



Rijksinstituut voor Volksgezondheid  
en Milieu  
*Ministerie van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport*

## **Off-label gebruik van medische hulpmiddelen**

*Een verkenning*

RIVM rapport 360118001/2012

J.W.G.A. Pot | C.G.J.C.A. de Vries



Rijksinstituut voor Volksgezondheid  
en Milieu  
*Ministerie van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport*

## **Off-label gebruik van medische hulpmiddelen**

Een verkenning

RIVM Rapport 360118001/2012

## Colofon

© RIVM 2012

Delen uit deze publicatie mogen worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: 'Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), de titel van de publicatie en het jaar van uitgave'.

J.W.G.A. Pot  
C.G.J.C.A. de Vries

Contact:  
J.W.G.A. Pot  
Centrum voor Geneesmiddelen en Medische Technologie  
[jacqueline.pot@rivm.nl](mailto:jacqueline.pot@rivm.nl)

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van Inspectie van de Gezondheidszorg, in het kader van V/360118 'Toezichtondersteuning Medische Technologie'

## Rapport in het kort

### **Off-label gebruik van medische hulpmiddelen**

#### Een verkenning

Het komt in Nederland voor dat medische technologie in ziekenhuizen bewust of onbewust voor andere doeleinden wordt gebruikt dan waarvoor deze op de markt is gebracht. In welke mate dat gebeurt is niet bekend. Dit zogeheten off label-gebruik is in principe af te raden omdat het risico's met zich meebrengt. Het kan echter uitkomst bieden in crisissituaties als er geen alternatieve middelen voorhanden zijn en een patiënt bijvoorbeeld in levensgevaar verkeert. Off label-gebruik kan bovendien tot innovatie leiden op het gebied van medische hulpmiddelen.

Dit blijkt uit verkennend onderzoek van het RIVM. In Nederland is er nog geen officieel standpunt over ingenomen. Het onderzoek is uitgevoerd in opdracht van de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ). Hiervoor zijn 12 personen geïnterviewd die nauw zijn betrokken bij inkoop, gebruik en beheer van medische hulpmiddelen in ziekenhuizen. Zorgverleners, zoals medisch specialisten en verplegend personeel, zijn in deze verkenning nog niet aan het woord geweest. Nader onderzoek naar hun mening over off label-gebruik is aanbevolen.

Om off-label gebruik te beperken is structurele aandacht nodig voor het juiste gebruik van medische hulpmiddelen in opleidingen voor en bijscholingen van zorgverleners. Hetzelfde geldt voor goede informatie over de beschikbare medische hulpmiddelen in ziekenhuizen. Dat kan bijvoorbeeld worden gerealiseerd via een toegankelijk assortimentsoverzicht met productgegevens en gegevens over ervaringen met medische hulpmiddelen.

Daarnaast wordt aanbevolen om criteria op te stellen voor gerechtvaardigd off label-gebruik van medische technologie, in combinatie met handelingsprocedures. Met handelingsprocedures worden zaken bedoeld als risicobeoordeling met een multidisciplinair team voor off-label gebruik en publicatie van ervaringen daarna. Hiermee kunnen de risico's van off-label gebruik worden ingeperkt. Het is daarbij raadzaam om hierover met belanghebbende partijen - patiënten, zorgprofessionals, raden van bestuur van ziekenhuizen, fabrikanten en overheid - overeenstemming te bereiken.

#### Trefwoorden:

off-label gebruik, medische hulpmiddelen, risico's, innovatie

## Abstract

### **Off-label use of medical devices**

An explorative study

In Dutch hospital care, the use of medical devices for other purposes than the intended use as indicated by the manufacturer occurs consciously or unconsciously. The frequency of occurrence is unknown. This so-called off-label use entails risks and is generally not recommended. However, it can offer a solution in crisis situations when no alternative means are available and a patient's life is in danger for example. Furthermore, off-label use can lead to innovation in the field of medical devices.

This is concluded from an exploratory study performed by the RIVM. In the Netherlands, no official position has been taken on off-label use of medical devices. The study was commissioned by the Health Care Inspectorate (IGZ). Twelve people who are closely involved in procurement, use and management of medical devices in hospitals participated in an interview. Care providers, such as medical specialists and nurses, did not participate in this study. Further research into their views about off-label use is recommended.

To limit off-label use, structural attention regarding the proper use of medical devices is needed in training and retraining of care providers. This also applies for good information on the availability of medical devices in hospitals. This may be implemented through an accessible overview of available products, and information on the experiences with these products.

In addition, it is recommended to establish criteria for justified off-label use of medical devices, combined with handling procedures, e.g. a risk assessment procedure by a multidisciplinary team before off label use and publication of experiences afterwards. This may reduce the risks of off-label use. It is therefore advisable to get an agreement on the matter with the parties concerned, i.e. patients, healthcare professionals, boards of hospitals, manufacturers and government.

Keywords:

off-label use, medical devices, risks, innovation

## Voorwoord

Dit onderzoek is uitgevoerd in opdracht van de Inspectie voor de Gezondheidszorg. Het is een vervolg op het literatuuronderzoek uit 2009 naar off-label gebruik van medische hulpmiddelen en levert een eerste indruk van off-label gebruik van medische hulpmiddelen in de praktijk. Er zijn diverse personen uit het veld geïnterviewd. De auteurs van dit rapport willen hen hartelijk danken voor de nuttige bijdrage aan dit onderzoek.

## Inhoud

|          |                                                                      |           |
|----------|----------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1</b> | <b>Inleiding</b>                                                     | <b>8</b>  |
| 1.1      | Doel van het onderzoek                                               | 8         |
| <b>2</b> | <b>Methode</b>                                                       | <b>9</b>  |
| 2.1      | Fase I: Relevante kaders vaststellen                                 | 9         |
| 2.2      | Fase II: Interviewen opinieleiders                                   | 9         |
| <b>3</b> | <b>Resultaten</b>                                                    | <b>10</b> |
| 3.1      | Relevante kaders betreffende off-label gebruik medische hulpmiddelen | 10        |
| 3.2      | Maatregelen in Amerika aangaande off-label gebruik                   | 14        |
| 3.3      | Opinies ten aanzien van off-label medische hulpmiddelengebruik       | 17        |
| <b>4</b> | <b>Discussie</b>                                                     | <b>23</b> |
| <b>5</b> | <b>Conclusies en aanbevelingen</b>                                   | <b>27</b> |
|          | <b>Literatuur</b>                                                    | <b>28</b> |
|          | <b>Bijlage: Vragenlijst</b>                                          | <b>30</b> |

## Afkortingenlijst

|       |                                                      |
|-------|------------------------------------------------------|
| BIG:  | Wet op de beroepen in de individuele gezondheidszorg |
| CBG:  | College ter Beoordeling van Geneesmiddelen           |
| DES:  | Drug Eluting Stents                                  |
| EMA:  | European Medicines Agency                            |
| FDA:  | Food and Drug Administration                         |
| IDE:  | Investigational Device Exemption                     |
| IFU:  | Instructions for use                                 |
| IGZ:  | Inspectie voor de Gezondheidszorg                    |
| IRB:  | Institutional Review Board                           |
| MHRA: | Medicines and Healthcare products Regulatory Agency  |
| NHG:  | Nederlands Huisartsen Genootschap                    |
| PMA:  | Premarket Approval                                   |
| RIVM: | Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu        |
| VIM:  | Veilig Incident Melden                               |
| VWS:  | Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport     |

## 1 Inleiding

Off-label gebruik van medische hulpmiddelen is het bewust dan wel onbewust gebruik van een medisch hulpmiddel buiten het bedoeld gebruik zoals beschreven is door de fabrikant die het product op de markt heeft gebracht.

Ondanks dat off-label gebruik van medische hulpmiddelen soms nodig is en kan leiden tot innovaties (ontwikkeling van nieuwe producten) kan het ook leiden tot verhoogde risico's. Zo is er bij off-label gebruik doorgaans geen informatie over mogelijke risico's bij gebruik van het product buiten het bedoelde gebruik. Als een product buiten de specificaties wordt toegepast, is het niveau van patiëntveiligheid onzeker. Klinische evaluaties zijn nodig om gegevens te vergaren over veiligheid en effectiviteit ofwel werkzaamheid van bepaalde toepassingen van het product.

Van drug eluting stents (DES) is al langer bekend dat deze in zekere mate off-label worden toegepast. Hierover is onlangs een rapport van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) verschenen wat zichtbaar heeft gemaakt dat het off-label gebruik van DES veelvuldig voorkomt in de klinische praktijk [1].

Een literatuuronderzoek uitgevoerd in 2009 naar off-label gebruik van medische hulpmiddelen anders dan DES, toonde uiteenlopende categorieën medische hulpmiddelen in relatie tot off-label gebruik [2]. Een opvallende bevinding hierbij was dat voorbeelden van off-label gebruik van medische hulpmiddelen voornamelijk uit de Amerikaanse praktijk kwamen. Er zijn geen gegevens gevonden over de frequentie van off-label gebruik van deze medische hulpmiddelen in Nederland.

