

# Off-labelgebruik van biologicals voor zeldzame immunologische aandoeningen

Anne Musters, Amira Assaf, Dominique L.P. Baeten en Sander W. Tas

**Patiënten met ernstige, therapie-refractaire immuungemedieerde ontstekingsziekten (IMID's) worden in toenemende mate behandeld met biologicals. Omdat officiële richtlijnen voor deze zeldzame aandoeningen ontbreken, wordt deze medicatie vaak off-label voorgeschreven. Behandelaars lopen bij het off-label voorschrijven echter tegen een aantal problemen en risico's aan. De toegankelijkheid tot biologicals voor off-labelindicaties is momenteel niet goed geregeld, waardoor patiënten soms niet optimaal behandeld worden. Bovendien wordt innovatie van patiëntenzorg hierdoor geblokkeerd. In dit artikel lichten wij het onlangs opgezette RUBRIC-register toe (RUBRIC staat voor Rational Use of Biologics in Refractory Immune-mediated inflammatory diseases Consortium). Dit is een nationaal register waarin de effectiviteit en veiligheid van de off-labelbehandeling met biologicals wordt vastgelegd, in combinatie met de ontwikkeling van behandelprotocollen en richtlijnen. Wij zijn van mening dat de met dit register verzamelde resultaten uiteindelijk zullen leiden tot een meer evidencebased gebruik van biologicals bij patiënten met zeldzame IMID's, waardoor de toegankelijkheid tot deze middelen mogelijk ook zal verbeteren. Uiteindelijk zal zowel de individuele patiënt als de groep in zijn geheel hiervan profiteren.**

**P**atiënten met zeldzame, ernstige immunologische aandoeningen worden na het falen van de standaardtherapie in toenemende mate behandeld met nieuwe, gerichte behandelingen zoals tumornecrosefactor(TNF)-blokkers of andere biologicals.<sup>1</sup> De ernst van de aandoeningen, de heterogene patiëntengroep en de lage prevalentie maken het vrijwel onmogelijk om goede gerandomiseerde klinische studies te doen op basis waarvan een nieuwe indicatie voor een middel kan worden vastgesteld. Biologicals worden in dat geval meestal off-label voorgeschreven.

Het ontbreekt op dit moment echter aan officiële richtlijnen en behandelprotocollen voor de inzet van biologicals bij deze zeldzame ziekten. Ook is de toegankelijkheid tot biologicals niet goed geregeld als die off-label worden voorgeschreven. Het tijdig instellen van de optimale behandeling wordt hierdoor onnodig belemmerd en de patiënt dreigt hier de dupe van te worden.

In dit artikel bespreken wij de achtergronden van en een aantal belangrijke voorwaarden voor het verantwoord off-label voorschrijven van biologicals en de rol die het pas opgezette RUBRIC-register hierin kan spelen. In tabel 1 staat een verklarende woordenlijst met de begrippen die in dit artikel aan de orde komen.<sup>2-5</sup>

## EVIDENCEBASED GENEESKUNDE

Voor klassieke immuungemedieerde inflammatoire aandoeningen ('immune-mediated inflammatory diseases', IMID's), zoals colitis ulcerosa, reumatoïde artritis en de ziekte van Bechterew, is het door de relatief hoge prevalentie mogelijk om wetenschappelijk bewijs voor een bepaalde behandeling te verzamelen met RCT's. Voor zeldzame IMID's is het door de kleine aantallen patiënten en de heterogeniteit van de ziektebeelden echter nagenoeg onmogelijk om goed opgezette RCT's uit te voeren. Zeldzame IMID's zijn bijvoorbeeld de ziekte van Castleman, recidiverende polychondritis, hyper-IgD-syndroom, dermato- en polymyositis, en verschillende vasculitiden; deze zeldzame aandoeningen gaan vaak gepaard met orgaan- of levensbedreigende complicaties. Bovendien roept het gebruik van placebogroepen ethische vragen op bij deze ernstig zieke patiënten.

