

Standpunt:

Off-label gebruik van biologicals en andere targeted therapies bij zeldzame, therapie-resistente *immuungemedieerde ontstekingsziekten* (IMID's)

Versie 1
29 januari 2016

Initiatief
Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (NVR)

Financiering
De standpuntontwikkeling werd gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (= SKMS)

Colofon

Standpunt Off-label gebruik van biologicals en andere targeted therapies bij zeldzame, therapie-resistente IMIDs

De door de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie gepubliceerde richtlijnen en standpunten zijn met name bedoeld ter ondersteuning van de dagelijkse praktijk van reumatologen. Richtlijnen en standpunten hebben een functie bij het transparant maken van de zorg en het komen tot uniformiteit in diagnostiek en behandeling.

Op basis van goed hulpverlenerschap kan onder bepaalde omstandigheden van de richtlijnen en standpunten worden afgeweken. De Nederlandse Vereniging voor Reumatologie adviseert een ieder om per patiënt of situatie schriftelijk en met opgave van reden vast te leggen waarom er wordt afgeweken van een richtlijn of standpunt.

De inhoud van de richtlijnen en de standpunten kan wijzigen in de loop van de tijd.

De Nederlandse Vereniging voor Reumatologie wijst er op dat aan de inhoud van deze uitgave geen rechten of plichten kunnen worden ontleend. Richtlijnen en standpunten zijn geen wettelijke voorschriften.

© Nederlandse Vereniging voor Reumatologie, Utrecht, 2016

Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit dit standpunt mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie. Toestemming voor gebruik van dit standpunt kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie aanvragen. De toestemming is niet vereist voor gewone leden van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie. Dit zijn artsen, die door de medisch specialisten registratie commissie van de Koninklijke Nederlandsche Maatschappij tot bevordering der Geneeskunst in het specialistenregister zijn ingeschreven als reumatoloog danwel als zodanig registreerbaar zijn en die als gewoon lid zijn toegelaten door de algemene ledenvergadering van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie.

De Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (NVR) is een wetenschappelijke vereniging voor professionals betrokken bij zorg, onderwijs en onderzoek ten behoeve van patiënten met reumatische ziekten.

Inhoudsopgave

Samenvatting.....	3
Samenstelling Werkgroep	4
Inleiding	5
Hoofdstuk 2. Voorafgaande aan de off-label behandeling	10
Hoofdstuk 3. Monitoring van de effectiviteit en veiligheid.....	16
Hoofdstuk 4. Conclusies en toekomstige ontwikkelingen.....	19
Appendixes	20
Appendix A Aanbevelingen patient-reported outcomes (PRO's).....	20
Appendix B Geregistreerde label biologicals en andere targeted therapies	23
Appendix C Voorbeeldbrief vergoeding off-label biologicals bij zeldzame, refractaire IMIDs ...	28
Appendix D Afkortingenlijst.....	29
Appendix E Referenties.....	31

Samenvatting

Hieronder staat een opsomming van de aanbevelingen die in dit standpunt zijn beschreven om het verantwoord off-label gebruik van biologicals en andere targeted therapies bij zeldzame, therapie-resistente IMID (=Immune Mediated Inflammatory Diseases) patiënten te waarborgen.

AANBEVELINGEN VOORAFGAAND AAN START OFF-LABEL VOORSCHRIJVEN

1. Leg vooraf in de status vast waarom het betreffende middel (op medisch-inhoudelijke gronden inclusief literatuurverwijzingen) aan patiënt voorgeschreven wordt.
2. Casus bespreken in (multi-disciplinair) klinisch immunologisch overleg om kennis en expertise te verhogen (eventueel in overleg met een academisch centrum)
3. Indien er geen protocollen of standaarden zijn binnen de beroepsgroep voor de betreffende off-label indicatie, dient vooraf overleg met de apotheker plaats te vinden
4. Behandelvoorkeur en behandeldoel voorafgaand aan behandeling vaststellen
5. De patiënt dient vooraf geïnformeerd te worden over het off-label voorschrijven en er dient hiervoor toestemming gevraagd te worden (WGBO). Dit dient ook goed gedocumenteerd te worden in het patiëntendossier.

AANBEVELINGEN VOOR MONITORING TIJDENS OFF-LABEL BEHANDELING

1. Respons op therapie monitoren door middel van vooraf opgesteld behandeldoel en gebruik van *multidimensionale, generieke disease activity score*
2. Proefbehandeling van 3-6 maanden
3. In het eerste jaar iedere 3 maanden poliklinische controle; hierna, afhankelijk van de ziekteactiviteit, iedere 6 maanden follow-up.
4. Regelmatig doelmatige laboratorium controles (zie *minimale afnameset*)
5. Goede documentatie van effectiviteit en veiligheid (RUBRIC register)

Samenstelling Werkgroep

Voor het ontwikkelen van dit standpunt is in 2012 een multidisciplinaire werkgroep samengesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen die frequent biologicals en andere targeted therapies voorschrijven aan patiënten met IMID's. Bij het samenstellen van de werkgroep is rekening gehouden met geografische spreiding en evenredige vertegenwoordiging van verschillende verenigingen, 'scholen' en academische achtergrond. De werkgroepleden zijn door de wetenschappelijke verenigingen gemandateerd voor deelname en de samenstelling van de werkgroep is goedgekeurd door alle deelnemende wetenschappelijke verenigingen. De werkgroepleden zijn gezamenlijk verantwoordelijk voor de tekst.

Leden werkgroep:

- Prof. Dr. D.L.P. Baeten, reumatoloog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- Prof. Dr. H. Bootsma, reumatoloog, Universitair Medisch Centrum Groningen
- Dr. M. Flendrie, reumatoloog, Maartenskliniek, Nijmegen
- Prof. Dr. P.M. Van Hagen, internist-klinisch immunoloog, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam
- Dr. R.E. Jonkers, longarts, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- Prof. Dr. R.B.M. Landewé, reumatoloog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam; Zuyderland Medisch Centrum Heerlen.
- Dr. M. Löwenberg, MDL-arts, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- Drs. A. Musters, arts-onderzoeker, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- Dr. A. van Royen, kinderreumatoloog, Universitair Medisch Centrum Utrecht
- Dr. A. Rutgers, internist-immunoloog, Universitair Medisch Centrum Groningen
- Prof. Dr. P.I. Spuls, dermatoloog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- Dr. S.W. Tas, internist-reumatoloog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- Prof. Dr. A.E. Voskuyl, reumatoloog, VU medisch centrum, Amsterdam
- Prof. Dr. N. Wulffraat, kinderreumatoloog, Universitair Medisch Centrum Utrecht

Inleiding

Zeldzame, ernstige en therapie-refractaire immuun-gemedieerde inflammatoire aandoeningen (IMID's) worden na falen op de standaard behandelmethoden in toenemende mate behandeld met nieuwe gerichte therapieën, zoals biologicals of andere targeted therapies. Deze definities zullen aan de hand van voorbeelden worden toegelicht in Hoofdstuk 1.

Off-label gebruik van medicijnen zoals biologicals maakt innovatie mogelijk in de klinische praktijk, vooral wanneer geregistreerde behandelingen falen. Daarnaast geeft off-label voorschrijven vroeg toegang tot mogelijk waardevolle behandelingen op basis van nieuwe evidence. Het off-label voorschrijven van biologicals of andere targeted therapies vormt soms de enige beschikbare behandeling die nog mogelijk is voor patiënten met *zeldzame*, ernstige en therapie-refractaire IMID's. Het is voor deze zeldzame aandoeningen, met vaak orgaan- of levensbedreigende complicaties, meestal ook de enige manier om er achter te komen of een geneesmiddel veilig en werkzaam is, omdat het door de heterogeniteit van de patiëntgroepen in combinatie met de kleine aantallen patiënten vaak onmogelijk is om goed opgezette RCT's uit te voeren.

Biologicals of andere targeted therapies worden in Nederland meestal niet vergoed voor off-label gebruik, tenzij er voldoende bewijs is van werkzaamheid ¹. RCT's vormen gouden standaard van bewijs, maar zoals eerder aangegeven is het gezien de kleine aantallen vrijwel onmogelijk om RCT's uit te voeren bij deze patiënten. Dit betekent echter niet automatisch dat er onvoldoende bewijs is voor de werkzaamheid, want zowel op basis van inzicht in de pathofysiologie van deze ziekten, als op basis van cohort onderzoek, case reports of case series kunnen er sterke aanwijzingen zijn dat een behandeling met een specifieke biological effectief is.

Nadelen van onvoldoende gemotiveerd en niet-transparant off-label gebruik zijn het voorbijgaan aan de verwachting dat geneesmiddelen getest zijn op veiligheid en effectiviteit in de betreffende patiëntengroep, het ondermijnen van de motivatie om uitgebreidere studies te verrichten, en het daarmee beperken van evidence-based practice. Het toenemend off-label gebruik van innovatieve geneesmiddelen heeft daarnaast substantiële gevolgen voor de farmacie-uitgaven en een zo doelmatig mogelijke toepassing van deze groep geneesmiddelen is daarom wenselijk.

Tot op heden bestond er geen officiële richtlijn of standpunt voor de inzet van biologicals en andere targeted therapies bij *zeldzame* IMID's, noch was gedefinieerd wat therapie-refractair of ernstig is. Ook instructies m.b.t. de follow-up en uniforme uitkomstmaten van effectiviteit ontbraken. Dit standpunt beoogt dit vacuüm in te vullen.

Doelstelling

Een standpunt bevat aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De aanbevelingen expliciteren optimaal professioneel handelen in de gezondheidszorg en zijn gebaseerd op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek, aansluitende meningsvorming en overige overwegingen. Dit standpunt geeft een leidraad voor de dagelijkse praktijk van het off-label gebruik van biologicals en andere targeted therapies bij *zeldzame*, ernstige en therapie-refractaire IMID's. Het standpunt heeft een algemeen karakter, kan gebruikt worden om beroepsspecifieke richtlijnen of standpunten te formuleren en biedt aanknopingspunten voor bijvoorbeeld lokale (instituut- of regio-gebonden) protocollen en/of zorgafspraken.

Dit standpunt is geschreven als aanvulling op de richtlijn "Verantwoord gebruik van biologicals" en de richtlijn "Doelmatig gebruik van biologicals bij reumatoïde artritis, axiale spondyloartritis en artritis psoriatica" van de NVR en andere veldpartijen. De algemene uitgangspunten uit die richtlijn m.b.t. het voorschrijven van biologicals gelden ook voor dit standpunt. Het globale doel van dit standpunt is om een optimaal (veilig, bewust en op basis van medische kennis) off-label gebruik van biologicals en

andere targeted therapies in de behandeling van patiënten met een *zeldzame*, ernstige en therapie-refractaire IMID te bewerkstelligen.

Standpuntgebruikers

Het standpunt is primair geschreven voor medisch specialisten die patiënten met chronische ontstekingsziekten (IMID = Immune Mediated Inflammatory Disease) behandelen met biologicals of andere targeted therapies voor off-label indicaties, alsmede voor deze patiënten zelf en hun overige behandelaars.

Uitgangspunt

De werkgroep is bij het opstellen van de uitgangsvragen uitgegaan van het bevorderen van een verantwoord en veilig gebruik van biologicals en andere targeted therapies voor off-label indicaties bij IMID-patiënten; kernpunten zijn veiligheid, good clinical practice en waar mogelijk evidence based medicine.

