

Off-label medicatie wanneer wel en wanneer niet? Hoe zijn de vergoedingen?



Het initiatief voor dit symposium is 32 jaar geleden gestart in samenwerking met de in 2001 overleden, internist-oncoloog in het LUMC dr. Jan Keizer. Vanaf 2002 is de naam van dit symposium ter nagedachtenis aan hem veranderd in het Jan Keizer symposium.

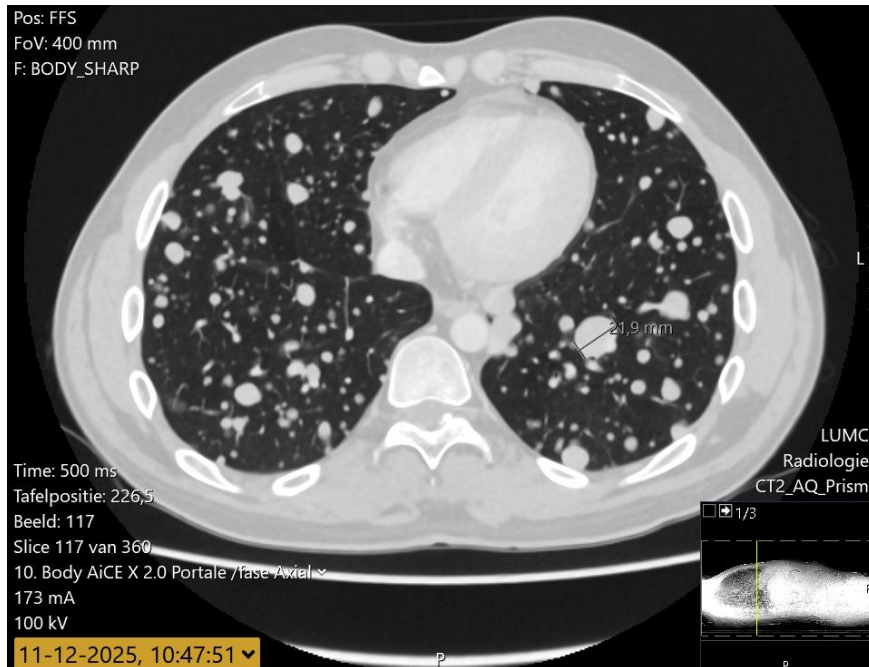


Hans Gelderblom
Hfd afd Medische Oncologie LUMC

Disclosures

- Vergoeding vanuit farma voor klinische studies op de afdeling med onc
- Lid commissie pakket ZiNL
- Vz commissie dure geneesmiddelen LUMC

Off label met toestemming verzekeraar



Bewijs voor immunotherapie bij ASPS

- ASPS hoge kans op (late metastering)
- Betreft vaak AYAs
- TKIs kunnen zieketestabilisatie geven
- Checkpointremmers in single arm studies en retrospectieve studies 50% kans op response
- Combi TKIs en checkpointremmers nog beter
- TKI pazopanib beschikbaar in NL, maar checkpointremmers niet
- In Europa (en NL) geen registratie, ook nog niet in richtlijnen

Wat voor soorten off-label zijn er in de oncologie?

1. Zeldzame ziekte waarvoor on-label niet commercieel interessant is voor firma (vb cyclofosfamide, vincristine, ifosfamide)
2. Middel uit patent voor niet zeldzame ziekte, dus commercieel niet interessant (bv TAC, FOLFIRINOX, FLOT)
3. Middel wordt in meer of mindere mate buiten de bestudeerde patientengroep uit de fase III studie in de praktijk ingezet