Dat neemt niet weg dat er op basis van de pathofysiologie van deze ziekten, patiëntbeschrijvingen, of open-label of geblindeerde cohortstudies sterke aanwijzingen kunnen

*Academisch Medisch Centrum-Universiteit van Amsterdam, afd.*

*Klinische Immunologie en Reumatologie, Amsterdam.*

*Drs. A. Musters, arts-onderzoeker; A. Assaf, student geneeskunde;*

*prof.dr. D.L.P. Baeten, reumatoloog; dr. S.W. Tas,*

*internist-reumatoloog.*

*Contactpersoon: drs. A. Musters (a.musters@amc.uva.nl).*

**TABEL 1** Verklarende woordenlijst

woord	betekenis
biologicals	een geneesmiddel dat gemaakt wordt door of afgeleid is van levende organismen op basis van biotechnologische technieken; <sup>3</sup> meestal betreft het antilichamen of oplosbare-receptorconstructen
ernstige ziekte	een orgaan- en/of levensbedreigende ziekte
'Health assessment questionnaire' (HAQ)	een vragenlijst die frequent wordt gebruikt om fysiek functioneren te meten in RCT's en longitudinale observationele studies in de reumatologie
IMID	'immune-mediated inflammatory disease'; een ziektebeeld waarbij orgaanschade, die uiteindelijk resulteert in morbiditeit, primair veroorzaakt wordt door een immuun-gemedieerde ontstekingsrespons, zoals een auto-immunreactie of een primaire afwijking van het aangeboren immuunsysteem <sup>2</sup>
'Medical outcomes study short form-36' (SF-36)	een gevalideerde methode om de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven of het multidimensionele functioneren te meten; de SF-36 wordt veelvuldig gebruikt in RCT's en longitudinale observationele studies voor een verscheidenheid aan medische aandoeningen
off-label	de behandeling is niet geregistreerd voor de desbetreffende aandoening, leeftijdsgroep, dosering óf toedieningsvorm <sup>3</sup>
therapie-refractair (bij IMID's)	(a) falen van de standaardbehandeling voor de betreffende aandoening; (b) contra-indicatie voor een medicament uit de standaardbehandeling; (c) onacceptabele hoge dosis glucocorticoiden gedurende meer dan 3 maanden <sup>5</sup>
visueel-analogue schaal (VAS)	hiermee kunnen subjectieve parameters als ziekteactiviteit, pijn en moeheid worden gemeten
'Work productivity and activity impairment questionnaire-general health' (WPAI-GH)	een instrument om beperkingen in zowel betaald als onbetaald werk te meten; de WPAI-GH meet absentie, presentie en de beperkingen in onbetaalde activiteiten door een gezondheidsprobleem gedurende de laatste 7 dagen
zeldzame ziekte	niet meer dan 5 op de 10.000 personen (= 1:2000) hebben deze aandoening <sup>4</sup>

zijn dat een behandeling met een specifieke biological effectief is.<sup>2,6-8</sup> Dit is uiteraard van groot belang voor de individuele ernstig zieke patiënt die dringend behandeling nodig heeft.

### OFF-LABEL VOORSCHRIJVEN VAN MEDICATIE

Een geneesmiddel en zijn toepassing vormen een dynamische combinatie: artsen en onderzoekers kunnen in de loop van de tijd nieuwe toepassingsmogelijkheden ontdekken. Dit komt onder andere door een grote behoefte aan nieuwe behandelmogelijkheden voor patiënten met slecht of niet behandelbare aandoeningen. Bij deze patiënten wordt de medicatie dan off-label voorgeschreven. Het off-labelgebruik van een geneesmiddel kan gedefinieerd worden als het voorschrijven van een geneesmiddel buiten de termen van de officiële, geregistreerde productinformatie. Het gaat hierbij dus om een veilig en uitgebreid getest geneesmiddel. Toch kan de afweging van de voordelen en risico's per indicatie verschillen en deze kan dus niet automatisch worden geëxtrapoleerd naar een off-labelindicatie. Naast het naleven van de diverse wet- en regelgeving die van toepassing is op het off-label voorschrijven is het daarom ook belangrijk om de effectiviteit en veiligheid goed te documenteren.<sup>3,9</sup>

De belangrijkste drijfveer om off-label voor te schrijven aan patiënten met zeldzame en ernstige IMID's is het falen van de standaardtherapie (therapie-refractaire ziekte). Het is dan ook niet verwonderlijk dat krachtige therapieën, waarvan de effectiviteit en veiligheid is aangetoond voor andere inflammatoire aandoeningen, op rationele wijze worden ingezet bij patiënten met zeldzame IMID's met orgaan- of levensbedreigende complicaties. Het off-label inzetten van medicijnen maakt innovatie mogelijk in de klinische praktijk en geeft vroeg toegang tot mogelijk waardevolle behandelingen op basis van nieuw bewijs.