Het standpunt richt zich met name op zeldzame IMID-ziektebeelden. Voor voorbeelden zie tabel 1, Hoofdstuk 1.

Hoofdstuk 1. Definitie van begrippen

Biologicals en andere targeted therapies

Biologicals zijn geneesmiddelen die gemaakt worden door of afgeleid zijn van levende organismen op basis van biotechnologische technieken. Ze kunnen de werking van lichaamseigen stoffen nabootsen of beïnvloeden ². Hieronder vallen o.a. antilichamen, oplosbare receptoren, fusie-eiwitten, fragmenten van eiwitten of synthetische peptiden ³. Biologicals zijn ontwikkeld om heel specifieke signaaleiwitten of bepaalde celtypen uit te schakelen en beïnvloeden zo ziekteprocessen.

Andere targeted therapies zijn bijv. “small molecule” remmers van intracellulaire signaaltransductieroutes, zoals Janus kinase (JAK) remmers (tofacitinib) en spleen tyrosin kinase (Syk) remmers (fostamatinib). Een deel van deze middelen komt binnenkort beschikbaar voor de behandeling van patiënten met reumatoïde artritis en zou op korte termijn ook op goede gronden off-label ingezet kunnen worden voor *zeldzame* IMID’s (zie Appendix B voor een overzicht van de geregistreerde biologicals).

Immuungemedieerde ontstekingsziekten (*immune-mediated inflammatory diseases; IMID’s*)

De term immuungemedieerde ontstekingsziekten (*immune-mediated inflammatory diseases; IMID’s*) is een relatief nieuw concept van hergroepering van ziekten waarbij anatomische en functionele orgaanschade en de resulterende morbiditeit voornamelijk wordt veroorzaakt door immuungemedieerde ontsteking. Hoewel immuuncellen en ontstekingsreacties ook een cruciale rol spelen bij infectieziekten, zijn zij in IMID’s geen secundair werkingsmechanisme maar de belangrijkste oorzakelijke factor. Deze ziektes kunnen ingedeeld worden in auto-immuun en auto-inflammatoire ziekten. Bij auto-immuniteit reageren lymfocyten tegen lichaamseigen eiwitten. En vormt het lichaam vaak ook antistoffen tegen het eigen weefsel. Voorbeelden hiervan zijn reumatoïde artritis, multipele sclerose en systemische lupus erythematoses. Auto-inflammatoire aandoeningen worden gekenmerkt door een gegeneraliseerde ontsteking, zonder dat daar auto-immuniteit of een infectie aan ten grondslag ligt, zoals M. Crohn, spondylartritis, jicht en ziekten van tot dusver onbekende origine zoals sarcoïdose. IMIDs omvatten niet enkel deze frequent voorkomende ziekten, maar ook zeldzamere ziektebeelden zoals weergegeven in onderstaande tabel ⁴.

Tabel 1. Voorbeelden van zeldzame reumatologische IMID’s, deze lijst is niet uitputtend.

Dermatomyositis	Mixed Connective Tissue Disease (MCTD)	Scleritis
Polymyositis	Bulleuze pemphigus	Uveitis
Polymyalgia rheumatica (PMR)	Ziekte van Castleman	Amyloïdose (primair of secundair)
Arteriitis temporalis	Hyper-IgD syndroom	Polychondritis
Polyarteriitis nodosa (PAN)	Familial Mediterranean Fever (FMF)	Ziekte van Behçet
Microscopische polyangitis	Retroperitoneale fibrose	Ziekte van Takayasu
ANCA-geassocieerde vasculitis (GPA/EGPA)	IgG4 gerelateerde ziekte	Reuscel arteriitis
Sarcoïdose	TNF Receptor Associated Periodic Syndrome (TRAPS)	Ziekte van Sjögren
Systemische lupus erythematoses	Adult onset Still’s disease	Hydradenitis suppurativa
Systemische sclerose	Cryoglobulinemische vasculitis	

Zeldzame ziekte(presentatie)

In Europa wordt een ziekte zeldzaam genoemd wanneer niet meer dan 5 op de 10.000 (= 1:2000) personen deze aandoening hebben⁵. Deze definitie kan echter mettertijd en per geografische locatie verschillen. In het oude CVZ rapport wordt de definitie van 1 op de 150.000 personen gehanteerd voor vergoedingsdoeleinden. Voor dit standpunt wordt de Europese definitie aangehouden.

Daarnaast kan zich bij een relatief frequent voorkomende ziekte ook een zeldzame complicatie voordoen, bijvoorbeeld neurologische betrokkenheid bij sarcoïdose (neurosarcoïdose) of SLE (neuro-SLE). In dit standpunt definiëren we een *zeldzame complicatie* als een ziekte uiting die bij minder dan 10% van de patiëntengroep optreedt. Dit is een arbitraire definitie aangezien er in de literatuur geen eenduidige definitie beschreven wordt.

Therapie-refractair

Een ziekte wordt therapie-refractair genoemd als er sprake is van een of meer van de volgende situaties:

1. Falen op de standaardbehandeling + 1 rescue behandeling voor de betreffende aandoening.

Therapiefalen op de standaard klassieke behandeling voor de ziekte + 1 “rescue” medicatie indien beschikbaar. Daarbij moet er tenminste gebruik gemaakt zijn van een adequate dosering corticosteroiden.

Klassieke immuunsuppressieve medicijnen zijn onder meer: azathioprine (2 mg/kg), methotrexaat, mycofenolaat mofetil, sulfasalazine, cyclofosfamide, cyclosporine en topicale therapie.

2. Contra-indicatie voor een medicament uit de bovengenoemde behandeling of het behalen van de maximale dosis.

Een situatie waarbij door contra-indicaties of bijwerkingen (inclusief hoge doses corticosteroiden) geen adequate behandeling (meer) mogelijk is met klassieke immuunsuppressieve medicatie. Bijvoorbeeld in het geval van hoge doses corticosteroiden en (relatieve) contra-indicaties, zoals ernstige osteoporose, avasculaire botnecrose, adipositas met BMI > 35, diabetes mellitus met ernstige orgaanschade of eerdere psychose op corticosteroiden. Een andere mogelijkheid is het bereiken van de maximaal aanvaardbare cumulatieve dosis van bepaalde middelen, zoals cyclofosfamide. Dit wordt individueel bepaald en is onder andere afhankelijk van geslacht, geslachtsrijpe leeftijd en potentiële kinderwens.

3. Onacceptabel hoge dosis steroïden gedurende meer dan drie maanden.

Een situatie waarbij alleen met onacceptabel hoge doseringen corticosteroiden (>10 mg/dag) gedurende > 3 maanden (in combinatie met bovengenoemde immuunsuppressieve medicatie) een acceptabele klinische respons kan worden behouden. Deze definitie is gebaseerd op verschillende eerdere richtlijnen^{6,7}.

Off-label voorschrijven

De definitie van off-label gebruik van een geneesmiddel is het voorschrijven of toepassen van een reeds geregistreerd geneesmiddel buiten de termen van de officiële, geregistreeerde productinformatie. Deze bestaat uit de tekst van de patiëntenbijsluiter en de SmPC (Summary of Product Characteristics), het zogenaamde ‘label’. In Nederland is de SmPC bekend onder de term IB-tekst. De SmPC is bestemd voor artsen en apothekers en geeft een nauwkeurige omschrijving van de toepassingen waarvoor het geneesmiddel is goedgekeurd in termen van:

- de therapeutische indicatie
- contra-indicaties en waarschuwingen
- de patiëntencategorie, bijvoorbeeld qua leeftijd

Men spreekt van off-label gebruik bij het voorschrijven van een geregistreerd geneesmiddel²:

- Voor een niet-geregistreeerde indicatie óf

- In niet-geregistreerde leeftijdsgroep óf
- In niet-geregistreerde dosis óf
- In niet-geregistreerde toedieningsvorm
- of een combinatie hiervan

Kortom, op een andere wijze dan dat staat vermeld in de officiële productinformatie (de zogenoemde IB-tekst). Voor indicaties waarvoor geen registratie is aangevraagd door de producent van het medicijn, vindt geen afweging plaats door College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en de European Medicines Agency (EMA). Deze indicaties zijn daarom niet opgenomen in de IB-tekst, ook al is daarover soms wel informatie beschikbaar. Daarnaast valt het ook buiten de verantwoordelijkheid van de vergunninghouder (het farmaceutisch bedrijf dat het middel produceert).

In dit standpunt zullen wij vooral het rationele off-label gebruik van biologicals en andere targeted therapies voor **niet-geregistreerde indicaties** behandelen, waarbij wij ons met name richten op *zeldzame*, ernstige en therapie-refractaire IMID's, zie tabel 1.

Complicatie

De definitie van een complicatie is, volgens de NVR:

- Een complicatie is een ongewenste uitkomst van een ingestelde behandeling waarbij de relatie tussen de behandeling en de ongewenste uitkomst aannemelijk is.
- Een bijwerking ('(serious) adverse event') kan een complicatie zijn maar dit hoeft niet per se omdat de causale relatie niet altijd even duidelijk is.

Aanvullend: een ongewenste subjectieve uitkomst (patiënt perceptie) bevindt zich meer in het domein van de klachtenregistratie. Een fout verloop van een proces/procedure – onafhankelijk of dit heeft geleid tot een medisch ongewenste uitkomst of subjectief ongewenste uitkomst – is het domein van de Veilig Incidenten Melden (VIM/MIP).

Evaluatie van de veiligheid van de behandeling is essentieel. Bij off-label gebruik van een geneesmiddel is het dus noodzakelijk om eventuele complicaties goed te documenteren.

Hoofdstuk 2. Voorafgaande aan de off-label behandeling

Drijfveren voor off-label voorschrijven

Een geneesmiddel en zijn toepassing vormen een dynamische combinatie, waarbij medische professionals en onderzoekers in de loop van de tijd nieuwe toepassingsmogelijkheden ontdekken. Dit wordt mede veroorzaakt door een grote behoefte aan nieuwe behandelmogelijkheden voor slecht of niet behandelbare ernstige aandoeningen.

Idealiter worden er voor alle relevante indicaties registratiestudies gedaan door de fabrikant van het betreffende middel, zodat de fabrikant vervolgens een dossier kan indienen voor registratie en daarmee vergoeding voor de nieuwe indicatie. Voor *zeldzame*, ernstige en therapie-refractaire IMID's is het vaak onmogelijk of voor een fabrikant niet kosteneffectief om goed opgezette RCT's uit te voeren. Zoals al eerder uitgelegd komt dit mede doordat patiëntengroepen te klein en te heterogeen zijn en doordat de ziektebeelden vaak zeer ernstig zijn met orgaan- of levensbedreigende complicaties. Indien er geen goed opgezette RCT's gedaan kunnen worden bij een bepaalde aandoening, kunnen voorschrijvers zelf ook een dossier indienen bij CVZ voor terugbetaling zonder registratie. Hierbij kan soms worden volstaan met een of meerdere open-label studies en een aantal case series. Voorbeelden van deze zogenaamde (succesvol gebleken) rationele indicaties zijn infliximab en adalimumab bij uveïtis en sarcoïdose (zie Appendix B).

Als ook open-label studies en case series niet mogelijk zijn, bijvoorbeeld vanwege lage patiëntaantallen (zoals bij zeer zeldzame aandoeningen), maar er wel case reports beschikbaar zijn, kan off-label worden voorgeschreven. Hiermee kan dan bewijs m.b.t. effectiviteit en veiligheid worden verzameld voor de betreffende indicatie, hetgeen het begin van een vergoedingsdossier of registratie als rationele indicatie kan zijn.