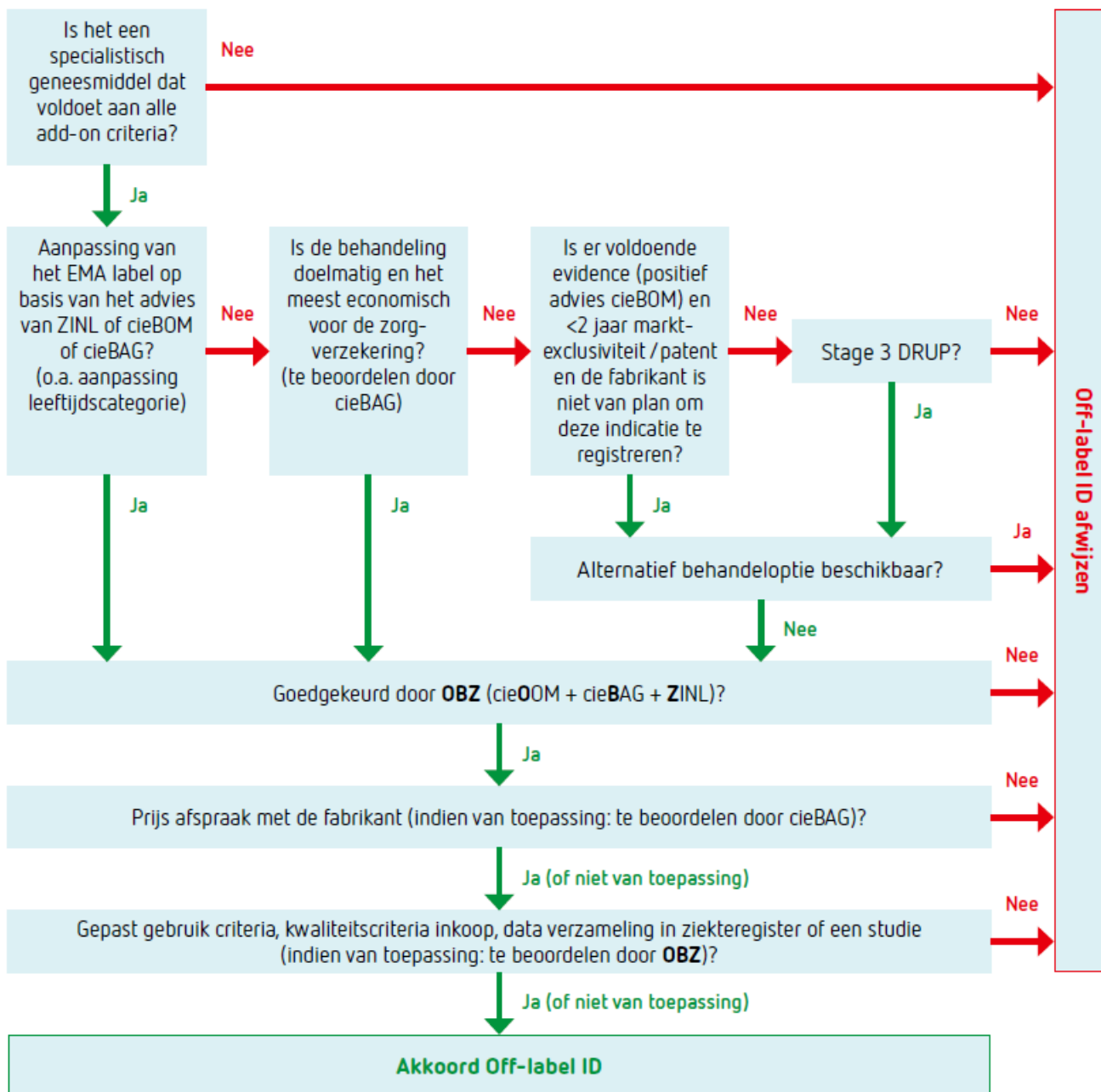


Off label = goed/fout?

- Artsen moeten de best mogelijke zorg aanbieden cf stand der wetenschap en praktijk
- Patienten moeten wel aantoonbaar op de hoogte gesteld worden dat iets off-label wordt aangeboden
- Het ziekenhuis moet die zorg kunnen in kopen bij de verzekeraar of heeft daar bestedingsruimte voor (commissie dure geneesmiddelen ZH)
- Voor de oncologie landelijk : cieOOM en cieBAG



IS EEN OFF-LABEL INDICATIE VERZEKERDE ZORG IN NEDERLAND?



Figuur 1. Beslisboom voor het creëren van off-label add-on indicatiecode (ID) voor solide oncologiemiddelen met patent^a of zonder patent in de afwezigheid van generiek of biosimilar

^a Ook markt-exclusiviteit of tweede-medische-indicatieoctrooi

Voor middelen die nog patent hebben

- De fabrikant een nieuwe indicatie laten registreren.
- In de tussenperiode kan het middel eventueel door de fabrikant beschikbaar gesteld worden via een patient access programma's of NPPs.
- De NVMO heeft de intentie om deze programma's zoveel mogelijk te harmoniseren via het DRUG Access platform (DAP)
- Bij geregistreerde indicaties komt het regelmatig voor dat het EMA-label ingeperkt is tot een bepaalde subgroep. Op basis van de beoordeling van het Zorginstituut, cieBOM en/of cieOOM is het ook mogelijk dat een aangepaste indicatietekst als off-label add-on gecreëerd wordt die voor een subgroep met onvervulde medische noodzaak (bijvoorbeeld bij kinderen).