Een valkuil van deze aanpak is dat de stimulans om al dan niet gerandomiseerd onderzoek op te zetten mogelijk vermindert. Daarnaast zouden er bij de fabrikant al gegevens kunnen bestaan over het gebruik van een medicijn voor een specifieke indicatie op basis waarvan besloten is om het product voor de betreffende indicatie niet op de markt te brengen vanwege bijwerkingen of onvoldoende effectiviteit. Dit is echter zeer onwaarschijnlijk bij patiënten met zeldzame IMID's. Bovendien is het off-label voorschrijven van biologicals soms de enige beschikbare behandeling en is het voor deze zeldzame aandoeningen meestal ook de enige manier om er achter te komen of een geneesmiddel werkzaam is. Het is daar-

bij uiteraard wel belangrijk dat de behandelend arts zich bewust is van het feit dat een middel wordt voorgeschreven voor een niet-geregistreerde indicatie en dit maakt goede monitoring van de behandeling essentieel.

#### FINANCIERING

Met ingang van 1 januari 2012 is de vergoeding voor biologicals in Nederland aangescherpt. Hierdoor zijn veel biologicals overgegaan van de farmaceutische naar de geneeskundige zorg. Dit houdt in dat deze middelen alleen worden vergoed voor een aantal vooraf bepaalde geregistreerde indicaties en in principe niet voor off-labelgebruik. Het is onder bepaalde voorwaarden toch mogelijk om zeldzame, niet-geregistreerde indicaties voor vergoeding in aanmerking te laten komen.

Voorschrijvers kunnen bijvoorbeeld een dossier indienen bij het College voor Zorgverzekeringen (CVZ) voor terugbetaling zonder registratie. Hier heeft de patiënt alleen recht op als (a) er sprake is van een ziekte die in Nederland bij minder dan 1 op de 150.000 inwoners voorkomt; (b) de werkzaamheid van het geneesmiddel bij die indicatie wetenschappelijk is onderbouwd; én (c) er voor die aandoening geen behandeling mogelijk is met een ander geregistreerd geneesmiddel voor dezelfde indicatie. Voorbeelden van deze 'rationele indicaties' zijn infliximab en adalimumab bij uveïtis en rituximab bij therapie-refractaire systemische lupus erythematoses. Hierbij stelt CVZ steeds vaker monitoring van de behandeling in een register als voorwaarde voor vergoeding.<sup>10,11</sup> In academische centra kunnen off-labelbehandelingen, als deze als experimenteel beschouwd worden, in principe ook betaald worden uit de 'academische component'; dit is een bijdrage die de academische ziekenhuizen van het Rijk krijgen voor bijzondere kosten. Dit lijkt een goede bron, maar hierop wordt zo vaak een beroep gedaan dat het in de praktijk lastig is gebleken om hieruit daadwerkelijk vergoeding voor de behandeling te krijgen. Uiteraard kan de arts ook aan de zorgverzekeraar of in het uiterste geval aan de producent van het geneesmiddel om vergoeding vragen. Als dit niet lukt, zal de behandeling uit het ziekenhuisbudget betaald moeten worden.<sup>12</sup>

#### HET RUBRIC-REGISTER

Het toenemende off-labelgebruik van innovatieve geneesmiddelen heeft uiteraard substantiële gevolgen voor de farmacie-uitgaven en een zo doelmatig mogelijke toepassing van deze groep geneesmiddelen is dan ook wenselijk. Het is daarom noodzakelijk om te weten hoeveel patiënten met zeldzame IMID's op dit moment off-label worden behandeld met biologicals, om welke aandoeningen het in Nederland precies gaat, en of de behandeling effectief en veilig is. Daartoe hebben wij onlangs een nationale database voor het off-labelgebruik