Off-label voorschrijven van biologicals en andere targeted therapies is verantwoord indien dat voor de patiënt op dat moment de best denkbare behandeling is. Het off-label gebruik moet in principe ingegeven worden door medische richtlijnen, farmacotherapeutische handboeken en wetenschappelijke literatuur. Dit is in lijn met standpunten van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG), de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ), en de Geneesmiddelenwet. Als een richtlijn ontbreekt maar een off-label voorschrift binnen de beroepsgroep de voorkeursbehandeling is, kan het ook gewenst zijn dit middel voor te schrijven, zelfs als dit middel (nog) niet beoordeeld is voor deze indicatie door het CBG. Vaak is er geen uitvoerig onderzoek gedaan naar off-label indicaties en daarom berust een richtlijn indien aanwezig meestal op level 3/4 bewijs (wetenschappelijk bewijs op basis van case reports en/of expert opinion). Niettemin vloeit off-label voorschrijven ook dan voort uit de professionele verantwoordelijkheid en de wettelijke verplichting van de arts om de patiënt een optimale behandeling te geven.

Soms wordt een biological of andere targeted therapy off-label voorgeschreven voor een bepaalde indicatie, omdat het middel in het buitenland wel geregistreerd is voor de betreffende toepassing en dit in Nederland nog op zich laat wachten.

Een andere reden om off-label voor te schrijven kan zijn dat op basis van het werkingsmechanisme of op basis van geregistreerde indicaties vermoed zou kunnen worden dat het middel werkzaam is. Positieve ervaringen van collega's kunnen dit versterken⁸. Wanneer er geen directe evidence beschikbaar is en toepassing vooral gebaseerd is op pathogenetische inzichten, wordt dit gezien als experimenteel gebruik. In principe dienen deze behandelingen alleen een hulpverleningsdoel. Hierdoor valt experimenteel gebruik buiten de reikwijdte van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen (WMO) en is goedkeuring van een METC niet noodzakelijk. Op experimentele behandelingen zijn uitsluitend de in het Burgerlijk Wetboek neergelegde bepalingen inzake de geneeskundige behandelingsovereenkomst (WGBO) van toepassing, waaronder de belangrijkste

rechten van de patiënt vallen, zoals die betreffende informatie, toestemming, geheimhouding en inzagerecht. Daarnaast zijn enkele harde eisen aan het informeren van patiënten, in vergelijking met de reguliere situatie. Zo dient een patiënt ervan op de hoogte worden gebracht dat de voorgestelde behandeling nog niet wetenschappelijk aangetoond zijn en er over de werkzaamheid en risico's nog onvoldoende bekend is. Verder volstaat een reguliere toestemming van de patiënt niet, deze zal expliciet en eventueel gefaseerd verkregen moeten worden. De voorschrijvend arts zal daarnaast, in verband met beroeps- en kwaliteitswetgeving en rechtspraak, extra zorgvuldig te werk moeten gaan. Als hij/zij afwijkt van de professionele standaard en de geldende protocollen en richtlijnen, moet hij dat kunnen verantwoorden en zo nodig laten toetsen door een collega. Ten slotte zal de voorschrijvend arts alle bij de patiënt betrokken collega-behandelaren op de hoogte moet stellen van het experimentele karakter van de voorgenomen behandeling⁹.

Uiteraard is het ook mogelijk om off-label voor te schrijven in het kader van medisch-wetenschappelijk onderzoek. Hierbij bestaat er naast een therapeutisch ook een wetenschappelijk doel. In dit geval is valt de behandeling binnen het bereik van de WMO. Derhalve, dient men schriftelijke toestemming van proefpersonen verkrijgen voor de deelname en moet het onderzoeksprotocol door een erkende METC worden goedgekeurd⁹.

De meest voorkomende reden om off-label voor te schrijven bij *zeldzame*, ernstige en therapie-refractaire IMID's is de *unmet need* bij artsen die deze patiënten behandelen. Het is niet verwonderlijk dat beschikbare, reeds geregistreerde, krachtige therapieën waarvan effectiviteit en veiligheid is aangetoond in andere inflammatoire aandoeningen ook op rationele wijze worden ingezet bij *zeldzame*, ernstige en therapie-refractaire IMID's.

Financiering en vergoeding

De wetgever heeft ervoor gekozen om ten aanzien van de aanspraak op zorg de (internationale) stand van de wetenschap en praktijk voor alle verzekerde zorg als begrenzing te laten meewegen. Dit houdt in dat de vraag of een patiënt aanspraak kan maken op een geneesmiddel, mede wordt beantwoord aan de hand van het oordeel of de behandeling gezien de internationale stand van de techniek en het internationale wetenschappelijk inzicht, een gebruikelijke behandeling is. Zorginstituut Nederland kan een oordeel geven over de vraag of een geneesmiddel behoort tot het verzekerde pakket. Bij dergelijke pakketduidingen beoordeelt Zorginstituut Nederland onder meer of geneesmiddelen behoren tot de internationale stand van de wetenschap en praktijk. Om de kwaliteit van wetenschappelijk bewijs hiertoe te beoordelen maakt Zorginstituut Nederland gebruik van de GRADE-methode¹⁰. Ondanks dat de bewijsvorm in het geval van zeldzame IMID's zich veelal beperkt tot case reports of case series is het effect in deze patiëntgroepen groot. De GRADE-methode kan daarom gezien worden als een geaccepteerde methode voor de toetsing van de kwaliteit van wetenschappelijk bewijs, zelfs in kleine patiëntgroepen.

Met ingang van 1 januari 2012 is de financieringswijze van biologicals en andere targeted therapies in Nederland veranderd doordat een aantal biologicals, waaronder TNF-blokkerende geneesmiddelen, overgeheveld zijn van de aanspraak op farmaceutische zorg naar de aanspraak op geneeskundige zorg. Dit houdt in dat hoewel bij deze geneesmiddelen nog steeds een aanspraak op vergoeding en verstrekking van de patiënt jegens de zorgverzekeraar bestaat, deze geneesmiddelen uitsluitend nog via het ziekenhuisbudget (via DBC's) worden gefinancierd. Over (de hoogte en besteding van) het ziekenhuisbudget worden afspraken gemaakt tussen zorginstelling en zorgverzekeraar.

Ten aanzien van dure geneesmiddelen die onder het ziekenhuisbudget vallen kan de Nederlandse Zorgautoriteit (NZa) - op aanvraag - een add-on vaststellen. Een add-on is een aanvullende declaratiecode waarbij de kosten van een duur geneesmiddel naast het relevante DBC-tarief in rekening kunnen worden gebracht. In een add-on is de stofnaam van het geneesmiddel opgenomen met daaraan door de NZa gekoppelde indicaties. Een add-on heeft niets te maken met de aanspraak op, of vergoeding van een geneesmiddel, maar fungeert slechts als extra declaratiemogelijkheid. Als

een off-label indicatie niet is genoemd bij een bepaalde stofnaam, betekent dit derhalve dat de kosten van het geneesmiddel bij die off-label indicatie in principe moeten worden gedragen door het reguliere DBC-tarief. Hierbij geldt echter dat het DBC-tarief vaak niet toereikend is om de kosten van het dure geneesmiddel te kunnen dragen. De behandelaar zal zich in het geval van financieringsproblemen tot de budgethouder moeten richten. Vervolgens zullen in overleg bijvoorbeeld aanvullende afspraken moeten worden gemaakt met de zorgverzekeraar over de kosten van het geneesmiddel, bijvoorbeeld door te vragen of de kosten van de behandeling in specifieke gevallen wel als add-on mogen worden gedeclareerd. De situatie per 2015 is dat er drie manieren zijn om een add-on aan te vragen: 1) via ZiNL, 2) via de verzekeraar en 3) door het ziekenhuis en de verzekeraar samen.

Indien de biological (nog) niet is overgeheveld, maakt deze mogelijk nog deel uit van de aanspraak op farmaceutische zorg. Geneesmiddelen binnen de aanspraak op farmaceutische zorg zijn opgenomen in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (oftewel GVS, behorende bij de bijlagen van de Regeling zorgverzekering)¹¹. Geneesmiddelen worden dan rechtstreeks aan de patiënt vergoed door de zorgverzekeraar. In dat geval kan de arts over een eventuele weigering van de zorgverzekeraar om de kosten van een off-label toepassing van een biological te vergoeden, in rechtstreeks overleg treden met de zorgverzekeraar. Mocht de zorgverzekeraar de behandeling blijvend niet vergoeden dan wordt soms overlegd met de producent van het geneesmiddel om te zien of deze in de kosten tegemoet kan komen. Hierbij kan gebruik worden gemaakt van de voorbeeldbrief in Appendix C.

Echter, het is de vraag of deze onderhandelingstaak bij de voorschrijvend specialist moet liggen. Dit kan gevoelig liggen, omdat binnen de instelling veelal partijen aangewezen zijn om dit overleg te verrichten, te weten de budgethouder. De budgethouder is meestal een van de volgende partijen; de Raad van Bestuur, Resultaat Verantwoordelijke Eenheden, divisie of ziekenhuisapotheek. Het kan de moeite waard zijn om te bezien of in overleg met de budgethouder kan worden getreden om decentrale afspraken te maken over een bepaald volume off-label voorschrijven, zodat dit kan worden meegenomen in het overleg met de zorgverzekeraars. Op termijn zou de voorkeur echter liggen bij overkoepelende afspraken gemaakt tussen zorgverzekeraars en zorginstellingen.

Juridische aspecten¹

Bij de off-label toepassing van een geneesmiddel is diverse wet- en regelgeving relevant. Op grond van de Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst (WGBO), is de medisch specialist verplicht om bij zijn werkzaamheden de zorg van een goed hulpverlener in acht te nemen en daarbij te handelen in overeenstemming met de op hem rustende verantwoordelijkheid, voortvloeiende uit de voor hulpverleners geldende professionele standaard¹². Dit betekent dat de hulpverlener die zorg moet betrachten die de redelijk bekwaam en redelijk handelend vakgenoot in dezelfde omstandigheden zou hebben betracht¹³. Het handelen van de arts wordt bepaald door twee categorieën van normen die samen de professionele standaard vormen: de medisch-professionele standaard en de rechten van de patiënt.

De medisch-professionele standaard wordt in beginsel door de medische beroepsgroep bepaald en vloeit voort uit inzichten van de medische wetenschap en ervaringen binnen de beroepsgroep. De medisch-professionele standaard kan meer dan één methode van diagnose en behandeling omvatten. Richtlijnen zijn een uitdrukking van de medisch-professionele standaard en zijn derhalve van groot belang. In plaats van richtlijnen wordt ook wel gesproken over standaarden, protocollen, richtsnoeren en adviezen¹⁴.

Een arts is niet aansprakelijk voor de door het off-label gebruik van een geneesmiddel ontstane

¹ De juridische paragraaf is tot stand gekomen in samenspraak met KienLegal B.V., in de persoon van Mr. Drs. N.U.N. Kien, advocaat.

schade, indien hij heeft gehandeld conform de zorgvuldigheid die van een redelijk bekwaam en redelijk handelend vakgenoot onder vergelijkbare omstandigheden mag worden verwacht. Ten aanzien van het bestaan van medische richtlijnen geldt dat de arts niet altijd gehouden is om deze protocollen te volgen. Indien een redelijk bekwaam en redelijk handelend beroepsgenoot niet tot het door de richtlijn voorgeschreven beleid had kunnen komen, moet de arts zelfs afwijken¹⁵.