Om een beeld te krijgen van off-label gebruik van medische hulpmiddelen in de Nederlandse praktijk (exclusief DES) heeft Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) het RIVM opdracht gegeven een aantal personen (o.a. zorgverleners, universitaire groepen en de industrie) te bevragen over dit onderwerp.

### 1.1 Doel van het onderzoek

Het doel van het onderzoek was op basis van literatuuronderzoek en interviews een beeld te schetsen van off-label gebruik van medische hulpmiddelen. Het betreft kwalitatief onderzoek, waarbij antwoord is gezocht op de volgende vragen:

- Wat zijn de relevante (wettelijke) kaders in Europa?
- Welke maatregelen kent Amerika aangaande off-label gebruik?
- Wat is bekend over off-label gebruik van medische hulpmiddelen?
- Wanneer is het verantwoord en wanneer is het af te raden?

## 2 Methode

### 2.1 Fase I: Relevante kaders vaststellen

Relevante kaders zijn onderzocht door een aantal vragen voor te leggen aan juridische adviseurs bij het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) en de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) over verantwoordelijkheden (fabrikant of gebruiker) en rechtsregels. Daarnaast zijn de volgende wetten/richtlijnen en standaarden geraadpleegd:

- Richtlijn Medische hulpmiddelen 93/42/EG [3]
- EN ISO 14971 [4]
- Kwaliteitswet zorginstellingen [5]
- Wet op de Beroepen in de Individuele Gezondheidszorg (wet BIG) [6]
- Geneesmiddelenwet [7]

### 2.2 Fase II: Interviewen opinieleiders

Om te beginnen is er een semi-gestructureerde vragenlijst opgesteld die als richtsnoer diende voor de te voeren gesprekken (zie bijlage). Er is gewerkt via de sneeuwbal- of netwerkmethode. Aanvankelijk zijn leden van de in 2010 ingestelde expertgroep medische technologie benaderd voor het onderzoek [8]. Aan deze leden is gevraagd naar namen van anderen die vervolgens benaderd konden worden.

Om kwaliteit van de gegevens uit de interviews te waarborgen, zijn verslagen van de interviews ter verificatie aan de geïnterviewden voorgelegd. Op basis van de reactie van de geïnterviewde, is het verslag indien wenselijk aangepast. Informatie uit deze verslagen is verwerkt in deze rapportage (zie paragraaf 3.3) zonder te expliciteren welke persoon deze informatie heeft verschaft.

## 3 Resultaten

### 3.1 Relevante kaders betreffende off-label gebruik medische hulpmiddelen

#### Wetten en regels voor fabrikanten

Voordat een medisch product op de Europese markt wordt gebracht, heeft het de nodige processen doorlopen. Zo moeten fabrikanten van medische hulpmiddelen voldoen aan de essentiële eisen van de Richtlijn Medische Hulpmiddelen [3]. In Nederland is deze richtlijn geïmplementeerd als het Besluit Medische Hulpmiddelen [9] behorende tot de wetsfamilie Wet op de Medische Hulpmiddelen [10]. Er wordt daarin niet specifiek gerefereerd naar off-label gebruik van medische hulpmiddelen. Wel moet een fabrikant het beoogd gebruik van een medisch hulpmiddel nauwkeurig omschrijven en is hij verplicht tot deugdelijk risicomanagement. Hiervoor bestaat een geharmoniseerde norm, ISO 14791 [4], waarin staat beschreven dat fabrikanten ook maatregelen moeten treffen in geval van redelijkerwijs voorzienbaar misbruik van hun hulpmiddel. Als redelijk voorzienbaar is dat het product aangewend wordt voor andere doeleinden dan beoogd door de fabrikant, dan zou de fabrikant dit mee moeten nemen in zijn risicoanalyse. Verder is een fabrikant verplicht te beschikken over een systematische procedure (post market surveillance) waarmee op actieve wijze ervaringen met het product worden gemonitord en passende maatregelen worden genomen indien nodig. Hiermee zou off-label gebruik onder de aandacht van een fabrikant moeten komen. In geval van incidenten moet de fabrikant de competente autoriteit in zijn land hiervan op de hoogte stellen. Een fabrikant moet zorgen voor een goede gebruiksaanwijzing, eventueel instructie geven aan de gebruiker en eventueel zorgen voor betrouwbare verkoopkanalen. Als een bepaalde manier van het feitelijk gebruik van een hulpmiddel schadelijk is, kan in veel gevallen niet meer gedaan worden dan constateren dat de fabrikant te voorzien off-label gebruik zoveel mogelijk moet voorkomen. Daaraan zijn wel grenzen. Bijvoorbeeld als een fysiotherapeut zijn cliënt aanraadt opdruk oefeningen met zijn krukken te doen en er vervolgens schade optreedt door het afbreken van die krukken. De cliënt mag ervan uitgaan dat de fysiotherapeut deskundig is en weet wat je met krukken kunt doen. Dat mag de fabrikant ook, zodat de fysiotherapeut schadeplichtig zal zijn.

Een Europese belangenvereniging voor de radiologische, elektromedische en gezondheidszorg IT industrie (COCIR) en de Europese Federatie van Optische en Fijnmechanische Industrie (Eurom) hebben een richtlijn voor gebruikers opgesteld [11], waarin off-label gebruik expliciet wordt genoemd:

*'If a device is used outside the original intended purpose, as indicated by the manufacturer, the user must be aware that the device has not been validated for this off-label use by the original manufacturer. Again, the responsibility and liability of the*

*original manufacturer are limited and the user will be exposed to legal action, if an adverse event occurs.'*

#### Wetten en regels voor zorginstellingen en zorgverleners

Voor de klinische praktijk bestaat geen Europese regelgeving, er gelden nationale wetten en regels. In Engeland heeft de 'Medicines and Healthcare products Regulatory Agency' (MHRA) bijvoorbeeld in 2004 aanbevelingen op het web geplaatst voor gebruikers van medische hulpmiddelen [12]. Hierin wordt vermeld hoe zij moeten handelen als zij off-label gebruik als enige mogelijkheid zien. Deze melding is in 2010 gereviseerd (zie tekstbox 1 voor een vertaling van de aanbevelingen).

#### **Tekstbox 1 MHRA-aanbevelingen voor gebruikers van medische hulpmiddelen**

- Zorg ervoor dat u bekend bent met de instructies voor het gebruik met inbegrip van de beoogde doelen voor alle apparaten die u gebruikt.
- Gebruik medische hulpmiddelen alleen voor het beoogde doel, verander niets aan de functie of de structuur, tenzij dit expliciet is toegestaan volgens de gebruiksaanwijzing.
- Gebruik geen aangepaste medische hulpmiddelen of niet-medische producten voor klinische doeleinden, tenzij er geen geschikt CE-gemarkeerd alternatief bestaat.
- Als een zorginstelling of zorgverlener oordeelt dat er geen andere mogelijkheid is dan een medisch hulpmiddel off-label te gebruiken of een medisch hulpmiddel aan te passen of een niet CE-gemarkeerd hulpmiddel te gebruiken:
  - Voer dan een risicobeoordeling uit en documenteer deze.
  - Houd rekening met de ethische en juridische implicaties.
  - Neem voorzorgsmaatregelen om het risico te minimaliseren.
  - Herzie de risicobeoordeling op gewenste momenten.
  - Als een zorgverlener oordeelt dat er geen alternatief is voor off-label gebruik van een medisch hulpmiddel moet de patiënt hier volledig over worden geïnformeerd en een 'informed consent'-formulier tekenen, dat wordt opgenomen in het dossier van de patiënt.

Bron: Medical Device Alert. Medical devices in general and non-medical products. MDA/2010/001 [12]

In dit MHRA-document is tevens aangegeven dat off-label gebruik van medische hulpmiddelen kan leiden tot onacceptabele risico's voor patiënten. Daarbij zijn de volgende voorbeelden genoemd:

- een tongspatel (klasse I medisch hulpmiddel) gebruikt als beenspalk in de intensive care unit voor neonaten leidde tot twee doden en één amputatie als gevolg van een infectie;
- een bed met incompatibele zijhekken waardoor het risico ontstaat dat mensen bekneeld of onjuist gefixeerd raken.

