



De NVvH-commissie Dure Geneesmiddelen

Beoordeling van 'off-label'-indicaties van EMA-goedgekeurde hematologische geneesmiddelen

S. Barjesteh van Waalwijk van Doorn-Khosrovani, CZ, Tilburg¹, M. Hoogendoorn, Medisch Centrum Leeuwarden², A. Pisters-van Roy, CZ, Tilburg¹, S. van der Flier, VGZ, Arnhem³, L. Timmers, Zorginstituut Nederland, Diemen⁴, K. Meijer, UMC Groningen⁵, N.M.A. Blijlevens, Radboudumc⁶

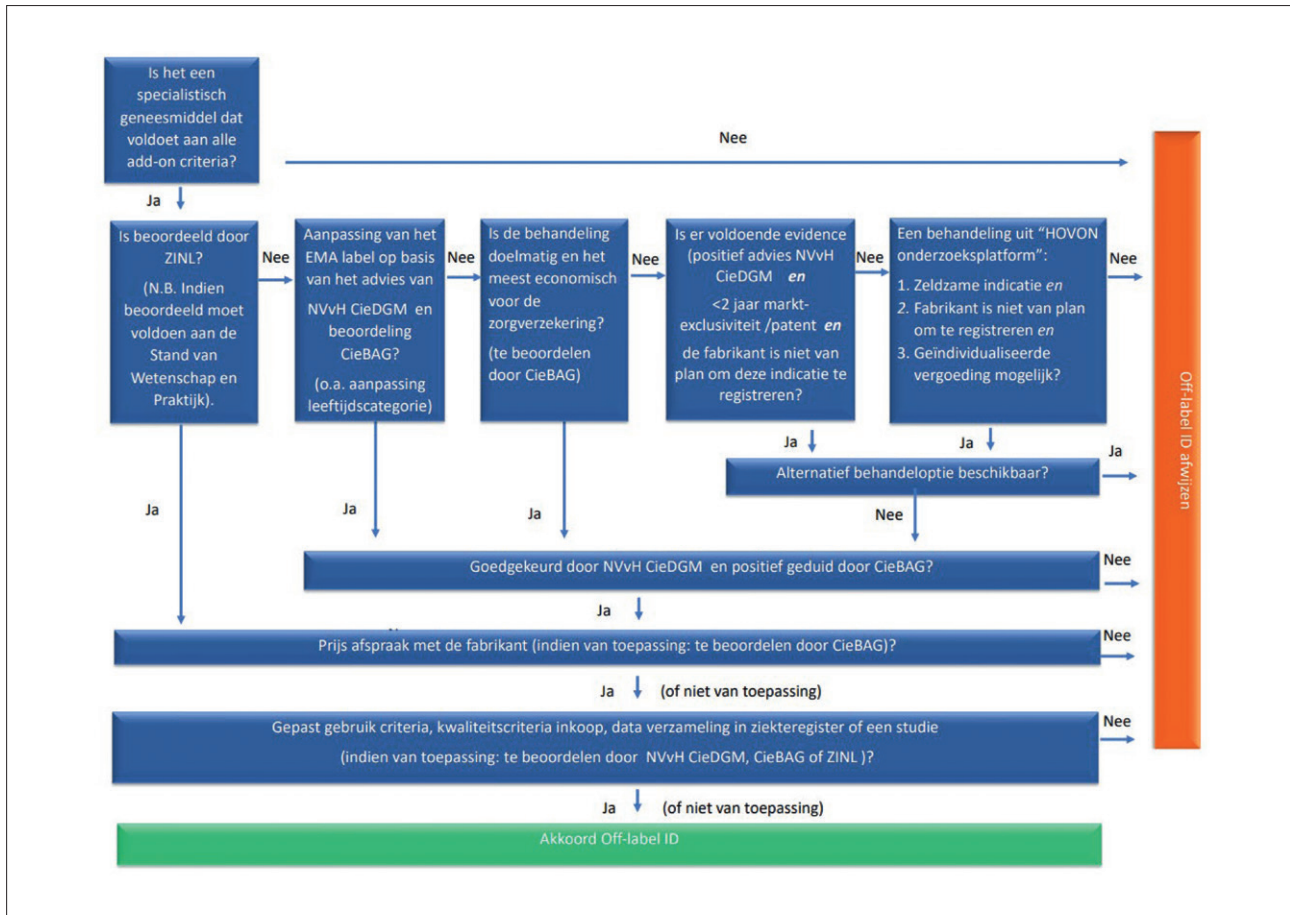
(NED TIJDSCHR HEMATOL 2022;19:56-8)