De patiënt heeft recht op informed consent. Conform de WGBO dient voor iedere geneeskundige behandeling door (of namens) de patiënt toestemming gegeven te worden op basis van volledige informatie over de voordelen en risico's van en alternatieven voor de behandeling. De patiënt dient ook geïnformeerd te worden over het off-label karakter van de behandeling¹⁶. Verder is het raadzaam om het 'informed consent' vast te leggen, bijvoorbeeld als aantekening van de arts in het (elektronisch) patiëntendossier¹⁷.

Op grond van artikel 40 lid 1 van de Wet BIG moet de beroepsbeoefenaar zijn beroepsuitoefening organiseren op zodanige wijze, dat deze leidt tot verantwoorde zorg. Het uitvoeren daarvan omvat mede de systematische bewaking, beheersing en verbetering van de kwaliteit van de zorg¹⁸. De wijze waarop deze eis wordt uitgewerkt wordt overgelaten aan de beroepsbeoefenaren zelf en is afhankelijk van de aard en inhoud van de beroepsuitoefening¹⁹. Voorts kunnen, indien dit noodzakelijk is gebleken ter bevordering van een goede uitoefening van individuele gezondheidszorg, bij algemene maatregel van bestuur voor alle beroepsbeoefenaren, solistisch dan wel in een instelling werkzaam, regels worden gesteld met betrekking tot de informatieverstrekking aan de inspecteur voor de gezondheidszorg, de vermelding van gegevens op recepten, het aangaan van overeenkomsten die beogen bijzondere bevoordeling te verschaffen en de rechten van patiënten.

Op 1 juli 2007 is de Geneesmiddelenwet (Gnw) in werking getreden. Met deze wet is het off-label voorschrijven aan eisen gebonden²⁰. De bepaling geeft de keus uit twee situaties: of er zijn standaarden en protocollen op grond waarvan duidelijk wordt dat het off-label gebruik aanvaardbaar is, of er dient overlegd te worden met de apotheker. Buiten deze situaties is het niet toegestaan off-label voor te schrijven.

De wettelijke vereisten die voortvloeien uit artikel 68 van de Gnw zijn verwerkt in een circulaire van het CBG en de IGZ over off-label gebruik van geneesmiddelen²⁰. Het CBG en de IGZ spreken van goed off-label gebruik als bij het voorschrijven van een geneesmiddel buiten de goedgekeurde indicatie, hier een medische of wetenschappelijke onderbouwing aan ten grondslag ligt. Ook dient de patiënt aan wie een geneesmiddel off-label wordt voorgeschreven op de hoogte worden gesteld van de redenen en van de risico's van het off-label gebruik van het geneesmiddel. Als er bewijs is voor de rationaliteit van het voorschrijven van een geneesmiddel, ook al is dat (nog) niet beoordeeld door het CBG, kan het de plicht van een arts zijn om een geneesmiddel off-label voor te schrijven, als dit de best mogelijke behandeling is voor de patiënt²¹.

Daarnaast geven het CBG en de IGZ zoveel mogelijk informatie aan beroepsbeoefenaren over mogelijke off-label toepassingen van geneesmiddelen^{22,23}. Deze informatie wordt actueel gehouden, zodat beroepsbeoefenaren weten wanneer off-label niet meer van toepassing is voor een bepaald medicijn. Ook verzamelen het CBG en de IGZ informatie over bijwerkingen, ook bij off-label gebruik, zodat voorschrijvers hier rekening mee kunnen houden. De IGZ houdt toezicht op de beroepsuitoefening en zorgverlening door artsen. Het CBG kan de houders van handelsvergunningen verzoeken om rekening te houden met de veel voorkomende off-label toepassingen van een geneesmiddel. Wanneer het zinnige toepassingen zijn, kan het CBG deze laten opnemen in de officiële productinformatie (bijsluiter en SPC)²¹.

Welke patiënten komen in aanmerking voor een off-label behandeling?

Er dient sprake te zijn van therapie-refractaire ziekte en er moet (dreiging van) een ernstige complicatie zijn, mogelijk resulterend in irreversibele structurele of functionele schade. Uiteraard moet er een medisch-inhoudelijke rationale zijn voor het inzetten van een biological of andere targeted therapy, bijvoorbeeld o.b.v. kennis over de pathofysiologie, literatuur, protocollen of richtlijnen.

Welke aanvullende voorwaarden zijn belangrijk?

Zoals in de eerdere juridische paragraaf beschreven staat is het belangrijk dat de medisch specialist bij zijn werkzaamheden de zorg van een goed hulpverlener in acht te neemt en daarbij handelt in overeenstemming met de op hem rustende verantwoordelijkheid, voortvloeiende uit de voor hulpverleners geldende professionele standaard. Omdat voor deze zeldzame IMID's zelden tot nooit richtlijnen beschikbaar zijn heeft de standpuntcommissie een aantal randvoorwaarden opgesteld waaraan voorafgaand aan het off-label voorschrijven van medicatie moet worden voldaan.

1. Kennis en expertise met betrekking tot de ziekte

De voorschrijvend arts of behandelteam dient kennis en expertise te hebben met betrekking tot het ziektebeeld. Aangezien het zeldzame IMID's betreft is dit echter lastig te definiëren. De behandelend arts moet bij voorkeur enkele patiënten met hetzelfde ziektebeeld hebben behandeld of zich in ieder geval op de hoogte hebben gesteld van de pathofysiologie en actuele literatuur rond de betreffende IMID.

2. Kennis en expertise met betrekking tot het middel

De voorschrijvend arts dient kennis en expertise te hebben met betrekking tot het voor te schrijven medicijn. De behandelend arts moet het medicijn bij voorkeur eerder hebben voorgeschreven. Daarbij moet hij/zij op de hoogte zijn van het werkingsmechanisme, eventuele bijwerkingen of complicaties en de actuele literatuur rond de betreffende therapie.

3. Voorbespreking in (multi-disciplinair) klinisch immunologisch overleg

Vooraf bij zeldzame aandoeningen is het van belang om kennis en expertise te toetsen onder collega-specialisten. Om het niveau van kennis en expertise te verhogen kan het raadzaam zijn om hierbij verschillende specialismen te betrekken. Derhalve, dient de off-label inzet van een biological of andere targeted therapy vooraf uitvoerig besproken te zijn in een (multi-disciplinair) klinisch immunologisch overleg. Indien protocollen of standaarden nog niet beschikbaar zijn binnen de beroepsgroep voor de betreffende off-label indicatie, is overleg tussen de behandelend arts en de apotheker bovendien noodzakelijk²⁰. Het is belangrijk dat de uitkomsten van een dergelijk overleg goed worden gedocumenteerd in de patiëntendossier. Indien de voorschrijvend arts in een ziekenhuis werkt waar geen (multi-disciplinair) klinische immunologisch overleg beschikbaar is, kan overlegd worden met een academisch centrum.

4. Behandelvoorkeur en behandeldoel voor individuele patiënt geformuleerd

Bij het maken van een keuze tussen verschillende behandelingen spelen diverse overwegingen een rol, zoals effectiviteit, (on)veiligheid, bijwerkingen, prijs, doseringsfrequentie, geneesmiddeleninteracties en farmacokinetiek. Indien deze keuzecriteria in een gestructureerd verband worden aangeboden, kan men tot een zo objectief mogelijke keuze komen. De behandelvoorkeur dient samen met de patiënt geformuleerd te worden. De behandelend arts geeft daarbij aan waarom het betreffende middel (op medisch-inhoudelijke gronden inclusief literatuurverwijzingen) aan patiënt moet worden gegeven en legt dit vooraf in de status vast.

Om de effectiviteit van de behandeling te kunnen controleren is het van belang om van tevoren samen met de patiënt behandeldoelen op te stellen en parameters waarop effectiviteit zal worden gescoord. Hierbij komen in ieder geval de volgende punten aan de orde: ernst van de klachten, de kwaliteit van leven, laboratorium en poliklinische controle frequentie, de verwachtingen van de patiënt en aanpassing van de behandeling (ander therapieregime, verandering dosering) bij onvoldoende effect.

5. *Toestemming van de patiënt*

Artsen zijn verplicht patiënten te informeren over en toestemming te vragen voor elke behandelkeuze, zo ook over het off-label voorschrijven van een geneesmiddel (WGBO). Uiteraard dient dit vastgelegd te worden in de status van de patiënt.

AANBEVELINGEN VOORAFGAAND AAN START OFF-LABEL VOORSCHRIJVEN

1. Leg vooraf in de status vast waarom het betreffende middel (op medisch-inhoudelijke gronden inclusief literatuurverwijzingen) aan patiënt voorgeschreven wordt.
2. Casus bespreken in (multi-disciplinair) klinisch immunologisch overleg om kennis en expertise te verhogen (eventueel in overleg met een academisch centrum)
3. Indien er geen protocollen of standaarden zijn binnen de beroepsgroep voor de betreffende off-label indicatie, dient vooraf overleg met de apotheker plaats te vinden
4. Behandelvoorkeur en behandeldoel voorafgaand aan behandeling vaststellen
5. De patiënt dient vooraf geïnformeerd te worden over het off-label voorschrijven en er dient hiervoor toestemming gevraagd te worden (WGBO). Dit dient ook goed gedocumenteerd te worden in het patiëntendossier.

Hoofdstuk 3. Monitoring van de effectiviteit en veiligheid

1. Respons op therapie

Voorafgaand aan de behandeling stelt de behandelend arts samen met de patiënt de behandeldoelen op (zie Hoofdstuk 2). In eerste instantie wordt het afgesproken behandeldoel gebruikt om de respons op therapie te monitoren.

Bij zeldzame aandoeningen is het vaak niet eenvoudig om de ziekteactiviteit te monitoren, omdat ziekte-specifieke uitkomstmaten regelmatig ontbreken. Derhalve, heeft de werkgroep een *multidimensionale, generieke disease activity score* opgesteld speciaal voor deze zeldzame aandoeningen. Indien er in deze domeinen over het algemeen verbetering van de ziekteactiviteit wordt gezien, dan mag dit worden beschouwd als een betekenisvolle respons op de voorgeschreven biological of andere targeted therapy.

1. VAS ziekteactiviteit door patiënt, VAS moeheid door patiënt, VAS pijn door patiënt, VAS ziekteactiviteit door arts
2. Dagelijks functioneren (gemeten middels HAQ, SF-36, en/of WPAI-GH)
3. Patient Acceptable Symptom State (PASS)
4. Corticosteroïd gebruik en gebruik van andere co-medicatie
5. Ontstekingsparameters (BSE, CRP)
6. Orgaanbetrokkenheid

Verbetering wordt gedefinieerd als:

- a. >10mm verbetering op VAS (op schaal 0-100mm)
- b. Significante verbetering op patiënt gerapporteerde uitkomstmaten zoals HAQ (-0.22), SF-36 (verbeteringen van 5-10 punten in domein scores en 2,5-5 punten in PCS en MCS scores)
- c. Antwoord Ja op de volgende vraag: "Denk aan alle gevolgen van uw ziekte. Als u de komende maanden zou blijven zoals u nu bent, zou dit dan aanvaardbaar voor u zijn?"
- d. Significante verlaging van de dosering corticosteroïden of andere co-medicatie (minder dan 10mg/dag of 50% reductie van de dosis)²⁴
- e. Normalisatie of 50% reductie van BSE of CRP
- f. Stabilisatie of vermindering van specifieke orgaanschade t.g.v. betreffende IMID (bijv. vermindering van proteïnurie, verbetering/stabilisatie van longfunctie of verbetering van gevalideerde methode om ziekteactiviteit te meten indien beschikbaar (bijv. BVAS bij vasculitis))

2. Duur van de behandeling

Bij IMID patiënten die behandeld worden met biologicals en/of andere targeted therapies dient men de behandeling te monitoren door na 12 en 24 weken de respons vast te stellen aan de hand van de ziekteactiviteit middels de hierboven beschreven multidimensionale generieke disease activity score. Het 3-maandenpunt dient ter evaluatie van verbetering van de ziekteactiviteit, hiermee wordt een minimale afname van ziekteactiviteit van bijvoorbeeld hoge naar een matige ziekteactiviteit bedoelt. Het is niet noodzakelijk dat patiënten op dit tijdstip reeds hun uiteindelijke behandeldoel hebben bereikt. Bij een verbetering van de ziekteactiviteit op het 3-maandenpunt, moet men in gedachten houden dat het maximale effect wellicht pas op maand 6 optreedt.