In Nederland moeten zorginstellingen (ziekenhuizen, verpleeghuizen, privé-klinieken, etcetera) handelen in overeenstemming met de Kwaliteitswet zorginstellingen [5]. Deze kaderwet geeft zorginstellingen de gelegenheid een systeem in te richten dat bij hun situatie past. Zoals in artikel 3 van de Kwaliteitswet wordt beschreven: '*De zorgaanbieder organiseert de zorgverlening op zodanige wijze, voorziet de instelling*

*zowel kwalitatief als kwantitatief zodanig van personeel en materieel, en draagt zorg voor een zodanige verantwoordelijkheidstoedeling, dat een en ander leidt of redelijkerwijs moet leiden tot een verantwoorde zorg.'*

De zorgaanbieder is dus primair verantwoordelijk voor de kwaliteit van de zorg die zij verlenen. De Nederlandse Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) houdt toezicht op de naleving van deze wet. De overheid blijft verantwoordelijk voor de kwaliteit van de zorg in Nederland. Afzonderlijk werkzame professionals vallen niet onder de Kwaliteitswet zorginstellingen. De kwaliteit van hun werk wordt gewaarborgd door de Wet op de Beroepen in de Individuele Gezondheidszorg (Wet BIG) [6]. De wet BIG beoogt de kwaliteit van de beroepsuitoefening in de individuele gezondheidszorg te bevorderen en te bewaken en de patiënt te beschermen tegen ondeskundig en onzorgvuldig handelen door beroepsbeoefenaren. De wet spitst zich toe op de individuele gezondheidszorg, dat wil zeggen zorg die rechtstreeks is gericht op een persoon. Er staan bepalingen in over titelbescherming, registratie, voorbehouden handelingen en tuchtrecht. Wie een wettelijk geregeld beroep uitoefent, mag een publiekrechtelijk beschermde beroeps- of opleidingstitel voeren en moet voldoen aan een aantal wettelijke eisen. De belangrijkste eisen hebben betrekking op de opleiding. Er is een aantal voorbehouden handelingen benoemd. Deze mogen alleen worden verricht door daartoe bevoegde beroepsbeoefenaren, om te voorkomen dat door ondeskundig handelen onaanvaardbare gezondheidsrisico's voor de patiënt ontstaan. Bovendien is in de wet aan de vrijheid van medisch handelen een strafbepaling toegevoegd: het toebrengen van schade aan iemands gezondheid is strafbaar. Als het gaat om off-label gebruik van medische producten, dan vinden we alleen in de Geneesmiddelenwet [7]<sup>1</sup> een bepaling, waarin staat dat het off-label voorschrijven van een geneesmiddel alleen mag als dit is beschreven in de richtlijnen van de beroepsgroep. Wanneer richtlijnen nog in ontwikkeling zijn, is overleg tussen arts en apotheker noodzakelijk. Voor medische hulpmiddelen is er geen wettelijke bepaling als deze. Bij beantwoording van de vraag of een arts aansprakelijk kan zijn bij off-label gebruik van een medisch hulpmiddel is het van belang rekening te houden met het feit dat medische hulpmiddelen lang niet allemaal door een arts worden voorgeschreven. Bijvoorbeeld als een persoon in een zorgwinkel een rollator of steunkousen koopt en die op een verkeerde manier gebruikt zodat schade ontstaat, is de persoon zelf verantwoordelijk. Echter, als een arts of andere zorgverlener een patiënt off-label gebruik van bepaalde apparatuur voorschrijft met een schadelijk resultaat als gevolg, dan is de arts of zorgverlener wel aansprakelijk. De beoordeling van deze aansprakelijkheid kan een zaak worden voor de tuchtrechter als het om een

<sup>1</sup> **Geneesmiddelenwet 2007.** Art. 67: 'Het buiten de door het College geregistreerde indicaties voorschrijven van geneesmiddelen is alleen geoorloofd wanneer daarvoor binnen de beroepsgroep protocollen en standaarden ontwikkeld zijn. Als de protocollen of standaarden nog in ontwikkeling zijn, is overleg tussen de behandelende arts en de apotheker noodzakelijk.'

zorgverlener gaat die onder de Wet BIG valt. Het kan ook voor de gewone rechter komen als het om strafrechtelijke feiten gaat, of civielrechtelijk als het om een schadeclaim gaat.

#### Off-label voorschrijven van geneesmiddelen

De IGZ heeft in 2005 samen met het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) het standpunt ingenomen dat zij geen bezwaar heeft tegen off-label voorschrijven van medicijnen, op voorwaarde dat dit verantwoord gebeurt. Een belangrijke voorwaarde voor het verantwoord off-label voorschrijven is dat er voldoende wetenschappelijk bewijs is voor de werkzaamheid en veiligheid van het off-label gebruik [13].

Het Nederlands Huisartsen Genootschap NHG (2007) omschrijft het fenomeen als volgt: 'Off-label voorschrijven houdt in dat een geneesmiddel wordt gebruikt buiten de indicatie(s) waarvoor het middel is geregistreerd, of - anders gezegd - voor een indicatie die niet staat vermeld in de officiële productinformatie. Dit geldt ook voor voorschriften met een andere dosering en voor andere patiëntencategorieën dan genoemd in het registratiedossier (bijvoorbeeld zwangeren of kinderen)' [14].

Bij de registratie van een geneesmiddel maken nationale geneesmiddelenautoriteiten zoals het CBG en de 'European Medicines Agency' (EMA) in onderling overleg een zorgvuldige afweging tussen therapeutisch effect en bijwerkingen in een bepaalde patiëntenpopulatie bij de desbetreffende indicatie. Die afweging wordt gemaakt op grond van informatie die de farmaceutische industrie aanlevert. Voor indicaties waarvoor geen registratie is aangevraagd, vindt een dergelijke afweging dus niet plaats. Deze indicaties zijn daarom niet opgenomen in de productinformatie, ook al is daarover soms wel deugdelijk onderzoek beschikbaar. Een farmaceutisch bedrijf zal een aanvullende registratie doorgaans alleen aanvragen wanneer dat financieel aantrekkelijk lijkt. Off-label voorschrijven komt in de dagelijkse praktijk regelmatig voor, maar (huis)artsen zijn zich daarvan niet altijd bewust [15]. Vaak is off-label voorschrijven verantwoord, maar soms ook niet. De NHG geeft aan dat het off-label gebruik van een geneesmiddel verantwoord is indien dat voor de patiënt op dat moment de best denkbare behandeling is [14]. Daarvan is volgens de NHG sprake als het middel wordt voorgeschreven op basis van wetenschappelijk onderbouwde richtlijnen. Dan vloeit off-label voorschrijven voort uit de professionele verantwoordelijkheid en de wettelijke verplichting van de arts om de patiënt een optimale behandeling te geven. Als off-label voorschrijven in die gevallen niet zou zijn toegestaan, kan dat betekenen dat de arts de patiënt een beschikbare behandeling moet onthouden en bijzondere patiënten, zoals zwangeren, kinderen en bejaarden, soms helemaal niet medicamenteus kan behandelen. De NHG geeft ook aan wanneer off-label voorschrijven is af te raden, namelijk als een geneesmiddel wordt gebruikt buiten de goedgekeurde indicatie en zonder dat het middel als behandelingsoptie in

medische richtlijnen wordt genoemd. Off-label gebruik kan extra risico's met zich meebrengen, juist omdat voor de betreffende indicatie bij aanvraag van registratie geen zorgvuldige afweging van voor- en nadelen is gemaakt. Dit risico neemt toe als de arts zich niet bewust is van het feit dat een middel wordt voorgeschreven voor een niet-geregistreerde indicatie. Daarom is het goed om de bewustwording hiervan bij artsen te stimuleren.

Samengevat zegt de NHG dat off-label voorschrijven is toegestaan, mits dat op een verantwoorde wijze gebeurt. De NHG doet de volgende aanbevelingen [14]:

- Beperk off-label voorschrijven zoveel mogelijk als dit niet in richtlijnen is omschreven.
- Handel extra zorgvuldig als u kiest voor off-label voorschrijven zonder dat het middel in richtlijnen wordt geadviseerd, namelijk:
  - Informeer de patiënt over de voor- en nadelen.
  - Vraag 'informed consent'.
  - Zorg voor adequate registratie van off-label gebruik in het medisch dossier van de patiënt.
  - Zorg voor een nauwgezette follow-up met betrekking tot het beoogde effect en eventuele ongewenste bijwerkingen.
  - Overleg over het voorschrift met de apotheker.
  - Meld gesignaleerde bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (<http://www.lareb.nl>).
  - Maak (bijvoorbeeld in farmacotherapieoverleg<sup>2</sup> verband) afspraken over noodzakelijk off-label voorschrijven.