Hematologische geneesmiddelen, zowel oncolytica als de geneesmiddelen bij de benigne hematologie, worden regelmatig 'off-label' voorgeschreven; dat wil zeggen dat EMA-goedgekeurde middelen voor een andere indicatie worden toegepast dan waarvoor ze formeel zijn toegelaten tot de markt. Soms kan dit worden uitgelegd doordat het om een andere toedieningsvorm gaat, bijvoorbeeld rituximab subcutaan en intraveneus, of een orale proteasoomremmer (ixazomib) versus subcutane toediening (bortezomib). Sommige 'off-label'-toepassingen worden al jarenlang gebruikt als onderdeel van routinezorg in de klinische praktijk, zijn opgenomen in richtlijnen en kunnen als reguliere of standaardzorg worden beschouwd. Soms zijn deze behandelingen gebaseerd op de uitkomsten van goed uitgevoerde gerandomiseerde studies. Voorbeelden hiervan zijn schema's zoals R-bendamustine bij verschillende vormen van non-Hodgkinlymfomen of CHOP-kuren bij oudere patiënten met Hodgkin. Vaak wordt behandeling echter gegeven op basis van retrospectieve cohortstudies, hetgeen met name voorkomt in de stamceltransplantatiegeneeskunde (bijv. oncolytica in conditioneringschema's of ATG voor T-celdepletie). Met name bij zeldzaam voorkomende ziektes is gerandomiseerd onderzoek vaak moeilijk tot uitvoering te brengen. Daarnaast komen steeds meer patiënten door het toenemend gebruik van RNA- of DNA-gebaseerde testen en het concept van 'precisiegeneeskunde' in aanmerking voor een 'off-label'-behandeladvies. Dergelijke 'off-

label'-toepassing van een geneesmiddel bij een patiënt is dan meestal pas aan de orde wanneer er geen andere geschikte behandelmogelijkheden (meer) zijn.

In 2017 heeft het RIVM een onderzoek gedaan naar de complexiteit van 'off-label'-gebruik van geneesmiddelen in Nederland.¹ Omdat zeer uiteenlopende situaties/omstandigheden een rol kunnen spelen bij 'off-label'-gebruik, beveelt het RIVM aan dat organisaties van zorgverleners in samenwerking met andere 'stakeholders' een aantal categorieën onderscheiden (o.a. op basis van risico's en klinische bewijsvoering). 'Off-label'-indicaties kunnen onder de verzekerde zorg vallen wanneer ze voldoen aan de stand van de wetenschap en praktijk.² 'Off-label'-indicaties in de hematologie zullen doorgaans onderdeel zijn van de medisch specialistische zorg en geduid kunnen worden door zorgverzekeraars.

Binnen de hematologie hebben de NVvH-commissie Dure geneesmiddelen (NVvH CieDGM) en de Commissie Beoordeling 'Add-on' Geneesmiddelen (CieBAG) van Zorgverzekeraars Nederland het afgelopen jaar nauw samengewerkt om nieuwe 'off-label'-aanvragen te beoordelen. CieBAG beoordeelt deze aanvragen op Stand van Wetenschap en Praktijk voor eventuele toelating tot het verzekerde pakket. Om te beschrijven hoe om te gaan met de beoordeling van een 'off-label'-indicatie is een beslisboom opgesteld



FIGUUR 1. Beslisboom voor het creëren van ‘off-label add-on’ indicatiecode (ID) voor hematologiemiddelen met patent* of zonder patent in de afwezigheid van generiek of ‘biosimilar’.

* Ook markt-exclusiviteit of tweede-medische-indicatieoctrooi.

(zie *Figuur 1*). Bij de beoordeling van de ‘off-label’-aanvragen voor bestaande geneesmiddelen wordt onderscheid gemaakt tussen de geneesmiddelen die nog patent en/of markt-exclusiviteit hebben en middelen die zowel uit patent als ook generiek of ‘biosimilar’ beschikbaar zijn.

In principe duidt de CieBAG geen ‘off-label’-indicaties van middelen die nog patent en/of markt-exclusiviteit hebben. Dit is om de registratiehouders te stimuleren om de betreffende indicatie toereikend te onderzoeken en te registreren. Indien er overtuigend klinische bewijslast beschikbaar is voor de effectiviteit van een geneesmiddel voor een specifieke indicatie, kan de registratiehouder bij de autoriteiten een aanvraag indienen voor indicatie-uitbreiding. In de tussenperiode kan het middel eventueel door de fabrikant beschikbaar worden gesteld voor individuele patiënten via een ‘patient access’-programma. De NVvH heeft de intentie om deze programma’s zo veel mogelijk te harmoniseren via het loket van NVvH en het Hematologie ‘DRUG Access’-platform. Het melden van deze ‘om niet-named-patient’ of

‘compassionate use’-programma’s kan via info@hematologienederland.nl t.a.v. NVvH CieDGM.

Indien voldoende bewijslast beschikbaar is, is het ook mogelijk om een dossier in te dienen bij het Zorginstituut voor de beoordeling van de Stand van Wetenschap en Praktijk.³ Het Zorginstituut is namens de overheid verantwoordelijk voor het beheer van het pakket van de basiszorgverzekering. Voor een individuele patiënt is het ook mogelijk om een machtigingsaanvraag te doen bij de betreffende zorgverzekeraar.