Op het 6-maandenpunt zal dus eenzelfde overweging plaatsvinden als op 3-maandenpunt. In het algemeen geldt dat de behandeling gestaakt dient te worden als er op 6 maanden geen positieve respons op therapie gezien wordt. Hierbij dient wel rekening gehouden te worden met het feit dat sommige patiënten op 6 maanden richting hun behandeldoel kunnen gaan, maar net iets meer tijd nodig hebben om dit daadwerkelijk te bereiken. Derhalve geldt dat indien het behandeldoel bijna

gehaald is, de behandelend arts op individuele basis moet overwegen of een follow-up duur van langer dan 6 maanden geïndiceerd is. Hierin dient het overall verschil in ziekteactiviteit meegenomen te worden in de uiteindelijke beslissing^{25,26}.

3. Frequentie van follow-up afspraken

Zoals bij iedere start van een nieuw (off-label) biological of andere targeted therapy dient de patiënt het eerste jaar minimaal iedere drie tot vier maanden te worden teruggezien. Indien hierna het behandeldoel (deels) bereikt is kan eventueel een halfjaarlijkse controle afgesproken worden.

4. Regelmatige (laboratorium) controle

Zowel ter follow-up van de ziekteactiviteit (e.g. orgaanbetrokkenheid, inflammatie) als ter controle of de gestarte behandeling goed verdragen wordt, raden wij aan om in de eerste weken regelmatig laboratoriumonderzoek te doen, hetgeen afhankelijk is van het betreffende ziektebeeld. Hierbij kunnen bijvoorbeeld lever- en nierfunctie worden gecontroleerd, evenals bloedbeeld en ontstekingsparameters (*minimale afnameset* gebaseerd op expert opinion: kreatinine, alanine aminotransferase (ALAT), C-reefief proteïne (CRP) of bezinking (BSE), hemoglobuline (Hb), leukocyten, en trombocyten; op indicatie eventueel uitgebreider laboratorium of beeldvormend onderzoek, zoals urineonderzoek bij nierbetrokkenheid (bijv. bij vasculitis) of (PET)-CT.

Daarnaast moeten in deze periode bijwerkingen en evt. (*serious*) *adverse events* goed gemonitord worden, zeker bij het off-label voorschrijven van medicatie. Men spreekt van een *serious adverse event* als het een ernstig ongewenst voorval betreft dat leidt tot ziekenhuisopname, verlengde ziekte duur, verminderde kwaliteit van leven, overlijden, etc. en optreedt tijdens of na het gebruik van medicatie of een andere interventie maar waarbij er niet noodzakelijkerwijs een causaal verband is. Als er wel een causaal verband is dan is het een complicatie.

Als er tijdens de off-label behandeling adverse events optreden, dan moeten deze worden gemeld bij Bijwerkingencentrum Lareb, ook als er geen duidelijk causaal verband is tussen de biological en het adverse event²⁷. Ook de niet serious adverse events en de bevindingen waarbij men geen relatie vermoedt (bijv. maligniteit), moeten gemeld worden aan Bijwerkingencentrum Lareb. Alleen dan kunnen epidemiologisch alle mogelijke causale verbanden tussen adverse events en het medicament worden opgespoord.

5. Goede documentatie van effectiviteit en veiligheid

Om een beter beeld te krijgen van de effectiviteit en veiligheid van het gebruik van biologicals of andere targeted therapies bij off-label indicaties is het wenselijk dat dit goed geregistreerd wordt. Een goede mogelijkheid hiervoor is het opnemen van de patiënten in een lokale database of aansluiting te zoeken bij een landelijke database waarin het off-label gebruik van biologicals of andere targeted therapies binnen de immunologische/reumatologische praktijk in Nederland wordt gemonitord. Op deze manier kan niet alleen effectiviteit en veiligheid bij de individuele patiënt, maar ook op groepsniveau geëvalueerd worden. Wij raden hier dan ook aan om gebruik te maken van een dergelijke adequate monitoring via reeds bestaande registers, zoals het RUBRIC register (zie Appendix A)²⁸.

Voor algemene aandachtspunten met betrekking tot gebruik van biologicals verwijzen wij naar de NVR richtlijn "Verantwoord gebruik van biologicals"²⁹.

AANBEVELINGEN VOOR MONITORING TIJDENS OFF-LABEL BEHANDELING

1. Respons op therapie monitoren door middel van vooraf opgesteld behandeldoel en gebruik van *multidimensionale, generieke disease activity score*
2. Proefbehandeling van 3-6 maanden

3. In het eerste jaar iedere 3 maanden poliklinische controle; hierna, afhankelijk van de ziekteactiviteit, iedere 6 maanden follow-up.
4. Regelmatig doelmatige laboratorium controles (zie *minimale afnameset*)
5. Goede documentatie van effectiviteit en veiligheid (RUBRIC register)

Hoofdstuk 4. Conclusies en toekomstige ontwikkelingen

Biologicals en andere targeted therapies zijn een verrijking van het therapeutisch arsenaal van de arts die patiënten met *zeldzame*, ernstige en therapie-refractaire IMID's behandelt. Off-label voorschrijven is een legitieme werkwijze, inherent aan de wijze van registratie van geneesmiddelen. Off-label gebruik van medicijnen zoals biologicals maakt innovatie mogelijk in de klinische praktijk, vooral wanneer geregistreerde behandelingen falen. Daarnaast geeft off-label voorschrijven vroeg toegang tot mogelijk waardevolle behandelingen op basis van nieuwe evidence. Het off-label voorschrijven van biologicals en andere targeted therapies vormt soms de enige beschikbare behandeling voor patiënten met *zeldzame*, ernstige en therapie-refractaire IMID's en het is voor deze zeldzame aandoeningen meestal ook de enige manier om er achter te komen of een geneesmiddel werkzaam is. Off-label voorschrijven vereist de aanwezigheid of ontwikkeling van standaarden en richtlijnen. Daarnaast is goede documentatie van informatievoorziening aan en toestemming van patiënt essentieel. Na de start van de off-label behandeling is het met name van belang om de effectiviteit en veiligheid goed te monitoren.

Appendixes

Appendix A Aanbevelingen patient-reported outcomes (PRO's)

Aangezien zeldzame IMID's vaak zeer heterogene ziektebeelden zijn ontbreken specifieke uitkomstmaten of disease activity scores vaak ontbreken. Er kan daarom gekozen worden om meer algemene parameters te gebruiken voor de monitoring van effectiviteit en veiligheid, zoals het vaststellen van de ziekteactiviteit (VAS), zowel te scoren door de behandelend arts als de patiënt. Daarnaast zijn er ook vragenlijsten beschikbaar, in te vullen door de patiënt zelf (patient-reported outcomes), met betrekking tot de kwaliteit van leven (SF-36 en EQ-5D), het dagelijks functioneren (HAQ) en de relatie van ziekte met arbeid (WPAI-GH) invullen.

Onderstaand een aantal (aanbevolen) patient-reported outcomes (PRO's) voor de monitoring van effectiviteit en veiligheid van de behandeling van patiënten met een zeldzame IMIDs:

Ziekteactiviteit

Visual analogue scale (VAS)

Een visual analogue scale (VAS) is een psychometrisch meetinstrument. Voor verschillende ziektebeelden is het meten van subjectieve parameters als ziekteactiviteit, pijn en moeheid middels de VAS gevalideerd³⁰. De VAS wordt daarom frequent in klinische onderzoeken gebruikt, maar ook in de spreekkamer wordt de VAS regelmatig gebruikt. Naast het feit dat het een vertrouwd instrument is voor zowel arts als patiënt, is het ook bijzonder gebruiksvriendelijk.

Dagelijks functioneren

Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI)

De Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI) is de meest frequent gebruikte vragenlijst om fysiek functioneren te meten in de reumatologie. Er bestaat tevens een aangepaste ("modified"), verkorte versie van de HAQ (M-HAQ). Tot op heden zijn er echter nog geen goede data beschikbaar waarbij de HAQ en M-HAQ vergeleken worden. Daarom wordt hier de volledige vragenlijst aanbevolen. Binnen de reumatologie zijn er slechts enkele andere PRO's voor het dagelijks functioneren bekend (bijv. SOFI, JTHFT), maar deze zijn in veel mindere mate onderzocht³¹.

Kwaliteit van leven

Short Form-36 Health Survey (SF-36)

De Short Form Health Survey is een gevalideerde methode om gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven of multidimensionaal functioneren te meten. De SF-36 wordt veelvuldig gebruikt in wetenschappelijk onderzoek voor een verscheidenheid aan medische aandoeningen³¹⁻⁴². De SF-36 onderscheidt zich van andere kwaliteit van leven-PRO's (bijv. EQ-5D, SF-6D) doordat deze acht domeinen omvat. Deze kunnen handig zijn voor de behandelend arts bij de beoordeling van de individuele patiënt, aangezien verschillende aspecten van kwaliteit van leven aan het licht komen. Ondanks de uitgebreidheid van deze PRO doen de meeste patiënten gemiddeld maar 10 minuten over het invullen van de SF-36⁴³.

Euroqol questionnaire (EQ-5D3L of 5L)

De EQ-5D is een ander gestandaardiseerd instrument voor kwaliteit van leven, waarmee op vijf gezondheidsniveaus (mobiliteit, zelfzorg, dagelijkse activiteiten, pijn/ongemak en angst/depressie) een score wordt gegeven. Hieruit kan voor een individu of populatie een gewogen gezondheidsindex worden afgeleid. De EQ-5D is gevalideerd voor 243 verschillende aandoeningen en is één van de meest gebruikte PRO's wereldwijd⁴⁴. Dit komt mede doordat de EQ-5D relatief makkelijk en kort is waardoor deze zeer patiëntvriendelijk is.

Patient acceptable symptom state (PASS)

De PASS is een relatief nieuwe PRO en bestaat uit 1 vraag: “Denk aan alle gevolgen van uw ziekte. Als u de komende maanden zou blijven zoals u nu bent, zou dit dan aanvaardbaar of onaanvaardbaar voor u zijn?”. Hiermee kan voor een individu worden vastgesteld of de ziekteactiviteit op dat moment acceptabel is. De PASS geeft vrijwel geen tijdsbelasting waardoor deze zeer patiëntvriendelijk is.