### 3.2 Maatregelen in Amerika aangaande off-label gebruik

Het begrip 'off-label' kent in Amerika een andere context dan in Europa. In deze paragraaf geven we daarom wat achtergrondinformatie over het regelsysteem voor markttoelating van medische hulpmiddelen zoals dat in Amerika van toepassing is. Het Amerikaanse systeem kent verschillende procedures voor markttoelating van medische hulpmiddelen, te weten de procedure voor 'Premarket Approval' (PMA) en de 510(k)-procedure. De PMA-procedure geldt voor producten in de categorie 'hoog risico.' De 'Food and Drug Administration' (FDA) handhaaft en houdt toezicht op grond van de 'Federal Food, Drug, and Cosmetic Act' (FD&C Act)[16]. De procedure is vergelijkbaar met de geldende procedures voor geneesmiddelen. Klinische data moeten aantonen dat medische hulpmiddelen 'veilig en effectief' zijn. De 510(k)-procedure geldt voor producten die vergelijkbaar zijn met producten die al op de markt zijn. De FDA heeft als taak een uitspraak te doen over de gelijkwaardigheid. Het kan zijn dat klinisch

<sup>2</sup> Farmacotherapieoverleg: overlegvorm van huisartsen en apothekers op lokaal niveau.

bewijs van gelijkwaardigheid moet worden geleverd, met als gevolg dat de 510(k)- en de PMA-procedures overlap kunnen vertonen. Voor markttoelating kunnen klinische data verzameld worden onder de zogenoemde 'Investigational Device Exemption' (IDE) [17]. Een 'Institutional Review Board' (IRB), bestaande uit medische en niet-medische personen, moet het onderzoek goedkeuren. Zij maakt een 'risk-benefit'-afweging aangaande het uitvoeren van de studie [18]. Er is altijd een 'informed consent' van de betrokkene of zijn/haar wettelijke vertegenwoordiger nodig. Zelfs als er sprake is van een noodgeval. In uitzonderlijke gevallen verklaren de toepasser van het hulpmiddel en een niet bij het onderzoek betrokken arts vooraf dat:

1. betrokkene zich bevindt in een levensbedreigende situatie en betreffend hulpmiddel noodzakelijk is;
2. toestemming niet kan worden verkregen vanwege het onvermogen te communiceren door betrokkene;
3. er onvoldoende tijd is om toestemming te verkrijgen van de wettelijke vertegenwoordiger;
4. er geen alternatieve algemeen erkende methoden beschikbaar zijn.

Indien nodig, wordt de situatie achteraf beoordeeld door een arts die niet betrokken was bij desbetreffende ingreep. Deze beoordeling wordt binnen 5 dagen aan de IRB voorgelegd. Volgens Klepinski (2009) gelden in Amerika strengere eisen met betrekking tot het beoogd gebruik dan in Europa. De FDA is volgens hem zeer streng op bewezen klinisch succes voor gebruik, wat smalle indicatiegebieden in de hand werkt. Daar staat tegenover dat off-label gebruik in Amerika niet per definitie illegaal of ongepast is [19]. Het is alleen niet geëvalueerd door de FDA. De FDA 'Modernization Act' stelt expliciet dat off-label gebruik van medische hulpmiddelen goedgekeurd voor andere indicaties is toegestaan onder de professionele verantwoordelijkheid van de arts [20]. De FDA heeft geen zeggenschap over de zorgverleners. Tegenstrijdige belangen spelen soms op. Dit is bijvoorbeeld het geval in situaties met aan de ene kant de FDA, die alleen goedkeuring wil geven in geval van bewezen klinisch succes voor gebruik en aan de andere kant artsen, die op de markt gebrachte medische hulpmiddelen anders willen toepassen dan geïndiceerd, omdat ze denken dat het een patiënt kan helpen. De fabrikant zit daar tussenin [19]. De FDA heeft dan wel geen zeggenschap over zorgverleners, maar heeft wel de bevoegdheid om verkoop, distributie en labelling te beperken en de promotie van niet-goedgekeurd gebruik te verbieden [20]. Dat gebeurt dan ook met enige regelmaat. Aan de andere kant biedt de FDA mogelijkheden om medische hulpmiddelen die nog in de klinische onderzoeksfase verkeren en nog niet op de markt zijn gebracht, breder in te zetten en niet alleen te gebruiken voor patiënten die deelnemen aan klinisch onderzoek (zie Tabel 1).

*Tabel 1: Mogelijkheden voor bredere toegang tot medische hulpmiddelen in de klinische onderzoeksfase volgens de FDA (vrij naar Thomadsen et al, 2010 [18]).*

| Mogelijkheid                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Criteria                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Gebruik in noodgevallen (Emergency use):</b><br>Situaties waarin het nodig is een experimenteel hulpmiddel te gebruiken op een wijze die niet overeenkomt met het goedgekeurde onderzoeksplan of door een arts die niet deelneemt aan de uitvoering van een klinische studie. Er is geen beoordeling door een bijeengeroepen IRB-panel vereist, maar het gebruik moeten worden gemeld aan de IRB. De IRB-voorzitter, co-voorzitter, of een vice-voorzitter zal bepalen of het gebruik voldoet aan de wettelijke eisen.                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>– levensbedreigende of ernstige aandoening</li> <li>– geen alternatief</li> <li>– geen tijd om goedkeuring van de IRB te krijgen</li> </ul>                               |
| <b>Gebruik uit mededogen (Compassionate use):</b><br>Geeft toegang voor patiënten die niet voldoen aan de inclusiecriteria voor het klinisch onderzoek, maar voor wie de behandelend arts van mening is dat het hulpmiddel voordelen kan opleveren in de behandeling en/of diagnose van hun aandoening. FDA- en IRB-goedkeuring is vereist. IRB zal een aanvraag pas beoordelen nadat deze is goedgekeurd door de FDA. Deze bepaling wordt meestal beoordeeld voor individuele patiënten, maar kan ook op een kleine groep van toepassing zijn. | <ul style="list-style-type: none"> <li>– ernstige aandoening</li> <li>– geen alternatief</li> </ul>                                                                                                              |
| <b>Gebruik als behandeling (Treatment use):</b><br>Een goedgekeurde IDE bepaalt het maximum aantal proefpersonen binnen een klinische studie. Als echter in de loop van de studie gegevens suggereren dat het hulpmiddel effectief is, dan mag de onderzoekspopulatie worden uitgebreid met extra patiënten met een levensbedreigende of ernstige ziekte. FDA- en IRB-goedkeuring is vereist. IRB zal een aanvraag pas beoordelen nadat deze is goedgekeurd door de FDA.                                                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>– levensbedreigende of ernstige aandoening</li> <li>– geen alternatief</li> <li>– gecontroleerd klinisch onderzoek</li> <li>– sponsor werkt aan markttoelating</li> </ul> |
| <b>Vervolggebruik (Continued use):</b><br>FDA kan inschrijving van proefpersonen toestaan na afronding van de gecontroleerde klinische studie onder een IDE terwijl de aanvraag voor markttoelating wordt voorbereid door de sponsor of beoordeeld door de FDA. FDA- en IRB-goedkeuring is vereist. IRB zal een aanvraag pas beoordelen nadat deze is goedgekeurd door de FDA.                                                                                                                                                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>– publieke zorgbehoefte of aanwijzingen dat hulpmiddel effectief zal zijn en er geen wezenlijke veiligheidsproblemen zijn</li> </ul>                                      |

De FDA erkent ook de waarde van het hebben van nieuwe toepassingen van producten en adviseert fabrikanten daarom hiervoor eveneens de papieren op orde te brengen. De FDA heeft aanbevelingen gedaan ten aanzien van de verspreiding van gegevens over niet-goedgekeurde toepassingen van medische producten, omdat de volksgezondheid baat heeft bij waarheidsgetrouwe en niet misleidende medisch wetenschappelijke publicaties over nieuwe toepassingen [21].

### 3.3 Opinions ten aanzien van off-label gebruik van medische hulpmiddelen

Deze paragraaf geeft een beschrijving van resultaten verkregen uit het raadplegen van diverse personen.

#### Geraadpleegde personen

Op basis van de kennis uit fase I uit het onderzoek, waarin rechtsregels (zoals geldend in het tuchtrecht, strafrecht en civiel recht) en de relevante wettelijke kaders ten aanzien van verantwoordelijkheden (van fabrikant of gebruiker) zijn onderzocht, is een semi-gestructureerde vragenlijst opgesteld welke is opgenomen als bijlage in dit rapport.

In fase II is gesproken met een zestal personen. Later is per mail nog input geleverd door zes andere personen. Uiteindelijk zijn de volgende functies vertegenwoordigd: assortimentscoördinator, stafadviseur medische hulpmiddelen, OK-medewerker, stafmedewerker artikelenbeheer, hoofd instrumenteel bedrijf, klinisch fysicus, instrumentatietechnicus en fabrikant van medische hulpmiddelen.

Met uitzondering van de fabrikanten, zijn deze personen werkzaam binnen de volgende zorgorganisaties: Isala klinieken, Universitair Medisch Centrum Groningen, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Amsterdams Medisch Centrum, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Vereniging van Ziekenhuis Instrumentatietechnici, ZorgGroep Twente, Erasmus Medisch Centrum en het Wilhelmina Kinderziekenhuis.

#### Het vóórkomen van off-label gebruik medische hulpmiddelen

Een aantal personen gaf te kennen dat off-label gebruik van medische hulpmiddelen niet of nauwelijks voorkomt. Uit de meeste reacties kwam echter naar voren dat off-label gebruik van medische hulpmiddelen in de praktijk wel degelijk voorkomt. Volgens enkelen is dat het geval in ongebruikelijke omstandigheden, bijvoorbeeld bij onderzoek of bij problemen die acuut opgelost moeten worden met de middelen die voorhanden zijn. Enkele andere personen gaven aan dat het waarschijnlijk slechts in incidentele gevallen gebeurt en volgens anderen gebeurt het vaak.