The Lancet Oncology
Volume 23, Issue 2, February 2022, Pages 198-201

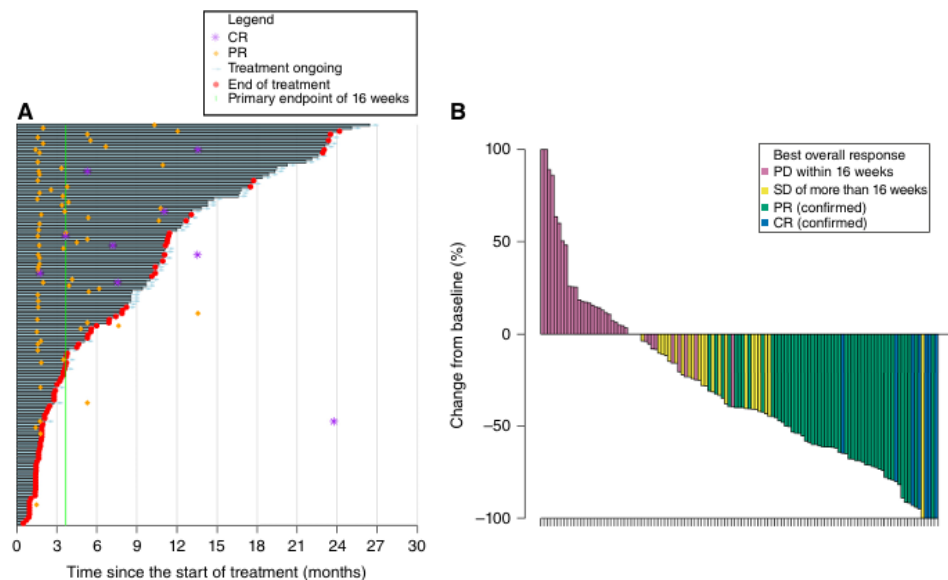


Comment

Harmonising patient-access programmes: the Dutch DRUG Access Protocol platform

Laurien J Zeverijn ^{a c}, Sahar Barjesteh van Waalwijk van Doorn-Khosrovani ^d, Anke A M G Pisters van Roy ^d, Lonneke Timmers ^e, T H Ly Tran ^e, Jolanda E de Boer ^e, Gijsbrecht F de Wit ^{a c}, Birgit S Geurts ^{a c}, Hans Gelderblom ^f, Henk M W Verheul ^h, Nicole Blijlevens ⁱ, A N Machteld Wymenga ^j, Ferry A L M Eskens ^k, Egbert F Smit ^{b g}, Haiko J Bloemendal ^h, Emile E Voest ^{a c} ✉

Third stage DRUP als mogelijkheid vergoeding



Zeveerijn, Clin Cancer Res 24

Figure 1. Swimmer and waterfall plot. **A**, Swimmer plot of the time on treatment (in months) for individual patients ($N = 130$). An asterisk represents the moment of complete response, and a diamond marks the moment of partial response. A red dot indicates the end of treatment, and an arrow indicates that the patient was still on treatment at the time of analysis. The green line indicates the primary endpoint: 16 weeks on treatment. **B**, Waterfall plot depicting the best overall response of all patients. Colors denote the best overall response, as defined in the legend.

🏠 Zorginstituut Nederland > Publicaties

Standpunt nivolumab (Opdivo®) voor de behandeling van bepaalde patiënten met dMMR- of MSI-tumoren

In dit standpunt oordeelt Zorginstituut Nederland dat nivolumab (Opdivo®) vanaf 1 juli 2022 vergoed kan worden uit het basispakket van de zorgverzekering. Nivolumab kan worden toegepast bij de behandeling van tumoren met *deficient mismatch repair* (dMMR) of microsatelliet instabiliteit (MSI). Het gaat om een *off-label* toepassing van het geneesmiddel.

[Download: Standpunt nivolumab \(Opdivo®\) bij dMMR- of MSI-tumoren](#)

Advies | 23-06-2022 | PDF-document | 6.65 MB | 59 pagina's

Hoe vaak komt off-label voor?