Ziekte in relatie met arbeid

Work Productivity and Activity Impairment–General Health (WPAI-GH)

De Work Productivity and Activity Impairment – General Health (WPAI-GH) questionnaire is een instrument om beperkingen in zowel betaald als onbetaald werk te meten ^{45,46}. Er zijn verschillende PRO's die kijken naar de relatie van ziekte tot werk. Enkele zijn ziekte specifiek en daarom niet geschikt voor RUBRIC (i.e. WPS-RA, RA-WIS). De Workplace Activity Limitations Scale (WALS) is zeer geschikt voor onderzoek, maar alleen Engelstalig beschikbaar. Ook de Work Limitations Questionnaire (WLQ) is uitermate geschikt voor het uitvoeren van onderzoek. Echter, deze vragenlijst is tamelijk lang, ongeveer 30 minuten. Uiteindelijk is gekozen voor de WPAI-GH, omdat er een duidelijke voorkeur was voor een generieke vragenlijst, die beschikbaar is in de Nederlandse taal en die gebruiksvriendelijk en geschikt is voor wetenschappelijk onderzoek, is ⁴⁷.

AANBEVELING VOOR HET GEBRUIK VAN PRO'S BIJ MONITORING TIJDENS OFF-LABEL BEHANDELING

Zoals al eerder besproken raden wij aan om de effectiviteit en veiligheid van het gebruik van biologicals of andere targeted therapies bij off-label indicaties goed te monitoren via reeds bestaande registers, zoals het RUBRIC register. RUBRIC is een acroniem voor “*Rational Use of Biologics in rare Refractory Immune-mediated inflammatory diseases (IMiDs) Consortium*”. Het RUBRIC register is een kwaliteitsregister waarin systematisch informatie wordt verkregen over effectiviteit en veiligheid van de ingestelde behandeling bij laag prevalentie IMiD's, hetgeen tot nu toe in Nederland nog niet gebeurde. Een belangrijk bijkomend voordeel hiervan is dat er “real-life” informatie wordt verzameld en publicatie-bias ontbreekt ²⁸.

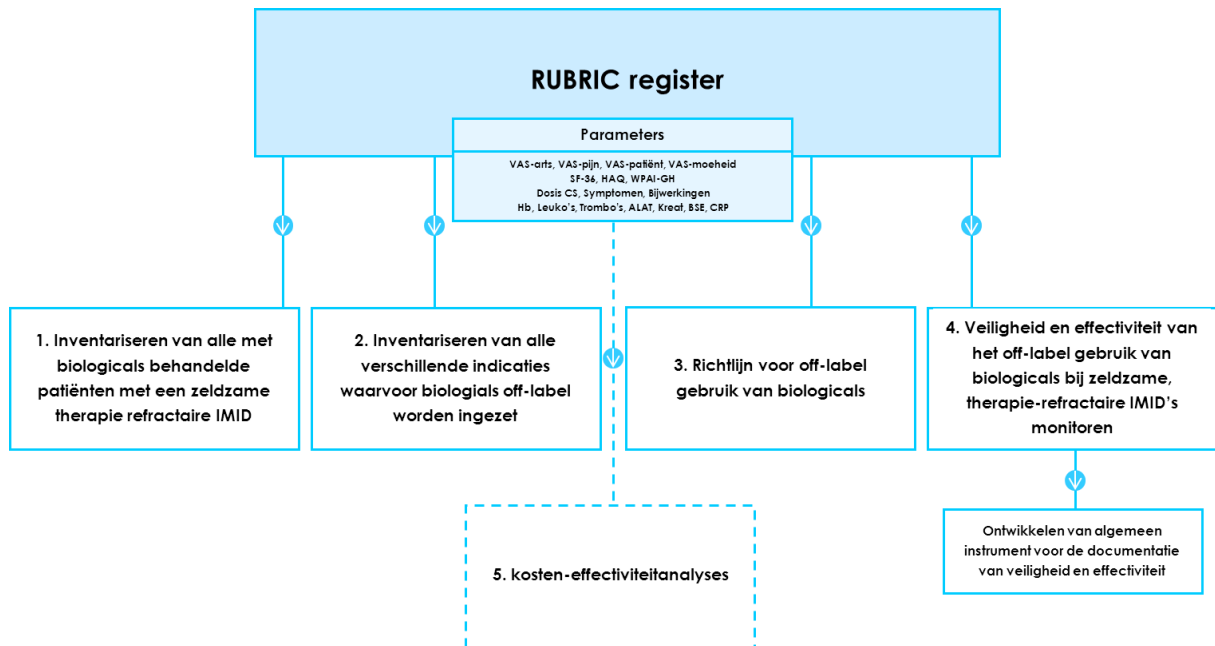
Het RUBRIC register is een web-based register dat bestaat uit twee gedeeltes, aan de ene kant een openbaar gedeelte met algemene informatie over off-label gebruik van biologicals en anderzijds een beveiligd onderdeel om data te verzamelen voor deelnemende professionals en patiënten (zie www.RUBRICregister.nl). Het register is zodanig ingericht dat het mogelijk is om andere (bestaande) registers hieraan te koppelen om een zo maximale collectie van data te bewerkstelligen.

In het RUBRIC register zijn bovengenoemde PRO's ondergebracht in een *multidimensionale, generieke disease activity score*. Een ander onderdeel van deze *multidimensionale, generieke disease activity score* zijn de door deelnemende artsen in te vullen biologische uitkomstparameters zoals bezinking (BSE) en C-reactive proteïne (CRP), in combinatie met de nierfunctie en leverbiochemie om eventuele bijwerkingen te documenteren. Daarnaast wordt de dosering van corticosteroiden (CS), alle bijwerkingen en eventuele serious adverse events genoteerd. Omdat er een terugkoppelingssysteem in de website zit krijgen artsen in een grafische weergave de ziekteactiviteit van hun patiënten te zien, waardoor betere monitoring mogelijk is.

Door inclusie van alle patiënten met refractaire IMiD's die met biologicals gaan starten in het RUBRIC register wordt een *prospective inception cohort* opgebouwd van deze patiënten, waarop uiteindelijk effectiviteitsstudies verricht kunnen worden ⁴⁸. Hierdoor wordt zoveel mogelijk wetenschappelijk bewijs verkregen voor de effectiviteit en veiligheid van de ingestelde behandeling, zodat op termijn voor toekomstige patiënten weloverwogen beslissingen met betrekking tot de optimale zorg gemaakt kunnen worden. Verder zal dit project leiden tot meer kennis over de onderliggende

ziektemechanismen, omdat de klinische effecten van de verschillende therapieën per ziekte geëvalueerd zullen worden (voor de opbouw en doelen van het RUBRIC-register, zie figuur 1).

Wij streven ernaar om binnen vijf jaar het RUBRIC-register volledig te implementeren. Dit register zal geen duiding zijn van de aanspraak op geneesmiddelen of de plaatsing daarvan binnen het pakket, maar kan een dergelijke duiding mogelijk vergemakkelijken. Dit zal echter niet betekenen dat off-label indicaties die (nog) niet in het register zijn opgenomen danwel die daarin nog niet veel terugkomen, per definitie niet behoren tot de internationale stand van de wetenschap en praktijk.



Figuur 1. Opbouw en doelen van het RUBRIC-register

Appendix B Geregistreerde label biologicals en andere targeted therapies

Biologicals

Tumor Necrosis Factor- α (TNF α) is een potent pro-inflammatoir cytokine. TNF α blijkt proefondervindelijk een centrale rol te spelen bij vele auto-immuunziekten. Bij blokkade van TNF α is sprake van verschillen tussen TNF α -blokkers, door aangrijpen op verschillende epitopen en afhankelijk van de aard van de binding en het TNF α -biological complex.

Infliximab (Remicade[®], Remsima[®]): Infliximab is een chimerisch IgG1 monokonaal antilichaam dat met hoge affiniteit bindt aan zowel oplosbare als transmembrane vormen van TNF α .

Adalimumab (Humira[®]): Adalimumab is een gehumaniseerd monokonaal antilichaam gericht tegen TNF α . Adalimumab bindt specifiek aan TNF α en neutraliseert de biologische functie door de interactie met p55 en p75 celoppervlak TNF α -receptoren te blokkeren.

Etanercept (Enbrel[®]): Etanercept is een humaan TNF α -receptor p75 Fc fusie-eiwit. Etanercept bindt zich specifiek en met grote affiniteit aan TNF α , waardoor de biologische activiteit van TNF α wordt geremd.

Certolizumab pegol (Cimzia[®]): Certolizumab pegol is een recombinant gehumaniseerd Fab-fragment (het antigeenbindende domein) van een anti-TNF antilichaam gekoppeld aan polyethyleenglycol om de halfwaardetijd in het plasma te verlengen tot ca. 2 weken. In tegenstelling tot de andere monoklonale TNF remmers, ontbreekt het Fc-gedeelte van het antilichaam. Certolizumab bindt en neutraliseert zowel membraangebonden als oplosbaar TNF α .

Golimumab (Simponi[®]): Golimumab is een humaan IgG1 monokonaal antilichaam gericht tegen TNF α . Het bindt en neutraliseert zowel membraangebonden als oplosbaar TNF α .

Interleukine-1 (IL-1) is een van de centrale inflammatoire cytokinen. Op basis van het werkingsmechanisme is remming van IL-1 als een van de eerste targets voor behandeling van auto-immuunziekten onderzocht.

Anti-IL1- α anakinra (Kineret[®]): Anakinra is een humane interleukine-1-receptorantagonist. Anakinra neutraliseert de biologische activiteit van interleukine-1 α (IL-1 α en IL-1 β) door competitieve remming van hun binding aan de interleukine-1-receptor (IL-1RI).

Canakinumab (Ilaris[®]): is een humaan monokonaal anti-humaan interleukine-1 bèta (IL-1 β) antilichaam van het IgG1/ κ -isotype. Canakinumab bindt specifiek aan humaan IL-1 β en neutraliseert hierdoor de werking van humaan IL-1 β . IL-1 β is een pro-inflammatoire cytokine, welke als reactie op verwondingen en ontstekingen door mononucleaire fagocyten wordt geproduceerd.

Interleukine-6 (IL-6) is een pro-inflammatoir cytokine met een vrijwel rechtstreeks effect op de acute fase reactie (CRP-productie).

Anti-IL6-R tocilizumab (Roactemra[®]): Tocilizumab is een gehumaniseerd monokonaal antilichaam gericht tegen de interleukine-6-receptor. Tocilizumab bindt specifiek aan oplosbare en membraangebonden IL-6 receptoren (sIL-6R en mIL-6R).

Interleukine-12 (IL-12) en -23 (IL-23) zijn cytokines, welke een p40 subunit delen. Beide interleukines zijn geassocieerd met de ontwikkeling van verschillende IMID's, oa door T-cel stimulatie.

Ustekinumab (Stelara[®]): is een humaan IgG1 κ -monokonaal antilichaam dat met hoge affiniteit en specificiteit bindt aan de p40-eiwit-subeenheid van de humane cytokines IL-12 en IL-23. Ustekinumab remt de activiteit van humaan IL-12 en IL-23 door deze cytokines af te houden van binding aan hun IL-12R β 1-receptor, daarmee interveniërend in de activatie van Th1 en Th17-cellen.

Interleukine-17 (IL-17) is een familie van 6 aan elkaar gerelateerde cytokines (IL-17A t/m IL-17E). Overall functioneert IL-17 pro-inflammatoir en treedt synergetisch op met TNF en IL-1.