De geïnterviewden verwachten dat zowel artsen/specialisten als verpleegkundigen medische hulpmiddelen off-label gebruiken. Zowel in academische als algemene ziekenhuizen.

Productgroepen waarvan verschillende geïnterviewden verwachten dat deze regelmatig off-label worden gebruikt zijn: naalden, drains, handschoenen, pleisters, spuiten en toedieningssystemen. Onderstaand concrete voorbeelden die genoemd zijn:

- een linnen pleister gebruikt voor het fixeren van een maagsonde, terwijl daar speciale fixatiepleisters voor bestaan;
- een steriele handschoen of blaascatheter gebruikt als wondrain;

- een steriele handschoen gebruikt als luchtsluis (trocar voor het verrichten van 'Single Incision Laparoscopic Surgery');
- een stent op een andere plek geplaatst dan beschreven door de fabrikant;
- een chirurgisch tangetje gebruikt om laparoscopisch instrumentarium mee vast te zetten aan een OK-doek.

#### Waarom medische hulpmiddelen off-label worden gebruikt

Alle geboden antwoordmogelijkheden (zie bijlage) zijn door één of meer personen gekozen. Eén persoon koos de optie 'Het indicatiegebied van het product is te beperkt omschreven door de fabrikant' en gaf daarbij geen toelichting. Door een paar anderen werd enkel commentaar bij deze antwoordmogelijkheid gegeven, waarin ze aangaven dat een leverancier een product voor een specifieke toepassing op de markt brengt en dat de gebruiker het product bij voorkeur niet voor andere toepassingen moet gebruiken.

De optie 'Het product is de gouden standaard voor de patiënt, ondanks een contra-indicatie' werd ook maar door één persoon genoemd. Hierbij werd als voorbeeld het gebruik van de linnen pleister voor het fixeren van een maagsonde gegeven.

Betreffende persoon merkte op dat het risico dat een maagsonde uit de maag valt groter is dan de beschadiging van de huid door de linnen pleister.

De meeste geïnterviewden gaven aan dat off-label gebruik voorkomt als er geen alternatief voor handen is (de toepasser 'staat met de rug tegen de muur'). Een voorbeeld dat is genoemd, is het gebruik van een blaascatheter of een stukje van een handschoen als wondrain, waar een normale wondrain niet blijft zitten. Een ander voorbeeld dat is genoemd, is dat er voor neonaten/kinderen niet altijd de juiste medische hulpmiddelen beschikbaar zijn. In die gevallen worden dan medische hulpmiddelen gebruikt die eigenlijk bedoeld zijn voor volwassenen.

Volgens één persoon kunnen de voordelen van andere toepassingen dan die door fabrikant als 'beoogd gebruik' zijn aangegeven, soms groter zijn dan de risico's, wat kan leiden tot off-label gebruik. Verder is gezegd dat gebruikers van medische technologie vaak niet weten dat zij het product off-label gebruiken. Meerdere personen gaven aan dat het voorkomt dat een gebruiksaanwijzing van een medisch hulpmiddel niet is opgeslagen bij het product zelf, maar bij een technische afdeling van het ziekenhuis. Hierdoor kan het gebeuren dat de gebruiker de details van de productinformatie niet kent en het hulpmiddel op een andere manier toepast dan volgens het beoogde gebruik.

Enkele personen lieten weten dat zorgverleners soms niet weten dat er een nieuw product met het juiste 'intended use' op de markt is geïntroduceerd. In dat geval meent degene die een medisch hulpmiddel off-label gebruikt dat het de meest optimale behandeling biedt voor een patiënt.

Volgens enkele geraadpleegde personen komt het ook voor dat medische hulpmiddelen off-label worden gebruikt omdat deze producten goedkoper zijn dan het product bedoeld voor de behandeling of omdat ze niet of nauwelijks voorhanden zijn. Er zijn twee voorbeelden genoemd:

1. Bij vrouwen met de aandoening vaginatie wordt een soort ballon gebruikt om de vagina op te rekken. Deze ballonkatheter kost ongeveer 100 euro. Een goedkoper alternatief is de ballon van een urinekatheter. Ook al is de ballon van een urinekatheter niet bedoeld voor deze behandeling, het product levert hetzelfde effect en is vele malen goedkoper.
2. Injectienaalden die worden verbogen om te verdoven op een moeilijk bereikbare plek. Kromme injectienaalden zijn niet of nauwelijks voorhanden, daarom wordt er voor gekozen de naalden te verbuigen. Dit heeft als risico dat de naald niet meer steriel is, en/of dat deze kan afbreken, wat dan weer kan leiden tot een prikincident.

Enkele personen gaven aan dat kostenoverwegingen geen rol zouden mogen spelen bij off-label gebruik.

#### De voor- en nadelen van off-label gebruik

De geraadpleegde personen bevestigden allen de stelling dat off-label gebruik voordelen biedt. Iemand merkte op dat het niet zou voorkomen als er geen voordelen waren. Als voordelen werden genoemd: dat er zorg op maat kan worden geboden, dat er soms niets anders is, dat het mogelijkheden biedt in bijzondere situaties en patiënten geholpen moeten worden. Off-label gebruik is volgens meerdere personen nodig in crisissituaties waarbij een patiënt in levensgevaar verkeert en er geen alternatief voorhanden is. Enkele geven aan dat het goedkoper kan zijn (zie voorbeelden hierboven). Verder kan het volgens enkele personen bedoeld of onbedoeld leiden tot innovatie.

Alle geraadpleegde personen bevestigen dat er nadelen zijn verbonden aan off-label gebruik. Genoemd is dat risico's niet onderzocht zijn, onbedoeld hoog zijn en dat dit nadelige effecten kan hebben op de patiëntveiligheid. Eén persoon gaf ook aan te twifelen en merkte op dat voor- en/of nadelen van gebruik van medische hulpmiddelen staan of vallen met de voorbereiding en bekendheid van de professional met alle relevante aspecten van het product.

#### Wanneer is off-label gebruik te verantwoorden of juist af te raden?

Alle geïnterviewden vonden off-label gebruik van medische hulpmiddelen in principe af te raden. Onder bepaalde omstandigheden zou off-label gebruik te verantwoorden zijn. De antwoordmogelijkheid 'Als er geen alternatief voorhanden is en de toepasser staat met de rug tegen de muur' achtten alle geraadpleegde personen een goede verantwoording voor off-label gebruik. Eén persoon vulde aan dat er dan toch een

grondige inschatting moet worden gemaakt van de risico's en dat deze acceptabel moeten worden geacht wanneer ze worden afgewogen tegen de voordelen.

Ook de optie 'Als het product volgens de toepasser- al dan niet op grond van wetenschappelijke literatuur - de meest optimale behandeling biedt voor de patiënt' werd enkele malen aangevinkt om aan te geven dat off-label gebruik dan verantwoord is. Er werd door één persoon de kanttekening geplaatst dat de toepasser een arts moet zijn.

Enkele personen protesteerden tegen de optie 'Als het product de gouden standaard is voor de patiënt, ondanks een contra-indicatie' Er moet volgens hen een zorgvuldige risico-analyse zijn gedaan (met meerdere deskundigen).

De situatie dat het juiste product niet beschikbaar is op de plaats van handelen (bijvoorbeeld in spoedeisende situaties), zou niet mogen voorkomen volgens enkele personen. Een ziekenhuis moet er namelijk voor zorgen dat goede en veilige producten op de juiste plek voorhanden zijn.

#### Omgaan met off-label gebruik

De geraadpleegde personen gaven in aanvullende tips aan hoe om te gaan met off-label gebruik. Zo zou de inkoopafdeling een faciliterende rol kunnen spelen door als poortwachter te fungeren bij de keuze van producten. Daarnaast zou een landelijke databank met beschikbare medische hulpmiddelen, analoog aan de databank van geneesmiddelen ([www.CBG-med.nl](http://www.CBG-med.nl)) kunnen worden ontwikkeld.

Verschillende personen geven aan dat het is belangrijk is dat de gebruiker de details van de productinformatie kent. Niet alleen scholing in het gebruik, maar ook kennis over de materialen is volgens hen belangrijk.

#### Aanbevelingen voor de verschillende partijen

De geraadpleegde personen is gevraagd of zij aanbevelingen hadden die voor verschillende partijen van belang kunnen zijn ten aanzien van off-label gebruik van medische hulpmiddelen.

Eén van de fabrikanten gaf als reactie dat elke vorm van off-label gebruik geschiedt op eigen initiatief en risico van de gebruiker.

*Zorgverleners* (medisch specialisten en verpleegkundigen) zouden producten niet off-label moeten gebruiken, tenzij er geen alternatief is en het handelen te verantwoorden is na een zorgvuldige risk-benefitanalyse, welke in teamverband is uitgevoerd. De geraadpleegde personen benadrukten dat zorgverleners er voor moeten zorgen dat zij voldoende kennis hebben over producten die zij gebruiken, zich bewust moeten zijn van eventueel off-label gebruik en als een product off-label wordt gebruikt, moeten zij dat goed documenteren. Bijvoorbeeld in het medische dossier van een patiënt. De patiënt moet door de zorgverlener worden geïnformeerd over het off-label gebruik en

daarvoor een 'informed consent'-formulier tekenen. Ten slotte werden zorgverleners geadviseerd fabrikanten te informeren als producten off-label worden toegepast.