Bij de beoordeling van ‘off-label’-indicaties wordt allereerst nagegaan of de betreffende indicatie ooit is teruggetrokken voor registratie (bijv. vanwege ongunstige balans tussen veiligheid en effectiviteit). Bij geregistreerde indicaties komt het regelmatig voor dat het EMA-label breder is dan de bewijslast die uit de klinische studies voortkomt of dat de bewijslast juist is ingeperkt tot een bepaalde subgroep (bijv. leeftijd). Op basis van de beoordeling door de CieBAG

en NVvH CieDGM is het ook mogelijk dat een aangepaste indicatietekst voor de 'add-on' wordt gecreëerd die beter aansluit bij bestaand klinisch bewijs. Indien nodig kan de klinische onderbouwing en expertise hiervoor worden opgehaald bij de ziektespecifieke werkgroepen van HOVON/NVvH. Soms wordt advies gevraagd bij Zorginstituut Nederland.

In uitzonderlijke gevallen kunnen de zorgverzekeraars beslissen om toch een 'off-label add-on' te creëren voor een geneesmiddel dat nog patent/marktexclusiviteit heeft. Dit is bijvoorbeeld het geval als de indicatie positief is beoordeeld door NVvH CieDGM en de CieBAG deze als positief heeft geduid en deze behandeling het meest economisch is voor de zorgverzekering. Een actueel voorbeeld hiervan is pegaspargase bij de behandeling van het lymfoblastair lymfoom. Indien een middel uit patent is en op korte termijn een generiek of 'biosimilar' wordt verwacht, zal het laten registreren van een dergelijke indicatie vanuit economisch oogpunt niet aantrekkelijk zijn voor de registratiehouder/fabrikant. Voor een dergelijke 'off-label'-indicatie zal het bewijs, geleverd door de betreffende HOVON-werkgroep en NVvH CieDGM, worden beoordeeld door CieBAG. Ook behandelingen bij zeldzame indicaties die door HOVON zijn onderzocht en waarvoor door de fabrikant geen registratie zal worden aangevraagd kunnen door NVvH CieDGM en CieBAG worden besproken en beoordeeld door CieBAG en/of Zorginstituut Nederland. Indien er geen andere behandelmogelijkheden beschikbaar zijn en de mate van bewijsvoering voldoende is, kan eventueel na overleg met Zorginstituut Nederland en in samenwerking met de fabrikant de behandeling beschikbaar worden gesteld via een geïndividualiseerde vergoeding. In zo'n geval kan een afspraak met de fabrikant worden gemaakt dat het middel pas uit de basisverzekering kan worden vergoed vanaf het

moment dat er een klinisch relevant effect is vastgesteld voor een individuele patiënt. De kosten van de behandeling in de eerste periode tot responsbepaling zijn dan altijd voor de fabrikant; dit geldt dan dus voor zowel de patiënten met en zonder een klinische respons. Er worden daarnaast gegevens verzameld om verder inzicht te verkrijgen in de effectiviteit van het middel in de dagelijkse praktijk, hetgeen kan bijdragen aan de verbetering van het gepast gebruik van het geneesmiddel bij de betreffende indicatie.

Voor alle 'off-label'-indicaties van 'add-on'-geneesmiddelen die door NVvH CieDGM, CieBAG en eventueel Zorginstituut Nederland worden beoordeeld, geldt dat er zo nodig 'gepast-gebruik-afspraken' met het veld (vaak de HOVON/NVvH-werkgroep) worden gemaakt, en zo mogelijk prijsafspraken met de fabrikant. Ook wordt gekeken of dataverzameling nodig is voor onder andere effectiviteitsmonitoring. De daaruit voortvloeiende inzichten kunnen ten goede komen aan richtlijnontwikkeling en het onderhouden van de indicaties van de 'add-on'-geneesmiddelen.¹ Het komende jaar zal volgens boven beschreven methodiek en afspraken worden gewerkt. Uiteraard zal na een jaar evaluatie door de NVvH CieDGM en CieBAG plaatsvinden en indien gewenst de procedure worden aangepast.

REFERENTIES

1. Weda, et al. Off-labelgebruik van geneesmiddelen Verkenning van de complexiteit en problematiek. 2017. Te raadplegen via www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/2017-0110.pdf
2. Kuijpers, et al. (2010). Off-label gebruik van innovatieve geneesmiddelen: perspectief van de zorgverzekering. 2010. Te raadplegen via www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/rapport/2010/09/21/off-label-gebruik-van-innovatieve-geneesmiddelen---perspectief-van-de-zorgverzekering.
3. www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/rapport/2019/04/29/beoordeling-stand-van-de-wetenschap-en-praktijk-technische-variant.