

## 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*).

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)<sup>1</sup> 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.

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.

### 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 zijn<sup>2</sup>.
- De Nationale Raad van de Orde der Artsen benadrukt de twee voorzorgsmaatregelen in haar advies van 26/06/2010<sup>3</sup>.
- 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 26/06/2010<sup>3</sup> “*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)<sup>1</sup> 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.

### 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)<sup>1</sup> over de **aansprakelijkheid van de apotheker** het volgende:

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

In het KCE-rapport (2015)<sup>1</sup> 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.

### 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)<sup>1</sup> schrijft het volgende over de **aansprakelijkheid van de producent**:

## 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](http://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 <sup>2</sup> en “Een stappenplan voor verantwoord off-labelgebruik”<sup>4</sup>. 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-labelgebruik 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.