van biologicals opgericht, het RUBRIC-register (RUBRIC staat voor Rational Use of Biologics in Refractory Immune-mediated inflammatory diseases Consortium). Het principe van het gebruik van kwaliteitsregisters in de zorg is niet nieuw en wordt al langere tijd toegepast.<sup>13,14</sup> Zoals gezegd zijn er verschillende argumenten om een register op te zetten voor de monitoring van de off-labelbehandeling met biologicals bij patiënten met zeldzame IMID's. Hierdoor zal systematisch informatie worden verkregen over de effectiviteit en veiligheid van de ingestelde behandeling bij laag prevalentie IMID's, wat tot nu toe in Nederland nog niet gebeurde. Een belangrijk bijkomend voordeel hiervan is dat publicatiebias ontbreekt. De doelstellingen van het online-RUBRIC-register staan beschreven in tabel 2 ([www.RUBRICregister.nl](http://www.RUBRICregister.nl)).

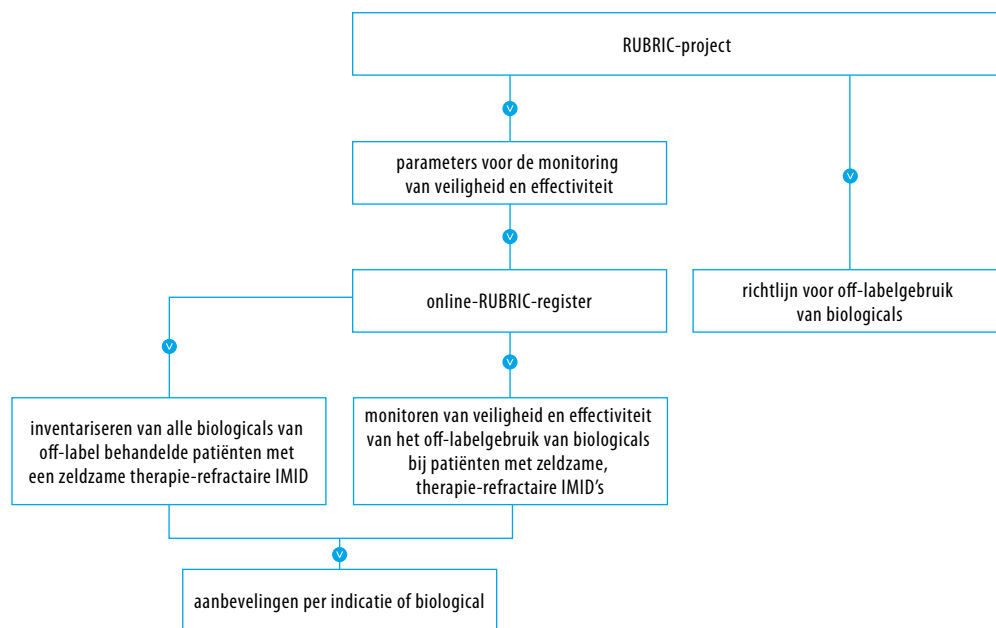
Het RUBRIC-register richt zich alleen op off-labelgebruik voor een niet-geregistreerde indicatie. Idealiter vindt inclusie van patiënten plaats voordat gestart wordt met off-labelbehandeling, maar aangezien wij een compleet beeld willen krijgen van het totale aantal IMID-patiënten dat in Nederland off-label behandeld wordt met biologicals, zullen patiënten die al off-labelmedicatie krijgen ook geïnccludeerd worden.

Het register is opgezet met inachtneming van de richtlijn van The European League Against Rheumatism (EULAR) over het opzetten van biologicalsregisters.<sup>15</sup> Voordat het register werd opgezet is een algemeen instrument ontwikkeld waarmee de werkzaamheid en veiligheid van biologicals voor patiënten met zeldzame IMID's gedocu-

**TABEL 2** Doelstellingen van het RUBRIC-register

#### doelstelling

informatie verzamelen met betrekking tot het aantal patiënten met zeldzame, therapie-refractaire IMID's dat in Nederland off-label behandeld wordt met biologicals  
 informatie verzamelen over de verschillende aandoeningen waarvoor biologicals off-label worden ingezet  
 de veiligheid en effectiviteit van het off-labelgebruik van biologicals bij zeldzame, therapie-refractaire IMID's vastleggen  
 richtlijnen opstellen voor zeldzame, therapie-refractaire IMID's en het (rationeel) gebruik van biologicals bij deze aandoeningen  
 waar mogelijk kosten-effectiviteitanalyses verrichten op basis van in het register verzamelde gegevens  
 verbeteren van de toegankelijkheid tot biologicals voor patiënten met zeldzame, therapie-refractaire IMID's  
 RUBRIC = Rational Use of Biologics in Refractory Immune-mediated inflammatory diseases Consortium; IMID = 'immune-mediated inflammatory disease'.