De *Raden van bestuur van ziekenhuizen* moeten er volgens de geraadpleegde personen voor zorgen dat de gebruikers voldoende kennis en ervaring hebben met betrekking tot medische hulpmiddelen. Verder achtten zij het wenselijk dat raden van bestuur de boodschap uitdragen dat off-label gebruik in principe verboden is, maar dat er wel een procedure ingericht zou moeten worden voor situaties waarin off-label gebruik gewenst is. Men vond het belangrijk dat raden van bestuur inventariseren in hoeverre medische producten off-label worden gebruikt. Hier zou in inter-collegiale audits expliciet aandacht op moeten worden gericht en VIM-meldingen (VIM staat voor: Veilig Incident Melden) moeten worden gecontroleerd op oneigenlijk gebruik. De juiste producten moeten worden besteld en voorhanden zijn op de afdelingen.

De geïnterviewden achtten het wenselijk dat het *Ministerie van VWS* een standpunt formuleert waarin zij het off-label gebruik van medische hulpmiddelen verbiedt, tenzij het gerechtvaardigd is na grondige risicoinventarisatie. Iemand maakte een vergelijking met de verkeersveiligheid: 'Gij zult niet buiten de witte lijnen rijden, tenzij er een kind oversteekt.' Verder zou VWS de verbetering van scholing van gebruikers kunnen stimuleren.

*Inspectie van de Gezondheidszorg* zou in haar toezicht expliciet kunnen kijken naar off-label gebruik van medische hulpmiddelen en beroepsgroepen toetsen op hun kennis van het beoogd gebruik van de hulpmiddelen die zij toepassen.

Bij navraag naar aanbevelingen voor *patiënten(organisaties)* zei een geïnterviewde te verwachten dat bewust off-label gebruik slechts in individuele gevallen plaatsvindt. Iemand anders zei dat in gevallen van off-label gebruik, waarbij het bijvoorbeeld wordt gezien als het enige middel dat zou kunnen helpen, goede voorlichting onontbeerlijk is. Patiënten hebben volgens één van de geraadpleegde personen meestal een te beperkte productkennis om de risico's ten gevolge van off-label gebruik goed te kunnen schatten. Iemand merkte ook op dat als een arts besluit tot off-label gebruik, hij/zij de betreffende patiënt moet informeren (informed consent). Deze persoon vroeg zich wel af of dit ook altijd gebeurt. Er werd de suggestie gedaan dat patiëntenorganisaties ook een standpunt zouden kunnen innemen over off-label gebruik.

*Fabrikanten* kregen van enkele personen het advies dat het indicatiegebied en toepassingsgebied helder moet worden beschreven, zodat er geen onduidelijkheid kan bestaan over de toepassing. Daarbij werd de tip gegeven er voor te zorgen dat deze aanwijzingen altijd bij het hulpmiddel aanwezig zijn bij het moment van gebruik. Een andere aanbeveling was dat fabrikanten zouden moeten investeren in nicheproducten (bijvoorbeeld in producten voor neonaten/kinderen). Verder gaf iemand het advies een actieve houding aan te nemen via post market surveillance activiteiten. Volgens deze persoon kunnen fabrikanten door vragen te stellen aan gebruikers over off-label gebruik informatie oppikken die relevant zou kunnen zijn bij innovatie.

De aanbevelingen van de geraadpleegde personen zijn samengevat in Tabel 2.

*Tabel 2: Aanbevelingen van geraadpleegde personen voor verschillende partijen ten aanzien van off-label gebruik van medische hulpmiddelen.*

| Partij                                   | Aanbeveling                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Medisch specialisten en verpleegkundigen | <ul style="list-style-type: none"> <li>○ afzien van off-label gebruik, tenzij er geen alternatief is en het handelen te verantwoorden is na een zorgvuldige risk-benefit analyse, welke in teamverband is uitgevoerd;</li> <li>○ zorgdragen voor voldoende productkennis;</li> <li>○ bewustzijn ontwikkelen ten aanzien van off-label gebruik;</li> <li>○ off-label gebruik van een medisch hulpmiddel goed documenteren;</li> <li>○ fabrikanten informeren over off-label gebruik.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Raden van bestuur van ziekenhuizen       | <ul style="list-style-type: none"> <li>○ zorgen voor voldoende kennis en ervaring bij gebruikers van medische hulpmiddelen;</li> <li>○ inventariseren off-label gebruik medische producten en vragen om hier in intercollegiale audits expliciet aandacht op richten;</li> <li>○ off-label gebruik in principe verbieden, maar wel procedures inrichten voor situaties waarin off-label gebruik gewenst is. Alleen na een grondige risico-inventarisatie met een acceptabel restrisico is off-label gebruik van hulpmiddelen te billijken. Daarbij bedenken dat het ziekenhuis daarbij verantwoordelijk wordt voor alle fouten die kunnen optreden met het hulpmiddel en dat de fabrikant daarvoor niet verantwoordelijk voor kan worden gesteld;</li> <li>○ zorgen voor bestelling en beschikbaarheid van de juiste producten;</li> <li>○ VIM meldingen controleren op oneigenlijk gebruik.</li> </ul> |
| Ministerie van VWS                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>○ een standpunt formuleren: off-label gebruik van medische hulpmiddelen verbieden, tenzij het gerechtvaardigd is;</li> <li>○ off-label gebruik toestaan onder voorwaarde van rechtvaardiging na grondige risico-inventarisatie met acceptabele restrisico's (in dat geval is het ziekenhuis verantwoordelijk niet de fabrikant);</li> <li>○ stimuleren verbetering van scholing gebruikers.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| IGZ                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>○ expliciet kijken naar off-label gebruik van medische hulpmiddelen en controleer of het proces van off-label gebruik goed geborgd is (documentatie/audits etc);</li> <li>○ toetsen van beroepsgroepen op hun kennis van het beoogd gebruik van de hulpmiddelen die zij toepassen.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Patiëntenorganisaties                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>○ goede voorlichting geven;</li> <li>○ een standpunt innemen over off-label gebruik.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Fabrikanten                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>○ het indicatiegebied en toepassingsgebied helder beschrijven;</li> <li>○ zorgen dat deze aanwijzingen bij het hulpmiddel aanwezig zijn bij het moment van gebruik;</li> <li>○ investeren in nicheproducten (bijvoorbeeld in producten voor neonaten/kinderen);</li> <li>○ via post market surveillance activiteiten een actieve houding aannemen ten aanzien van off-label gebruik.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

## 4 Discussie

### Kaders off-label gebruik medische hulpmiddelen

Er is in de Europese wetgeving voor markttoelating van medische hulpmiddelen geen specifieke aandacht voor off-label gebruik. Er zijn wel verschillende eisen binnen de wetgeving die aan het onderwerp raken. Niet alleen de fabrikant is verantwoordelijk voor deugdelijk gebruik van zijn product, ook de gebruikers hebben verantwoordelijkheden wat dat betreft. Deze verantwoordelijkheden zijn in Nederland vastgelegd in de Kwaliteitswet zorginstellingen en de Wet BIG. In deze wetten is er geen specifieke aandacht voor off-label gebruik. Alleen in de Geneesmiddelenwet [7] is een bepaling opgenomen over off-label gebruik. De MHRA en de FDA hebben wél voor medische hulpmiddelen geëxpliciteerd hoe te handelen als off-label gebruik wenselijk wordt geacht door zorgverleners. Het gaat hoofdzakelijk om aanbevelingen [12, 17, 21] en deels om een wettelijke bepaling [20]. Waarom er in Nederland geen expliciete aanbevelingen of wettelijke kaders zijn, is niet bekend. Nederlandse zorgverleners zouden wel baat hebben bij soortgelijke aanbevelingen als de MHRA en de FDA hebben opgesteld ten aanzien van off-label gebruik.

### Off-label gebruik medische hulpmiddelen in de praktijk

Op basis van de resultaten van dit onderzoek kunnen er geen uitspraken worden gedaan over de omvang van het off-label gebruik van medische hulpmiddelen. Wel is uit de interviews naar voren gekomen dat de inzet van medische hulpmiddelen voor meer toepassingen dan het door de fabrikant aangemerkte 'beoogd gebruik' voorkomt. Er zijn verschillende voorbeelden genoemd.

Soms is er sprake van off-label gebruik zonder dat een gebruiker daar weet van heeft (onbewust off-label gebruik), omdat de productinformatie niet bekend is bij de gebruiker. Mogelijke verklaring hiervoor is dat de productinformatie niet op de plaats van het gebruik aanwezig is of dat de gebruiker de informatie nooit tot zich heeft genomen.