Secukinumab (Cosentyx®): is een human IgG1 κ -monoklonaal antilichaam gericht tegen interleukine 17A.

B-Cellen zijn cruciaal voor de humorale immuniteit. Hoewel de pathogenetische rol van de autoantigenen en de B-cel in reumatoïde artritis en andere auto-immuunziekten nog niet geheel opgehelderd is, laat proefondervindelijk bewijs zien dat B-cel depletie de ziekteactiviteit bij verschillende systeemziekten remt.

Anti-CD20 rituximab (Mabthera®): Rituximab is een chimeer humaan-muis monoklonaal antilichaam, bestaande uit een geglycosyleerd immunoglobuline met humane IgG1 constante regio's (Fc-domein) en muizen lichte-keten en zware-keten variabele regio's (Fab-domein). Het Fab-domein bindt zich specifiek aan het CD20-antigeen op B-lymfocyten en activeert via het Fc-domein immunologische effectorfuncties resulterend in celdood van B-cellen in het perifeer bloed en de lymfoïde weefsels.

Belimumab (Benlysta®): is een humaan IgG1-lambda monoklonaal antilichaam, geproduceerd met recombinant DNA-technologie in een cellijn afkomstig van zoogdieren. Dit blokkeert specifiek de binding van oplosbaar B-lymfocytenstimulerend eiwit (BLyS, ook wel BAFF en TNFSF13B genoemd) aan de receptoren hiervan op B-cellen. Hierdoor remt belimumab de overleving van B-cellen, waaronder autoreactieve B-cellen, en vermindert het de differentiatie van B-cellen tot plasmacellen die immunoglobuline produceren.

Bij presentatie van antigenen aan het immuunsysteem is de interactie tussen antigeen-presenterende cel en T-cel cruciaal. Bij deze complexe interactie is een co-stimulatoire interactie tussen beide cellen noodzakelijk. Interventie met dit systeem kan zowel inflammatie stimuleren als remmen, afhankelijk van diverse factoren.

Abatacept (Orencia®): Abatacept is een humaan fusie-eiwit. Abatacept remt co-stimulatie door selectieve binding aan CD80- en CD86-receptoren. Door de interactie van abatacept met CTLA4 wordt de activatie van humane T-lymfocyten verminderd en wordt de productie van antigeenspecifiek TNF- α , interferon- γ en interleukine-2 door T-lymfocyten geremd met als waarschijnlijk resultaat onderdrukking van de auto-immunreactie.

Omalizumab (Xolair®): Omalizumab is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam dat met behulp van recombinant-DNA-technologie vervaardigd is. Het bindt selectief aan humaan IgE, waardoor het binding van IgE aan de hoog-affiene FC ϵ R1-receptor voorkomt. De hoeveelheid vrij IgE die beschikbaar is om een allergische cascade teweeg te brengen neemt hierdoor af.

Andere targeted therapies

Hierbij doelen we met name op de recent ontwikkelde small-moleculen kinase remmers tofacitinib (JAK inhibitor) en fostamatinib (Syk inhibitor), en de PDE4 inhibitor apremilast, maar er zijn veel gelijksoortige nieuwe orale therapieën in ontwikkeling. Apremilast is momenteel beschikbaar voor de behandeling van patiënten met actieve artritis psoriatica en een onvoldoende respons op of intolerantie voor DMARDs. Tofacitinib is recent opgenomen in de EULAR richtlijn m.b.t. de behandeling van reumatoïde artritis²⁵, maar is op dit moment nog niet beschikbaar in Nederland. Zodra dit soort nieuwe middelen in Nederland beschikbaar zijn, kunnen deze met in achtname van de aanbevelingen in deze richtlijn onder bepaalde omstandigheden ook off-label worden voorgeschreven.

Rationele indicaties

Naast de officiële geregistreerde indicaties kunnen in Nederland ook off-label indicaties voor de diverse biologica en andere targeted therapies onder de aanspraak op vergoeding vallen, te weten de rationele indicaties. Voor deze indicaties geldt uiteraard dat de voorschrijver zich bewust is van het off-label gebruik. Hij dient door kennis en ervaring te kunnen aantonen competent te zijn voor de specifieke situatie en door zijn communicatie met de patiënt en statusvoering te laten blijken bewust

te zijn van de bijzondere/specifieke situatie. Een aanspraak op vergoeding van een off-label toepassing van een geneesmiddel bestaat zodra dit behoort tot de internationale stand van de wetenschap en praktijk (zie ook pagina 11). Zoals eerder aangegeven kan de financiering van een geneesmiddel plaatsvinden via het ziekenhuisbudget (aanspraak op geneeskundige zorg), danwel rechtstreeks via de zorgverzekeraar (aanspraak op farmaceutische zorg).

Ten aanzien van geneesmiddelen geldt dat Zorginstituut Nederland een oordeel kan geven over de plaats van het geneesmiddel binnen het verzekerde pakket en de financiering daarvan. In sommige gevallen komt Zorginstituut Nederland tot de conclusie dat het geneesmiddel voorwaardelijk wordt toegelaten tot het pakket. Zo gaf Zorginstituut Nederland bij brief van 6 augustus 2013 aan dat rituximab (anti-CD20 therapie) bij refractaire SLE en bij refractaire SLE nefritis behoort tot het verzekerde pakket onder de voorwaarde dat de betrokken beroepsgroep gegevens en resultaten van de off-label behandeling met rituximab opnemen in een register, zoals het RUBRIC register (zie Appendix A)⁴⁹.

In de onderstaande tabel is getracht de geregistreerde indicaties en de rationele indicaties op een overzichtelijke wijze weer te geven. Het bovenste gedeelte van de tabel bevat de diagnose-biological combinaties die per 1 februari 2016 binnen het verzekerde pakket vallen. Het onderste deel van de tabel bevat de off-label indicaties waarvan op dit moment in de literatuur aanwijzingen zijn voor effectiviteit van de betreffende behandeling (op basis van case reports/series)⁵⁰. Dit zijn deels rationele indicaties die in aanmerking komen voor vergoeding en deels strikte off-label indicaties die tot op heden niet vergoed worden. Omdat de registratie van geneesmiddelen zeer dynamisch is adviseren wij uitdrukkelijk om de vergoedingsstatus voorafgaand aan het voorschrijven te checken op de website van de NZa (www.nza.nl)¹.

	Abatacept	Adalimumab	Anakinra	Apremilast	Belimumab	Canakinumab	Certolizumab	Etanercept	Golimumab	Infliximab	Rilonacept	Rituximab	Secukinumab	Tocilizumab	Ustekinumab
Geregistreerde indicaties / onder voorwaarde verzekerde zorg															
Auto-immuun hemolytische anemie (koude)												X			
M. Bechterew/ axiale spondyloarthritis		X						X	X	X			X		
Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes (CAPS): o.a. Muckle-Wells syndroom, Neonatal-Onset Multisystem Inflammatory Disease/Chronic Infantile Neurological Cutaneous Articular Syndrome, Familial Cold Autoinflammatory Syndrome/Familial Cold Urticaria						X									
Colitis ulcerosa		X								X					
Ziekte van Crohn		X								X					
JIA - Polyarticulair - Systemisch	X [#]	X				X [!]		X						X [§] X [!]	
Granulomatose met Polyangiitis (GPA) & Microscopische Polyangiitis (MPA)												X			
Reumatoïde artritis	X	X	X				X	X	X	X		X		X	
Artritis psoriatica		X		X				X	X	X					X
Plaque psoriasis		X						X		X			X		X
Actieve*/Refractaire** SLE en lupus nefritis					X*							X**			
Off-label (rationele) indicaties⁵⁰															
Adult Onset Still's disease	X		X					X		X				X	
Antifosfolipiden syndroom												X			
Artritis psoriatica	X		X												
Auto-immuun hemolytische anemie (warme antistoffen)												X			

	Abatacept	Adalimumab	Anakinra	Apremilast	Belimumab	Canakinumab	Certolizumab	Etanercept	Golimumab	Infliximab	Rilonacept	Rituximab	Secukinumab	Tocilizumab	Ustekinumab
Vervolg off-label (rationele) indicaties ⁵⁰															
M. Behçet		X	X					X		X		X		X	
Castleman's disease												X		X	
CINCA-syndroom			X												
Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes (CAPS): - Muckle-Wells syndroom											X	X			
Dermato-/polymyositis	X	X ^{&}						X		X		X			
Erfelijke auto-inflammatoire aandoeningen (TRAPS, hyper IgD, etc.)		X [@]	X					X [@]		X [@]					
Familial Mediterranean fever		X	X					X		X					
Hidradenitis suppurativa		X						X		X					
IgG4 gerelateerde ziekte (Pseudo)jicht			X			X						X			
Pyoderma gangrenosum		X						X [^]							
Relapsing polychondritis	X		X					X		X				X	
SAPHO		X						X		X					
Sarcoïdose		X						X		X					
Systemische sclerose / Sclerodermie		X						X		X		X			
M. Sjögren												X			
Systemische Lupus Erythematoses	X	X	X					X		X				X	
Uveïtis		X								X					
Vasculitis - ANCA-geassocieerd (eGPA, GPA) - Grote vaten (Takayasu, GCA)								X		X		X			
		X						X		X		X		X	

! patiënten ≥ 2 jaar; § bij kinderen van 4-17 jaar; # bij kinderen vanaf 6 jaar; & in polymyositis; ^ in PAPA syndroom; @ in TRAPS.

N.B. In bovenstaande tabel is de status per 1 februari 2016 weergegeven. Hieraan kunnen geen rechten worden ontleend. Voor de meest actuele versie van deze tabel wordt geadviseerd om de vergoedingsstatus voorafgaand aan het voorschrijven te checken op de website van de NZa (www.nza.nl)¹.

Appendix C Voorbeeldbrief vergoeding off-label biologicals bij zeldzame, refractaire IMIDs

Betreft: gebruik van dure geneesmiddelen bij een niet-geregistreerde indicatie

Geachte heer, mevrouw,

Mijn patiënt, de heer/mevrouw, geboren....., wordt behandeld op de polikliniek Klinische Immunologie/Reumatologie van het ... in verband met, **diagnose moet kloppen met recente brieven.**

Het betreft een zeldzame en ernstige ziekte, **hier moet duidelijk omschreven worden dat de ziekte gepaard gaat met ernstige orgaan- en/of levensbedreigende complicaties.**

De patiënt is door ons al behandeld met de klassieke medicijnen die voor deze aandoening kunnen worden ingezet, maar heeft hierop steeds gefaald. We hebben achtereenvolgens de volgende middelen geprobeerd: **hier moet volledig en chronologisch worden aangegeven op welke behandelingen gefaald is.**

Uit de beschikbare literatuur blijkt dat patiënten met deze zeldzame, ernstige en therapie-refractaire ziekte effectief kunnen behandeld worden met, **hier toevoegen (in volgorde van 'evidence') de gepubliceerde richtlijnen, studies, case series, case reports, en evt. pathofysiologisch bewijs o.b.v. fundamenteel wetenschappelijk onderzoek.**

Samenvattend hebben we hier te maken met een zeldzame, orgaan- of levensbedreigende aandoening die refractair is voor klassieke behandelingen. Behandeling met is in dit geval de enige aangewezen behandeling die geldt als effectieve zorg op grond van de huidige medisch-wetenschappelijke inzichten. Andere behandelopties staan niet open voor deze patiënt. Het niet geven van de behandeling leidt tot **[leg gevolgen niet-behandelen uit]**. Het betreft echter een duur geneesmiddel met een prijs van **prijs** per patiënt per jaar. Vanwege de medische noodzaak van de behandeling met dit geneesmiddel verzoek ik u te beoordelen of er budgettaire mogelijkheden bestaan om patiënt te behandelen met

Dit beleid is overlegd met en geaccordeerd door onze ziekenhuisapotheker.