- Saiyed et al. Off-label drug use in oncology: a systematic review of literature. J Clin Pharm Ther. 2017 Jun;42(3):251-258
- Vaak bij zeldzame ziekten
- Of bij patienten waar geen standaard behandeling (meer) voor is
- 13%-71% van de patients krijgt op zijn minst 1 lijn off-label chemotherapie
- Bij gemetastaseerd 33-65%
- Hoe dat precies zit bv in NL is onbekend

Mapping the scale of off-label use in oncology

Results

- ~30% of reimbursed oncological indications in the Netherlands are off-label (n=327)
- 76 unique drugs
- Largely chemotherapy (66% of total)
 - especially for solid tumour indications (48%)
- Targeted therapy: combined 111 indications (34%)
 - 'Newer' targeted therapies: 89 indications (27%)
 - Most common drug types: TKI (9%), MAB (5%)
- Common in treatment of children
 - 26% of indications paediatric

	Solid tumours	Haemato-oncology	Both	Total
Oncological off-label indications	212	110	5	327
Indications divided based on type of drug				
Chemotherapy	158	53	5	216
<i>monotherapy</i>	136	52	3	191
<i>combination</i>	22	1	2	25
Tyrosine kinase inhibitor	8	23	0	31
Endocrine therapy	22	0	0	22
Monoclonal antibody	5	12	0	17
Immunosuppressant	4	7	0	11
Immunotherapy	3	1	0	4
Antibody-drug conjugate	0	4	0	4
Other targeted therapy ¹	12	10	0	22
Number of unique drugs	48	24	4	76
Type of treatment				
Monotherapy	179	100	3	282
Combination ²	33	10	2	45
Indications divided based on age				
Adult	175	62	1	238
Paediatric	37	44	4	85
Both	0	4	0	4
Positive reimbursement decision based on				
Established use ³	100	41	3	144
Guideline	47	50	2	99
Literature	49	15	0	64
Consultation with medical society	15	5	0	20

1. 'Other targeted therapy' category consists of e.g. proteasome inhibitors

2. Combination of different types of chemotherapy or different drug types (e.g. TKI + chemotherapy)

3. Information used for reimbursement decision unknown

Mapping the scale of off-label use in oncology

BARCELONA
2024

Conclusion and discussion

- Off-label use of drugs in oncology is frequent (30%)
- Mostly (66%) 'classic' ChT but 34% in targeted therapy
- There is a necessity of evaluating AND reimbursing off-label oncology drugs
- Crucial for indications/drugs that are not commercially viable to pursue regulatory approval due to small patient numbers / patent expiration
- Reimbursement of off-label drugs will lead to equitable access and additional treatment options for patients
- Future research: mapping European situation, compare access to relevant off-label drugs

Participating countries

Methods

- Questionnaire through the Pharmaceutical Pricing and Reimbursement Information (PPRI) Network
 - Prescription requirements
 - Reimbursement requirements
 - Pathways for off-label reimbursement
- Response from 19 European countries



PPRI
Pharmaceutical Pricing and
Reimbursement Information

Atse Huisman

Content of this presentation is copyright and responsibility of the author. Permission is required for re-use.