Bewust off-label gebruik komt bijvoorbeeld ook voor om één of meer van de volgende redenen:

- Er is geen alternatief voorhanden.
- De voordelen stijgen duidelijk boven de risico's uit.
- Een alternatief product is goedkoper.
- Men weet niet van het bestaan van producten die wél voor het betreffende doel op de markt zijn gebracht.

De notie van onbewust off-label gebruik en het laatste punt genoemd bij bewust off-label gebruik, geven de indruk dat er nog wel wat te verbeteren valt op het gebied van productinformatievoorziening in ziekenhuizen.

#### Wanneer is off-label gebruik te verantwoorden of af te raden?

De geraadpleegde personen zijn zich bewust van voor- en nadelen van off-label gebruik. Algemeen is gesteld dat off-label gebruik van medische hulpmiddelen in principe is af te raden. Echter, als er geen alternatieven beschikbaar zijn en/of er met spoed zorg verleend moet worden, vinden de geraadpleegde personen dat off-label gebruik van medische hulpmiddelen is toegestaan. Naast deze 'hoofdvoorwaarden' zijn er nog andere randvoorwaarden genoemd:

- Off-label gebruik mag alleen onder professionele verantwoordelijkheid van een arts.
- De arts moet actuele kennis hebben van de bewuste medische technologie.
- Er moet door meerdere deskundigen gezamenlijk een grondige inschatting worden gemaakt van de risico's en deze risico's moeten acceptabel zijn (risk-benefit analyse).

De NHG stelt als voorwaarde voor verantwoord off-label voorschrijven van geneesmiddelen dat er voldoende wetenschappelijk bewijs is voor de werkzaamheid en veiligheid van het off-label gebruik [14]. Die voorwaarde kan drempels opwerpen bij de behandeling van bijzondere patiënten, zoals zwangeren, kinderen en bejaarden. Ook voor medische hulpmiddelen is dergelijke informatie doorgaans niet of nauwelijks beschikbaar.

Volgens de Geneesmiddelenwet [7] moeten er protocollen en standaarden ontwikkeld zijn. Als deze nog in ontwikkeling zijn, is overleg tussen de behandelende arts en de apotheker noodzakelijk. De bovenstaande opmerking over een risk-benefitanalyse door meerdere deskundigen komt hiermee overeen. Mochten dergelijke voorwaarden officieel worden vastgelegd voor medische hulpmiddelen, dan moeten de deskundigen nog wel worden geëxpliciteerd.

Verder zijn de aanbevelingen van de NHG voor verantwoord off-label gebruik van geneesmiddelen, zoals 'beperk off-label voorschrijven zoveel mogelijk als dit niet in richtlijnen is omschreven'; en 'handel extra zorgvuldig als u kiest voor off-label voorschrijven zonder dat het middel in richtlijnen wordt geadviseerd', grotendeels bruikbaar voor medische hulpmiddelen. Daarnaast is het van wezenlijk belang dat fabrikanten van medische hulpmiddelen informatie krijgen over voorkomend off-label gebruik, zodat hij het product kan verbeteren of een andere vorm van risicomanagement kan toepassen.

De MHRA-aanbevelingen voor off-label gebruik van medische hulpmiddelen [12] lijken ook heel goed bruikbaar. Als eerste wordt gesteld dat gebruikers van medische hulpmiddelen ervoor moeten zorgen dat zij bekend zijn met de instructies voor het gebruik met inbegrip van de beoogde doelen. Vervolgens wordt aanbevolen medische

hulpmiddelen alleen voor het beoogde doel te gebruiken en niets te veranderen aan de functie of de structuur, tenzij dit expliciet is toegestaan volgens de gebruiksaanwijzing. Ook wordt aanbevolen geen aangepast medisch hulpmiddel of niet-medisch product voor klinische doeleinden te gebruiken, tenzij er geen geschikt CE-gemarkeerd alternatief bestaat. Als een zorginstelling of zorgverlener oordeelt dat er geen andere mogelijkheid is dan een medisch hulpmiddel off-label te gebruiken of een medisch hulpmiddel aan te passen of een niet CE-gemarkeerd hulpmiddel te gebruiken dan zou aan de volgende voorwaarden moeten worden voldaan:

- Voer een risicobeoordeling uit en documenteer dat.
- Houd rekening met de ethische en juridische implicaties.
- Neem voorzorgsmaatregelen om het risico te minimaliseren.
- Herzie de risicobeoordeling op gewenste momenten.
- Als een zorgverlener oordeelt dat er geen alternatief is voor off-label gebruik van een medisch hulpmiddel moet de patiënt hier volledig over worden geïnformeerd en een 'informed consent'-formulier tekenen, dat vervolgens wordt opgenomen in het dossier van de patiënt.

Off-label gebruik is in Amerika expliciet aanwezig, terwijl het in Europa minder zichtbaar is. Een verklaring daarvoor zou kunnen zijn dat de regels ten aanzien van off-label gebruik helderder zijn. Een andere verklaring zou kunnen zijn dat er in Amerika misschien eerder sprake is van off-label gebruik, omdat het beoogd gebruik in Amerika strikter wordt afgebakend dan in Europa zoals Klepinski beweert [19].

Een aanvulling op de bovengenoemde opsomming van voorwaarden is dat als off-label gebruik heeft plaatsgevonden, de ervaringen met die vorm van gebruik gepubliceerd zouden moeten worden. De FDA heeft hier richtlijnen voor opgesteld [21].

#### Aanbevelingen voor de diverse partijen

Verschillende partijen kunnen een bijdrage leveren aan het beperken van de nadelige gevolgen van off-label gebruik. Suggesties die gedaan zijn binnen dit onderzoek zijn samengevat in Tabel 2. Het is aan de betreffende partijen of zij de handschoen op wensen te pakken. Bij voorkeur worden er gezamenlijke criteria opgesteld voor gerechtvaardigd off-label gebruik en worden er procedures opgesteld waarin wordt vastgelegd hoe eenieder dient te handelen.

#### Beperkingen van dit onderzoek / Reikwijdte van dit onderzoek

Een aantal mensen heeft zich uitgesproken over dit onderwerp. Om de gesprekken te vergemakkelijken zijn antwoordmogelijkheden aangereikt. Dit kan de reactie van de geraadpleegde personen hebben beïnvloed. Echter, in de interviews was voldoende ruimte voor eigen inbreng, die door veel geraadpleegde personen ook is benut. Er is veel toelichting gegeven bij de antwoorden, zowel in gevallen van bevestiging van de geboden antwoordmogelijkheden, als in gevallen van ontkenning. Daarnaast is bij de

vragen met meerdere antwoordmogelijkheden ook gebruik gemaakt van de optie 'anders'.

Niet alle vragenlijsten zijn in een gesprek doorgenomen. Een aantal personen heeft na toesturen van de vragenlijst, de antwoorden schriftelijk aangeleverd. In die gevallen was het niet mogelijk door te vragen en ontbrak soms de toelichting op een antwoord, terwijl in de gesprekken juist veel extra informatie naar boven kwam.

Er is gesproken met verschillende functionarissen in verschillende organisaties. Het is helaas niet gelukt verpleegkundigen en artsen aan het woord te laten over off-label gebruik van medische hulpmiddelen. Hierdoor ontbreken misschien wel de belangrijkste groepen, waardoor het beeld van off-label gebruik van medische hulpmiddelen in de Nederlandse praktijk nog niet volledig weergegeven kan worden. Desondanks levert dit onderzoek wel een eerste indruk over off-label gebruik van medische hulpmiddelen in de praktijk en kan het als basis dienen om zorgverleners alsnog te bevragen over dit onderwerp in een vervolgonderzoek.

## 5 Conclusies en aanbevelingen

Uit dit inventariserend onderzoek is naar voren gekomen dat bewust en onbewust off-label gebruik van medische hulpmiddelen in de Nederlandse praktijk voorkomt. De omvang hiervan is niet bekend. Deze zou wel af kunnen nemen als onbewust off-label zoveel mogelijk wordt voorkomen en gebruikers van medische hulpmiddelen goed op de hoogte zijn van (nieuwe) producten en hun toepassingsgebied.

### Aanbeveling:

Goede productinformatievoorziening in ziekenhuizen moet worden geborgd, bijvoorbeeld via een toegankelijk assortimentsoverzicht met productgegevens en ervaringsgegevens.

Daarnaast moet er structurele en specifieke aandacht zijn voor gebruik van medische hulpmiddelen in opleiding en bijscholing van zorgverleners.

Off-label gebruik van medische hulpmiddelen zou in de ogen van de geraadpleegde personen in principe moeten worden afgeraden. Daar waar het toch wenselijk of noodzakelijk wordt geacht, moet het onder voorwaarden mogelijk zijn. Vooralsnog zijn hier in Nederland geen expliciete kaders voor aangegeven of officiële standpunten over ingenomen.

### Aanbeveling:

De verschillende partijen (patiënten, zorgprofessionals, raden van bestuur van ziekenhuizen, fabrikanten en overheid) zouden criteria op moeten stellen voor gerechtvaardigd off-label gebruik. Daaraan gekoppeld zijn handelingsprocedures wenselijk. Met handelingsprocedures worden zaken bedoeld als risicobeoordeling met een multidisciplinair team vooraf en publicatie van ervaringen achteraf.

