

## Off-label promotie

Promotie van geneesmiddelen voor indicaties waarvoor ze niet zijn geregistreerd, is niet toegelaten. Minerva schreef in 2007 over de zware veroordeling (430 miljoen dollar) van een farmaceutische firma (Warner, overgenomen door Pfizer) voor het promoten van gabapentine buiten de toen geregistreerde indicaties<sup>2</sup>. De strategie van de firma bij de promotie van gabapentine voor niet-geregistreerde indicaties bestond uit de organisatie van adviescommissies en navormingssessies, bijeenkomsten van 'consultants', medewerking van lokale promotoren en opinion leaders, subsidiëren van onderzoek en studiebeurzen voor marketingdoeleinden, maar ook uit manipulatie van studie-eindpunten en het verzwijgen van studies met ongunstige resultaten<sup>3</sup>. In 2009 kreeg Eli Lilly in de V.S. een zware boete (1,415 miljard dollar) na de promotie van olanzapine (neurolepticum) voor niet door het FDA geregistreerde indicaties. Twee weken later viel Pfizer hetzelfde te beurt: een boete van 2,3 miljard dollar voor het onrechtmatig promoten van valdecoxib (selectief NSAID/COXIB)<sup>4</sup>. De boete van Eli Lilly bevat een remuneratie van 800 miljoen dollar aan de overheid als compensatie voor niet-gedekte terugbetalingen. Onrechtstreeks geeft dit weer hoeveel de promotie voor een niet-erkende indicatie kost aan de maatschappij.

In tegenstelling tot deze gerechtelijke stappen, publiceerde het FDA in 2009 richtlijnen voor de farmaceutische industrie over het bij artsen verspreiden van publicaties over niet-erkende indicaties voor wel geregistreerde geneesmiddelen (en medische hulpmiddelen) ('Good Reprint Practices')<sup>5</sup>. Rekening houdende met alle manipulaties van de studie-resultaten in het dossier over gabapentine<sup>3</sup>, is enige waakzaamheid over de bedoeling van deze 'Good Reprint Practices' zeker op zijn plaats.

## Off-label voorschrijven

Radley et al. publiceerden in 2001 een onderzoek in de V.S. over het aandeel van off-label voorschriften bij 160 veel gebruikte geneesmiddelen<sup>6</sup>. Bij 21% van de voorgeschreven geneesmiddelen was de indicatie niet door het FDA erkend. De meest verontrustende vaststelling was dat 73% van het off-label gebruik (95% BI van 61 tot 94%) niet gebaseerd was op valide, betrouwbare wetenschappelijke evidentie. In hun onderzoek naar off-label voorschriften in de V.S. stelden Walton et al. in 2008 vast dat er voor 14 vaak voorgeschreven geneesmiddelen dringend onderzoek nodig is naar hun werkzaamheid en veiligheid bij off-label gebruik<sup>7</sup>. Het geneesmiddel bovenaan hun lijst was quetiapine (Seroquel®, neurolepticum), dat in 76% van de gevallen voorgeschreven werd voor niet-erkende indicaties en dat op basis van beperkt wetenschappelijk bewijs. Theoretisch gezien is het probleem eenvoudig: men kan een geneesmiddel alleen maar voorschrijven voor geregistreerde indicaties; een off-label voorschrift kan alleen binnen een experimentele context<sup>8</sup> en moet gepaard gaan met duidelijke informatie aan de patiënt<sup>9</sup>.

## Is het zo eenvoudig?

Het artikel over maculadegeneratie in dit Minervanummer (p. 24) is een goede illustratie van het probleem. Na correct uitgevoerde studies kregen pegaptanib en ranibizumab in 2006 als indicatie 'behandeling van sommige vormen van leeftijdsgebonden maculadegeneratie'. Bevacizumab is een geneesmiddel met hetzelfde werkingsmechanisme en is gecommmercialiseerd door dezelfde firma als ranibizumab. Bij gebruik voor maculadegeneratie is beva-

Het off-label voorschrijven of gebruiken van een geneesmiddel is soms omschreven als het omwille van een experimentele reden voorschrijven/gebruiken van een geneesmiddel voor een niet-erkende indicatie<sup>1</sup>. In werkelijkheid is deze omschrijving niet helemaal correct: het voorschrijven van een niet-geregistreerd geneesmiddel of van een geneesmiddel buiten de indicatie waarvoor het geregistreerd is, valt onder de verantwoordelijkheid van de voorschrijver. In de periode vóór de commercialisatie van een geneesmiddel, is er soms sprake van 'compassionate use' (voor patiënten die dit geneesmiddel nodig hebben) of van gebruik in het kader van medische noodprogramma's. Voor deze beide gevallen is er in de wetgeving een specifieke procedure voorzien.

In dit editoriaal buigen we ons eerder over de andere kant van off-label medicatie, namelijk het voorschrijven en de eventuele promotie van een geregistreerd geneesmiddel voor de behandeling van een aandoening waarvoor het geneesmiddel niet is geregistreerd.

cizumab echter 30 tot 50 maal goedkoper dan de twee andere geneesmiddelen<sup>10</sup>. Niettegenstaande oftalmologen het middel vaak gebruiken, heeft de fabrikant geen enkel initiatief genomen om het te laten registreren voor deze indicatie. Vermits de fabrikant hiervoor geen studies uitvoert, hebben andere organisaties onafhankelijk onderzoek opgestart. Op dit ogenblik verschijnen gunstige resultaten, maar we wachten op de resultaten van gerandomiseerde vergelijkingen tussen ranibizumab en bevacizumab. Commerciële overwegingen zouden eventueel de reden kunnen zijn voor het feit dat de fabrikant van bevacizumab niet geneigd is om dit middel te laten registreren voor maculadegeneratie. Bij off-label voorschrift is een geneesmiddel op dit ogenblik niet terugbetaalbaar in België. Het is de vraag welke beslissing de Belgische en de internationale autoriteiten binnen de huidige juridische regelgeving zullen nemen. De meningen hierover zijn verdeeld<sup>11</sup>.

## Referenties

1. Gladstone WJ. Dictionnaire Anglais-français des sciences médicales et paramédicales. Editions Edisem - Maloigne 1996.
2. Chevalier P, De Meyere M. Achter de schermen van de navorming: de promotie van gabapentine. [Editoriaal] Minerva 2007;6(3):35.
3. Chevalier P. Hoe eindpunten van een studie de uitkomst kunnen veranderen: van protocol tot publicatie. [Editoriaal] Minerva 2010;9(4):37.
4. Curtiss FR, Fairman KA. Contradictory actions on off-label use of prescription drugs? The FDA and CMS versus the U.S. Justice department. J Manag Care Pharm 2009;15:161-5.
5. 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. www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm125126.htm (geraadpleegd 14 november 2010).
6. Radley DC, Finkelstein SN, Stafford RS. Off-label prescribing among office-based physicians. Arch Intern Med 2006;166:1021-6.
7. Walton SM, Schumock GT, Lee K-V, et al. Prioritizing future research on off-label prescribing: results of a quantitative evaluation. Pharmacotherapy 2008;28:1443-52.
8. Bennett WM. Off-label use of approved drugs: therapeutic opportunity and challenges. J Am Soc Nephrol 2004;15:830-1.
9. Conseil National. La prescription de médicaments "off-label".
10. Nieuwe geneesmiddelen voor maculadegeneratie. Gebu 2008;42:31-7.
11. Chakravarthy U. Bevacizumab for the treatment of neovascular age related macular degeneration. Controversy remains about the off label use of bevacizumab. [Editoriaal] BMJ 3010;340:c2834.