**FIGUUR** Overzicht van het Rational Use of Biologics in Refractory Immune-mediated inflammatory diseases Consortium (RUBRIC)-project. IMID = 'immune-mediated inflammatory disease'.

menteerd kan worden met universele objectieve en subjectieve uitkomstparameters (figuur).

Zowel behandelend artsen als patiënten zullen systematisch gegevens invullen. Zij krijgen hiervoor een unieke inlogcode en een persoonlijk RUBRIC-account. De arts noteert tijdens het polikliniekbezoek biologische uitkomstparameters om eventuele bijwerkingen te documenteren, zoals de gemeten ontstekingswaarden BSE en CRP, de nierfunctie en leverenzymwaarden. Uiteraard worden andere bijwerkingen en eventuele ernstige onbedoelde zorggerelateerde schade ('serious adverse events') ook vastgelegd. Waar mogelijk zullen ook ziekteactiviteitscores of de glucocorticoïddosering worden genoteerd.

Maar gezien de zeldzaamheid en de heterogeniteit van de ziektebeelden waarvoor specifieke uitkomstmaten vaak ontbreken, is ervoor gekozen om ook algemenere parameters vast te leggen. De patiënt zal daarom voorafgaand aan het poliklinische consult vragenlijsten over de ziekteactiviteit (VAS en SF-36), het functioneren (HAQ) en de relatie van de ziekte met arbeid (WPAI-GH) invullen (zie tabel 1 voor een uitleg van de afkortingen). Tijdens het consult worden de antwoorden met de patiënt besproken en kan de behandeling op basis hiervan eventueel worden aangepast. Door patiënten prospectief te volgen wordt informatie verzameld over de effectiviteit en veiligheid van de ingestelde off-labeltherapie.<sup>15,16</sup>

Om inclusie zo succesvol mogelijk te maken is in alle academische centra en de grote perifere ziekenhuizen een contactpersoon aanwezig voor het RUBRIC-register. Om artsen en patiënten te ondersteunen bij het systematisch invullen van de gegevens worden automatische herinneringsmails verstuurd. Daarnaast zullen een onderzoeksarts en researchverpleegkundige regelmatig contact opnemen met de deelnemende centra om te garanderen dat alle gegevens systematisch en correct worden vastgelegd.

Afhankelijk van het aantal patiënten per diagnose-biologischcombinatie zullen uiteindelijk ook kosten-effectiviteitsanalyses gedaan worden op basis van de gegevens van de WPAI-GH in de tijd. De verzamelde data worden gemonitord door een stuurgroep. De gegevens uit het register kunnen worden opgevraagd met specifieke 'queries' en zijn in principe beschikbaar voor alle deelnemende artsen.

Het register zal in eerste instantie worden opgestart binnen het specialisme reumatologie, maar zal gezien de grote interesse vanuit andere vakgebieden waarschijnlijk snel worden uitgebreid naar andere specialismen, zoals longziekten, dermatologie en hematologie.

Om te zorgen dat het register zal bijdragen aan de uiteindelijke doelstellingen is het project ook onder de aandacht gebracht van patiëntenvertegenwoordigers, het ministerie van VWS en zorgverzekeraars. Daarnaast

wordt op dit moment een multidisciplinaire richtlijn ontwikkeld voor het verantwoord off-label inzetten van biologicals bij patiënten met zeldzame, therapie-refractaire IMID's.

## CONCLUSIE

Biologicals zijn een verrijking van het therapeutisch arsenaal van de arts die patiënten met therapie-refractaire IMID's behandelt. Het off-label voorschrijven van biologicals vormt soms de enige beschikbare behandeling voor patiënten met zeldzame, ernstige en therapie-refractaire IMID's en maakt innovatie mogelijk in de klinische praktijk, vooral wanneer geregistreerde behandelingen falen. In de praktijk staat het off-label voorschrijven van biologicals bij zeldzame aandoeningen echter onder druk, omdat het dure medicijnen betreft. Daarom is een zo doelmatig mogelijke toepassing van deze groep geneesmiddelen vereist.