Daarom vragen wij uw goedkeuring om bij bovengenoemde patiënt de behandeling met te declareren, omdat anders de effectieve zorg waar de patiënt recht op heeft in het gedrang komt.

Hoogachtend

...

Appendix D Afkortingenlijst

ALAT	Alanine transaminase
BMI	Body Mass Index
BSE	Bezinking
CAPS	Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes
CBG	College ter Beoordeling van Geneesmiddelen
CFH	Commissie Farmaceutische Hulp
CINCA-syndroom	chronic infantile neurologic cutaneous and articular syndroom
CRP	C-reactive protein
CRF	Case Report Form
CVZ	College van Zorgverzekeringen
DOT	DBC Op weg naar Transparantie
DBC	Diagnosebehandelcombinatie
DMARD	Disease-modifying antirheumatic drugs
EP	ervaren gezondheid
eCRF	Elektronisch Case Report Form
EMA	European Medicines Agency
FF	Fysiek Functioneren
GG	Geestelijke Gezondheid
Gnw	Geneesmiddelenwet
GPA	granulomatosis with polyangiitis
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire-Disability Index
Hb	Hemoglobine
IBD	Inflammatory Bowel Disease
IGZ	Inspectie voor de Gezondheidszorg
IL	Interleukine
IMID	Immune Mediated Inflammatory Disease
JAK	Janus kinase
JIA	Juvenile Idiopathische Artritis
Kreat	Kreatinine
Leuko's	Leukocyten
MCID	Minimal Clinically Important Difference
MCS	Mentale Component Score
MCTD	Mixed Connective Tissue Disease
METc	Medisch etische Toetsingscommissie
NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drugs
NVR	Nederlandse Vereniging voor Reumatologie
PASS	Patient acceptable symptom state
PCS	Fysieke Component Score
PN	lichamelijke pijn
RCT	Randomized Controlled Trial
RE	Rolfunctioneren Emotioneel
RF	Rolfunctioneren Fysiek
RUBRIC	Rational Use of Biologics in rare Refractory Immune-mediated inflammatory diseases (IMIDs) Consortium
SAPHO	Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis, Osteitis

SF	Sociaal Functioneren
SF-36	Short Form-36 Health Survey
SLE	Systemische Lupus Erythematoses
SPC	Samenvatting van de Productenkenmerken
SmPC	Summary of Product Characteristics
Syk	spleen tyrosin kinase
TNF- α	Tumor Necrosis Factor- α
Trombo's	Trombocyten
VAS	Visual Analogue Scale
VG	Voorgeschiedenis
VT	Vitaliteit
Wet BIG	Wet op de beroepen in de individuele gezondheidszorg
WGBO	Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst
WPAI-GH	Work Productivity and Activity Impairment-General Health
WMO	Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen

Appendix E Referenties

1. www.nza.nl. Nederlandse Zorgautoriteit.
2. CVZ. Off-label gebruik van innovatieve geneesmiddelen : perspectief van de zorgverzekering Inhoud : (2010).
3. Murphy, K., Janeway, C. A., Travers, P., Walport, M. & Shlomchik, M. J. *Janeway's Immunobiology, 8th Edition*. (Garland Science, 2012).
4. Baeten, D. & van Hagen, P. M. Use of TNF blockers and other targeted therapies in rare refractory immune-mediated inflammatory diseases: evidence-based or rational? *Ann. Rheum. Dis.* **69**, 2067–73 (2010).
5. The European Parliament and the Council of the European Union. REGULATION (EC) No 141/2000 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 1999 on orphan medicinal products. *Off. J. Eur. Communities* 1–5 (2000).
6. NVR. *Conceptstandpunt: Rituximab bij refractaire systeemziekten: aanvraag medisch aanvaarde indicaties*.
7. NVR. *NVR werkgroep: Systemische auto-immun ziekten*. (2010).
8. Caspers, P., Gijsen, R. & Blokstra, A. Off-label gebruik van geneesmiddelen - Transparantie gewenst. *RIVM Rapp.* 1–110 (2007).
9. Ploem, M. C. & Terwiel, R. . Experimentele behandeling of medisch-wetenschappelijk onderzoek ? *Ned. Tijdschr. Geneeskd.* **154**, 1–4 (2010).
10. Zorginstituut Nederland. *Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk*. december, (2014).
11. Regeling zorgverzekering. http://wetten.overheid.nl/BWBR0018715/geldigheidsdatum_13-09-2015
12. *Artikel 7:453 Burgerlijk Wetboek*.
13. Hoge Raad. HR 9 november 1990. *NJ 1991* **26**, (1991).
14. Hartlief, T., Kastelein, W., van Dijk, C. H. & E.a. *Medische aansprakelijkheid: actuele en toekomstige ontwikkelingen*. (2010).
15. Hoge Raad. HR 1 april 2005. *NJ 2006* **377**, (2006).
16. *Artikel 7:448 lid 1 j° artikel 7:450 lid 1 BW. Zie ook Centraal Medisch Tuchtcollege 10 februari 1998, TvGR 1998/62 en JGR 2007/42*.
17. NHG. NHG-standpunt: Off label voorschrijven van geneesmiddelen.
18. *Artikel 40 lid 2 Wet BIG*.
19. Cuperus-Bosma, J. M. *et al. Evaluatie: Wet op de beroepen in de individuele gezondheidszorg*.
20. Geneesmiddelenwet, Artikel 68. (2012).
21. CBG. *Off-label: Wat-is-slecht-off-label-gebruik?*
22. <http://www.cbg-meb.nl/voor-mensen/voor-zorgverleners/inhoud/off-label-gebruik>. CBG: off-label gebruik.
23. <http://igz.nl/actueel/nieuws/offlabelvoorschrijvenvangeesmiddelenkanalleenalsdatverantwoordgebeurt.aspx>. IGZ: Off-label voorschrijven van geneesmiddelen kan alleen als dat verantwoord gebeurt.
24. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Research, C. for B. E. and & Center for Devices and Radiological Health. Guidance for Industry: Systemic Lupus Erythematosus — Developing Medical Products for Treatment. (2010).
25. Smolen, J. S. *et al.* EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann. Rheum. Dis.* **73**, 492–509 (2014).
26. Aletaha, D. *et al.* Reporting disease activity in clinical trials of patients with rheumatoid arthritis: EULAR/ACR collaborative recommendations. *Ann. Rheum. Dis.* **67**, 1360–4 (2008).
27. Bijwerkingencentrum Lareb. <http://www.lareb.nl/>.
28. Musters, A., Assaf, A., Baeten, D. L. P. & Tas, S. W. Off-labelgebruik van biologicals voor zeldzame immunologische aandoeningen. *Ned. Tijdschr. Geneeskd.* **157**, 1–5 (2013).
29. NVR. *Verantwoord gebruik van biologicals*. *nvr.nl* 1–116 (2011).
30. Kalyoncu, U., Dougados, M., Daurès, J.-P. & Gossec, L. Reporting of patient-reported outcomes in recent trials in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Ann. Rheum. Dis.* **68**, 183–90 (2009).
31. Kalyoncu, U., Dougados, M., Daurès, J.-P. & Gossec, L. Reporting of patient-reported outcomes in recent trials in

- rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Ann. Rheum. Dis.* **68**, 183–90 (2009).
32. Tugwell, P. *et al.* Clinical improvement as reflected in measures of function and health-related quality of life following treatment with leflunomide compared with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: sensitivity and relative efficiency to detect a treatment e. *Arthritis Rheum.* **43**, 506–514
 33. Strand, V. & Kelman, A. Outcome measures in osteoarthritis: randomized controlled trials. *Curr Rheumatol Rep* **6**, 20–30
 34. Strand, V. *et al.* Use of ‘spydergrams’ to present and interpret SF-36 health-related quality of life data across rheumatic diseases. *Ann. Rheum. Dis.* **68**, 1800–4 (2009).
 35. Thumboo, J. & Strand, V. Health-related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus: an update. *Ann. Acad. Med. Singapore* **36**, 115–22 (2007).
 36. Strand, V. *et al.* Comparison of health-related quality of life in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and psoriasis and effects of etanercept treatment. *Ann. Rheum. Dis.* **71**, 1143–50 (2012).
 37. Khanna, D. *et al.* Disability Index in a systemic sclerosis clinical trial . Responsiveness of the SF-36 and the Health Assessment Questionnaire Disability Index in a Systemic Sclerosis Clinical Trial. *J. Rheumatol.* **32**, 832–40 (2005).
 38. Choy, E. H. *et al.* Content and criterion validity of the preliminary core dataset for clinical trials in fibromyalgia syndrome. *J. Rheumatol.* **36**, 2330–4 (2009).
 39. Becker, M. a *et al.* Quality of life and disability in patients with treatment-failure gout. *J. Rheumatol.* **36**, 1041–8 (2009).
 40. Singh, J. a & Strand, V. Gout is associated with more comorbidities, poorer health-related quality of life and higher healthcare utilisation in US veterans. *Ann. Rheum. Dis.* **67**, 1310–6 (2008).
 41. Sundy, J. S. *et al.* Efficacy and Tolerability of Pegloticase for the Treatment of Chronic Gout in Patients Refractory to Conventional Treatment. *JAMA* **306**, 711–720
 42. Khanna, D. *et al.* The disutility of chronic gout. *Qual. Life Res.* **17**, 815–22 (2008).
 43. Carr, A. Adult Measures of Quality of Life: The Arthritis Impact Measurement Scales (AIMS/AIMS2), Disease Repercussion Profile (DRP), EuroQoL, Nottingham Health Profile (NHP), Patient Generated Index (PGI), Quality of Well-Being Scale (QWB), RAQoL, Short Form-36 (. *Arthritis Rheum.* **49**, S113–S133 (2003).
 44. Räsänen, P. *et al.* Use of quality-adjusted life years for the estimation of effectiveness of health care: A systematic literature review. *Int. J. Technol. Assess. Health Care* **22**, 235–41 (2006).
 45. Reilly, M., Zbrozek, A. & Dukes, E. The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. *Pharmacoeconomics* **4**, 353–65
 46. Reilly Associates Health Outcomes Research.
 47. Tang, K., Beaton, D. E., Boonen, A., Gignac, M. a M. & Bombardier, C. Measures of work disability and productivity: Rheumatoid Arthritis Specific Work Productivity Survey (WPS-RA), Workplace Activity Limitations Scale (WALS), Work Instability Scale for Rheumatoid Arthritis (RA-WIS), Work Limitations Questionnaire (WLQ), and. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. **63 Suppl 1**, S337–49 (2011).
 48. Gagne, J. J., Thompson, L. & Kesselheim, A. S. Innovative research methods for studying treatments for rare diseases : methodological review. *Br. Med. J.* **349**, 1–10 (2014).
 49. Graaff, M. van der. *CVZ oordeel - POVOOPEN-#2013081773-v4-Ned Ver Reumatologie HOVON rituximab Mabthera off-label indicaties beoordeling definitief aanbiedingsbrief Ned Ver Reuma.* (2013).
 50. Furst, D. E. *et al.* Documentation of off-label use of biologics in Rheumatoid Arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* **72 Suppl 2**, ii35–51 (2013).