneesmiddelen is de Nationale Raad van mening dat de arts verantwoordelijk is voor het voorschrift”.*

- Het **KCE** schrijft in zijn rapport “Pistes voor een beter omkaderd *off-label* gebruik van geneesmiddelen” (KCE Reports 252A, 2015)¹ over de aansprakelijkheid van de **arts-voorschrijver** het volgende: *“De 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.”* In het KCE-document worden **criteria** naar voren geschoven waarop bv. de rechter zich zal baseren om hierover te oordelen.



De drie criteria vermeld in het KCE-document zijn de volgende.

- Wat is de gebruikelijke praktijk en hoort het *off-label* voorschrijven daarbij?
- Is er een wetenschappelijke basis voor het *off-label* gebruik? In geval van betwisting kan de rechtbank zich beroepen op het advies van experts.
- Gaf de patiënt [n.v.d.r. of zijn vertegenwoordiger] “geïnformeerde toestemming” (*informed consent*) na duidelijk geïnformeerd te zijn alvorens de *off-label* behandeling gestart werd?

Aansprakelijkheid van de afleverende apotheker

- Bij een voorschrift is het **voor de apotheker doorgaans onmogelijk te weten of het gaat om *off-label* gebruik**: de apotheker kent meestal de indicatie niet, noch de bijzonderheden van de patiënt (onderliggende aandoeningen, de andere geneesmiddelen waarmee de patiënt wordt behandeld). De apotheker kan wel reageren in bepaalde situaties, bv. bij een dosering die sterk afwijkt van de gebruikelijke of bij toepassen van een toedieningsweg die niet voorzien is in de SKP. Bij twijfel neemt de apotheker best contact op met de voorschrijver.

- De apotheker is altijd verantwoordelijk voor de **kwaliteit van magistrale bereidingen** die hij aflevert. Dit geldt ook voor magistrale bereidingen waarin een specialiteit is verwerkt, zogenaamd “onvergund gebruik” (*unlicensed use*).
- Het **KCE** schrijft in zijn rapport “Pistes voor een beter omkaderd *off-label* gebruik van geneesmiddelen” (KCE Reports 252A, 2015)¹ over de **aansprakelijkheid van de apotheker** het volgende:



Uit het KCE-rapport: “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.”

en

“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 [Vergunning voor het in de handel brengen], moet de apotheker bijzonder voorzichtig zijn.”

en

“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.”

Aansprakelijkheid van het Medisch Farmaceutisch Comité (MFC) in een ziekenhuis

In het KCE-rapport (2015)¹ wordt ook gesproken over de **aansprakelijkheid van het Medisch Farmaceutisch Comité (MFC)**, het wettelijk orgaan in een ziekenhuis dat bepaalt welke geneesmiddelen in het formularium van het ziekenhuis worden opgenomen) en over de problematiek wanneer in het ziekenhuisformularium geneesmiddelen worden opgenomen voor indicaties die niet vermeld zijn in de SKP.



Het KCE-rapport (2015) vermeldt “Op basis van hun therapeutische vrijheid 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 ziekenhuisapothek. De regelgeving bepaalt dat het formularium op een overwogen en economisch verantwoorde wijze moet worden samengesteld. 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 klonten). 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.).”

Aansprakelijkheid van de producent

De producent kan vanzelfsprekend verantwoordelijk worden gesteld voor schade aan de patiënt indien de SKP onvoldoende waarschuwt voor een probleem bij gebruik in een **vergunde** toepassing. In hoeverre de producent aansprakelijk zal worden gesteld bij schade door *off-label* gebruik is minder duidelijk, en zal

onder andere afhangen van het feit of het *off-label* gebruik een bekende praktijk is. Vanzelfsprekend is promotie van *off-label* gebruik door de producent niet toegestaan. Het KCE (2015)¹ schrijft het volgende over de **aansprakelijkheid van 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. 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).”

...

“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.”

Enkele commentaren

- Het is belangrijk dat de **ongewenste effecten** die zich in de context van *off-label* voorschrijven voordoen, gemeld worden. Dit kan via www.eenbijwerkingmelden.be. Deze meldingen worden vertrouwelijk behandeld.
- In het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* verschenen recent twee artikels over *off-label* voorschrijven: Off-label voorschrijven verplicht vastleggen in het patiëntendossier?² en “Een stappenplan voor verantwoord *off-label* gebruik”⁴. Deze artikels beklemtonen het belang van een goede afweging tussen de beoogde gunstige effecten van de *off-label* toepassing van een geneesmiddel enerzijds en de potentiële risico's daarvan anderzijds. Daarnaast beklemtonen ze dat de patiënt in die afweging moet betrokken worden, en dat de beslissing om *off-label* voor te schrijven onderbouwd moet zijn door bijvoorbeeld een *evidence-based* aanbeveling of richtlijn. Documentatie van de besluitvorming in het patiëntendossier is nodig, zeker in afwezigheid van wetenschappelijk valabele gronden.

Als **stappenplan voor verantwoord *off-label* gebruik** worden volgende 6 stappen beschreven:

1. Verifieer of het voorschrift conform de SKP is, dan wel *off-label*.
2. Wees zeker dat het *off-label* gebruik de beste behandelingsoptie is.
3. Vraag u af of de voordelen van het *off-label* gebruik opwegen tegen de risico's.
4. Zorg voor expliciete geïnformeerde toestemming van de patiënt of zijn vertegenwoordiger; indien volgens wetenschappelijk valabele gronden (bv. een *evidence-based* aanbeveling of richtlijn) voldoende evidentie bestaat, volstaat impliciete, mondelinge toestemming.
5. Bepaal vooraf welke voorzorgen dienen genomen te worden om een veilig gebruik te garanderen.
6. Als er teveel onduidelijkheid is, overweeg of de toepassing van het geneesmiddel kan plaatsvinden in het kader van een klinische studie.

Specifieke bronnen

- 1 KCE. Pistes voor een beter omkaderd *off-label* gebruik van geneesmiddelen. KCE Reports 252A (2015). Lees de Nederlandstalige synthese (PDF). Lees het uitgebreid Engels rapport (PDF).
- 2 van Gelder en Engelaer FM. Off-label voorschrijven verplicht vastleggen in het patiëntendossier? Ned Tijdschr Geneeskd. 2021;165:D6150
- 3 Nationale Raad van de Orde der artsen. Advies van 26/06/2010.
- 4 van der Zanden TM, Schrier L en de Wildt. Een stappenplan voor verantwoord *off-label* gebruik Ned Tijdschr Geneeskd. 2021;165:D5203

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.