Hiervoor is het noodzakelijk om in kaart te brengen hoeveel patiënten met zeldzame IMID's op dit moment off-label worden behandeld met biologicals, om welke indicaties het precies gaat en of de behandeling effectief en

veilig is. Hiertoe is onlangs het onlineregister 'Rational use of biologics in refractory immune-mediated inflammatory diseases consortium' (RUBRIC) opgezet. Wij verwachten dat op basis van de informatie die in het RUBRIC-register wordt vastgelegd uiteindelijk weloverwogen beslissingen kunnen worden genomen over de optimale behandeling voor de individuele patiënt. In combinatie met een specifieke richtlijn zal dit leiden tot een meer evidencebased inzet van biologicals bij patiënten met zeldzame IMID's, waardoor de toegankelijkheid tot deze middelen in de toekomst mogelijk ook zal verbeteren.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: het RUBRIC-register wordt financieel ondersteund door onvoorwaardelijke onderzoeksubsidies van AbbVie, Pfizer, Roche en MSD.

Aanvaard op 23 oktober 2013

Citeer als: Ned Tijdschr Geneesk. 2013;157:A6419

 **KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/PERSPECTIEF**

## LITERATUUR

- 1 Furst DE, Fleischman R, Kalden J, et al. Documentation of off-label use of biologics in Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(Suppl 2):ii35-51.
- 2 Baeten D, Van Hagen PM. Use of TNF blockers and other targeted therapies in rare refractory immune-mediated inflammatory diseases: evidence-based or rational? *Ann Rheum Dis.* 2010;69:2067-73.
- 3 Kuijpers MR. Off-label gebruik van innovatieve geneesmiddelen : perspectief van de zorgverzekering. Diemen: CVZ; 2010.
- 4 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. *Official Journal of the European Communities.* 2000;1-5.
- 5 Conceptstandpunt NVR. Rituximab bij refractaire systeemziekten: aanvraag medisch aanvaarde indicaties. [www.nvr.nl/richtlijnen/conceptstandpunten](http://www.nvr.nl/richtlijnen/conceptstandpunten).
- 6 Benson K, Hartz A. A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. *N Engl J Med.* 2000;342:1878-86.
- 7 Concato J, Shah N, Horwitz RI. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med.* 2000;342:1887-92.
- 8 Feinstein AR, Horwitz RI. Problems in the 'evidence' of 'evidence-based medicine'. *Am J Med.* 1997;103:529-35.
- 9 Informatie voor artsen. KienLegal. Stichting Eerlijke Geneesmiddelen Voorziening. <https://www.monitorgeneesmiddelen.nl/chr/informatie-voor-artsen>, geraadpleegd op 19 november 2013..
- 10 Vergoeding niet geregistreerde indicaties, niet-geregistreerde geneesmiddelen en apotheekbereidingen. In: De Boer JE, Boomkamp MD, Broekhuijsen F, red. *Farmacotherapeutisch Kompas*. Diemen: CVZ; 2012. p. 1-27.
- 11 Wetenschappelijke Adviesraad CVZ. Beoordelingsrapport over rituximab (MabThera \*) toegepast bij niet geregistreerde indicaties. Diemen: CVZ; 2013. p. 1-26.
- 12 Beoordeling geneesmiddelen voor niet-geregistreerde indicaties, niet-geregistreerde geneesmiddelen en apotheekbereidingen. Diemen: CVZ; 2007. p. 1-4.
- 13 Kuonen JW, Mohr R, Larsson S, van Leeuwen W. Rapport Zorg voor waarde. Amsterdam; The Boston Consulting Group; 2011. p. 1-55.
- 14 Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Muñoz S, Soto M-J. A systematic review of the off-label use of biological therapies in systemic autoimmune diseases. *Medicine.* 2008;87:345-64.
- 15 Dixon WG, Carmona L, Finckh A, et al. EULAR points to consider when establishing, analysing and reporting safety data of biologics registers in rheumatology. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1596-1602.
- 16 Bollyky TJ, Cockburn IM, Berndt E. Bridging the gap: improving clinical development and the regulatory pathways for health products for neglected diseases. *Clin Trials.* 2010;7:719-34.