Created with Datawrapper



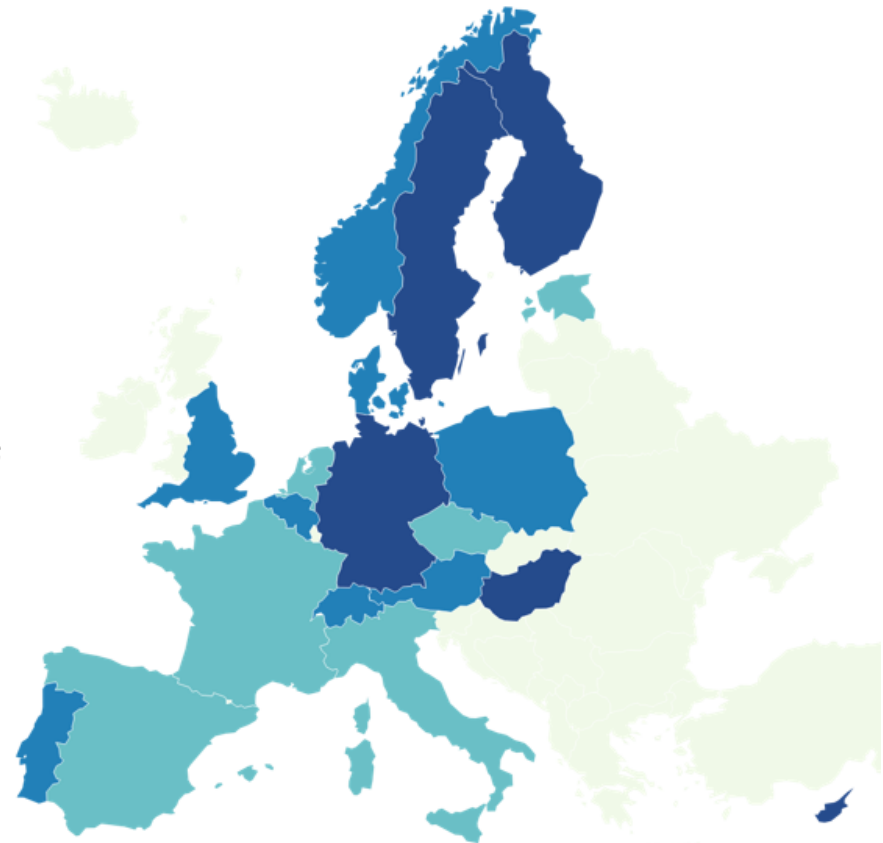
Results:

Legal prescription requirements

- All countries allow off-label prescription
- 53% of countries (10/19): informed consent required (8) or advised (2)
- 21% of countries (4/19): off-label use only if no on-label alternative exists

Prescription requirements

■ Informed consent & no alternative ■ Informed consent ■ NA



Atse Huisman

Content of this presentation is copyright and responsibility of the author. Permission is required for re-use.

Created with Datawrapper



Is off label noodzakelijk?

- Off-label use is very common
 - Guidelines recommend off-label use: ESMO frequently include off-label regimens (e.g., metastatic breast cancer, lymphomas).^{1,2}
 - High prevalence in oncology: Netherlands: 36% of reimbursed oncology/hemato-oncology indications are off-label (331/900).³
 - Also common outside oncology: Antidepressants⁴/general practice⁵: 29.3%/18,5%
- Main concerns
 - Often limited evidence on effectiveness, safety, dosing.^{6,7}
 - Majority of off-label use not supported by robust evidence. -> NCCN oncology: only 23% supported by RCTs (many phase II).^{8,9}
- Why is off-label off-label?
 - Commercially unattractive
 - Evidence could be lacking

1. Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2021;32(12):1475–95.
2. Eyre TA, Cwynarski K, d'Amore F, de Leval L, Dreyling M, Eichenauer DA, et al. Lymphomas: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2025.
3. Timmer HJL, Huisman AH, Fagereng L, Gelderblom H, van Waalwijk van Doorn-Khosrovani SB. 1542MO Mapping the scale of off-label use in oncology: An important step in harmonising access. *Annals of Oncology*. 2024;35:5940–51.
4. Stafford RS. Regulating off-label drug use—rethinking the role of the FDA. *N Engl J Med*. 2008;358(14):1427–9.
5. Boos J. Off label use—label off use? *Ann Oncol*. 2003;14(1):1–5.
6. de Vries EGE, Cherny NI, Voest EE. When is off-label off-road? *Ann Oncol*. 2019;30(10):1536–8.
7. Stafford RS. Regulating off-label drug use—rethinking the role of the FDA. *N Engl J Med*. 2008;358(14):1427–9.
8. Wagner J, Marquart J, Ruby J, Lammers A, Mailankody S, Kaestner V, et al. Frequency and level of evidence used in recommendations by the National Comprehensive Cancer Network guidelines beyond approvals of the US Food and Drug Administration: retrospective observational study. *Bmj*. 2018;360:k668.

Atse Huisman

Content of this presentation is copyright and responsibility of the author. Permission is required for re-use.



Take home

- Patienten hebben recht op behandeling vlg stand der wetenschap en praktijk (SWP): en dat kan off-label zijn
- Richtlijnen zijn behulpzaam in bepalen SWP
- cieOOM en cieBAG kunnen voor middelen uit patent off label beoordelen en beschikbaar maken
- Named patient programmes/DAP bieden soms uitkomst
- Voor middelen die nog duur zijn is het lastiger, toestemming individuele verzekeraar is noodzakelijk.
- Bespreek in vakgroep/expertisecentrum
- De patient moet geïnformeerd zijn dat het off label is