Zorgverleners zijn vooralsnog niet zelf aan het woord geweest over off-label gebruik van medische hulpmiddelen.

### Aanbeveling:

Onderzoek gezichtspunten van zorgverleners over off-label gebruik medische hulpmiddelen in een vervolgtraject.

## Literatuur

1. Roszek, B., Water, R. de, Pot, J.W.G.A., Domburg, R.T. van, Geertsma, R.E., *Off-label use of coronary drug-eluting stents Occurrence, safety and effectiveness in 'real world' clinical practice*. RIVM Report 360050024/2011.
2. Pot, J.W.G.A., Geertsma, R.E., *Off-label gebruik van medische hulpmiddelen - verslag van een quickscan*. 2009.
3. Council Directive, *Medical devices directive 93/42/EEC of 14 June 1993 concerning medical devices. Amended version, Directive 2007/47/EC of the European Parliament and of the Council of 5 september 2007*. OJ No L 169/1.
4. EN-ISO 14971, *Medical devices - Application of risk management to medical devices (corrected and reprinted)* 2009.
5. Ministerie van Volksgezondheid, *Kwaliteitswet zorginstellingen (KWZ) Wet van 18 januari 1996, betreffende de kwaliteit van zorginstellingen*.
6. Ministerie van Volksgezondheid, *Wet op de beroepen in de individuele gezondheidszorg (Wet BIG). Wet van 11 november 1993, houdende regelen inzake beroepen op het gebied van de individuele gezondheidszorg*.
7. Ministerie Volksgezondheid, *Geneesmiddelenwet. Wet van 8 februari 2007 tot vaststelling van een nieuwe Geneesmiddelenwet*.
8. Expertgroep Medische Technologie, *Medische Technologie at risk? Onderzoek naar risico's bij medische technologie en mogelijkheden om deze te voorkomen of te reduceren*. 2011.
9. Ministerie van Volksgezondheid, *Besluit medische hulpmiddelen. Besluit van 30 maart 1995, houdende regels met betrekking tot het in de handel brengen en het toepassen van medische hulpmiddelen, alsmede tot wijziging van enige algemene maatregelen van bestuur*.
10. Ministerie van Volksgezondheid, *Wet op de medische hulpmiddelen. Wet van 15 januari 1970, houdende regelen met betrekking tot medische hulpmiddelen*.
11. COCIR, *User-Guideline for Medical Devices: use of medical devices improving safety and performance a COCIR and EUROM VI document* 2004.
12. MHRA, *Medical Device Alert. Medical devices in general and non-medical products. MDA/2010/001*. 2010.
13. IGZ en CBG Standpunt, 2005.  
<http://www.igz.nl/actueel/nieuws/offlabelvoorschrijvenvangeneesmiddelenkanaaleenalsdatverantwoordgebeurt.aspx>.
14. NHG-standpunt, *Off label voorschrijven van geneesmiddelen*. 2007, College voor zorgverzekeringen: Farmacotherapeutisch Kompas.

15. Caspers PWJ, Gijsen R, and Blokstra A, *Off-label gebruik van geneesmiddelen. Transparantie gewenst* 2007.
16. FDA, *Federal Food, Drug and Cosmetic Act (FD&C Act)* 1938.
17. FDA, *Guidance on IDE Policies and Procedures*. 1998.
18. Thomadsen B.R., T.H.H., Jani S.K., Masten J.P., Napolitano M.E., Ouhib Z., Reft C.S., Rivard M.J., Tydings Robin T., Subramanian M., Suleiman O.H., *Off-label use of medical products in radiation therapy: Summary of the Report of AAPM Task Group No. 121*. Medical Physics, 2010. **37**(5).
19. Klepinski R.J., *Off-label use of medical devices in the USA*. Journal of Medical Device Regulation, 2009. **6**(2): p. 8-19.
20. FDA, *FDA Modernization Act of 1997*. 1997.
21. FDA, *Guidance for industry: Good reprint practices for the distribution of medical journal articles and medical or scientific reference publications on unapproved new uses of approved drugs and approved or cleared medical devices*. 2009.

## Bijlage: Vragenlijst

### Interviewvragen mbt off-label gebruik medische hulpmiddelen

*Off-label gebruik wil zeggen: toepassing van bestaande producten (die al op de markt zijn) buiten de indicaties (bedoeld gebruik) van de fabrikant. In opdracht van IGZ wordt een verkennend onderzoek uitgevoerd naar off-label gebruik van medische hulpmiddelen.*

#### 1. Komt het off-label gebruik van medische hulpmiddelen volgens u voor?

- ☐ a. Ja, namelijk ...
- ☐ b. Nee (ga verder met vraag 3)

#### 2. Waarom worden medische hulpmiddelen volgens u off-label gebruikt?

(meerdere antwoorden zijn mogelijk)

- ☐ a. Er bestaat geen product voor het betreffende probleem (de toepasser 'staat met de rug tegen de muur').
- ☐ b. Het product is de gouden standaard voor de patiënt, ondanks een contra-indicatie.
- ☐ c. De toepasser meent – al dan niet op grond van wetenschappelijke literatuur – dat het product de meest optimale behandeling biedt voor de patiënt.
- ☐ d. De toepasser kent de details van de productinformatie niet.
- ☐ e. Het indicatiegebied van het product is te beperkt omschreven door de fabrikant
- ☐ f. Het product is goedkoper dan een alternatief product.
- ☐ g. Het juiste product is niet beschikbaar op de plaats van handelen.
- ☐ h. Anders, namelijk .....

#### 3. Vindt u dat off-label gebruik van medische hulpmiddelen is toegestaan onder professionele verantwoordelijkheid van de zorgverlener?

- ☐ a. Ja, want .....
- ☐ b. Nee, want .....
- ☐ c. Ik twijfel, want .....

#### 4. Zijn er voordelen van off-label gebruik?

- ☐ a. Ja, want .....
- ☐ b. Nee, want .....
- ☐ c. Ik twijfel, want .....

**5. Zijn er nadelen van off-label gebruik?**

- ☐ a. Ja, want .....
- ☐ b. Nee, want .....
- ☐ c. Ik twijfel, want .....

**6. Wanneer is off-label gebruik van medische hulpmiddelen verantwoord?**

**M.a.w.: Wanneer mag het wel?**

(meerdere antwoorden zijn mogelijk)

- ☐ a. Als er geen product bestaat voor een bepaald probleem (de toepasser 'staat met de rug tegen de muur').
- ☐ b. Als het product de gouden standaard is voor de patiënt, ondanks een contra-indicatie.
- ☐ c. Als het product volgens de toepasser – al dan niet op grond van wetenschappelijke literatuur - de meest optimale behandeling biedt voor de patiënt.
- ☐ d. Als de toepasser de details van de productinformatie kent.
- ☐ e. Als het indicatiegebied van het product te beperkt is omschreven door de fabrikant.
- ☐ f. Als het product goedkoper is dan een alternatief product.
- ☐ g. Als het juiste product niet beschikbaar is op de plaats van handelen.
- ☐ h. Anders, namelijk .....
- ☐ i. Het mag altijd, omdat.....

**7. Wanneer is off-label gebruik van medische hulpmiddelen af te raden?**

**M.a.w.: Wanneer mag het niet?**

(meerdere antwoorden zijn mogelijk)

- ☐ a. Als er alternatieve producten bestaan die conform productinformatie kunnen worden toegepast voor een bepaald probleem.
- ☐ b. Als er sprake is van een contra-indicatie.
- ☐ c. Als er geen wetenschappelijke onderbouwing is voor toepassing van het product.
- ☐ d. Als de toepasser de details van de productinformatie niet kent.
- ☐ e. Het indicatiegebied van het product niet van toepassing is volgens de productinformatie.
- ☐ f. Als het juiste product niet beschikbaar is op de plaats van handelen.
- ☐ g. Anders, namelijk .....
- ☐ h. Het mag nooit, omdat.....

**8. Welke aanbevelingen zou u aan verschillende partijen willen geven als het gaat om off-label gebruik van medische hulpmiddelen?**

- ☐ a. Beleidsmakers.....
- ☐ b. Toezichthouders.....
- ☐ c. Beroepsgroepen.....
- ☐ d. Zorginstellingen.....
- ☐ e. Patiënten.....
- ☐ f. Fabrikanten.....
- ☐ g. Een ander partij, namelijk.....

**9. Heeft u nog aanvullende opmerkingen?**

- ☐ Ja, namelijk .....
- ☐ Nee

**10. Heeft u nog suggesties welke andere personen we nog zouden moeten interviewen?**

- ☐ Ja, namelijk .....
- ☐ Nee

**Hartelijk dank voor uw medewerking**

Dit is een uitgave van:

**Rijksinstituut voor Volksgezondheid  
en Milieu**

Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven  
[www.rivm.nl](http://www.rivm.nl)