

To: 5.1.2e . 5.1.2e 5.1.2e @igj.nl]
 From: 5.1.2e . 5.1.2e
 Sent: Wed 7/6/2022 11:53:09 AM
 Subject: Wettelijk Kader en tijdlijnen in een overzicht
 Received: Wed 7/6/2022 11:53:10 AM

Off-label voorschrijven

In deze paragraaf worden de bevindingen en resultaten van het onderzoek naar het off-label voorschrijven door de huisarts weergegeven. Voorafgaand worden de meest relevante toetsingscriteria uit het hoofdstuk 1.4 'Toetsingskader' benoemd.
Toetsingskader off-label voorschrijven

Wettelijk kader

- Geneesmiddelenwet
 - Artikel 1, eerste lid, onder b van de Geneesmiddelenwet
 1. In deze wet en de daarop berustende bepalingen wordt verstaan onder:
 - (...)
 - b. geneesmiddel: een substantie of een samenstel van substanties die bestemd is om te worden toegediend of aangewend voor dan wel op enigerlei wijze wordt gepresenteerd als zijnde geschikt voor:
 - 1°. het genezen of voorkomen van een ziekte, gebrek, wond of pijn bij de mens,
 - 2°. het stellen van een geneeskundige diagnose bij de mens, of
 - 3°. het herstellen, verbeteren of anderszins wijzigen van fysiologische functies bij de mens door een farmacologisch, immunologisch of metabolisch effect te bewerkstelligen;
 - Artikel 1, lid 1 onder s van de Geneesmiddelenwet

UR-geneesmiddel: een geneesmiddel dat uitsluitend op recept ter hand mag worden gesteld.

 - Artikel 68, eerste lid, van de Geneesmiddelenwet
 1. Het buiten de door het College geregistreerde indicaties voorschrijven van geneesmiddelen is alleen geoorloofd wanneer daarover binnen de beroepsgroep protocollen of standaarden zijn ontwikkeld. Als de protocollen en standaarden nog in ontwikkeling zijn, is overleg tussen de behandelend arts en apotheker noodzakelijk.

Professionele standaard

- NHG-Standpunt off-label voorschrijven in de huisartsenpraktijk van januari 2018
https://www.nhg.org/sites/default/files/content/nhg_orq/uploads/18-02uit-stol_nhg-standpunt_off_label_gebruik.pdf
- KNMG-richtlijn Off-label voorschrijven
<https://www.knmg.nl/advies-richtlijnen/dossiers/off-label-voorschrijven.htm>
- Richtlijn Medicamenteuze behandeling voor patiënten met COVID-19 (infectie met SARS-CoV-2) van de Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB) (https://swab.nl/nl/covid-19#to_16)

De eerste versie van deze richtlijn verscheen op 18 maart 2020. Daarna zijn er diverse updates verschenen. Wat betreft HCQ, CQ en azitromycine zijn de volgende ontwikkelingen relevant.

○ Versie 18 maart 2020:

- Voor CQ wordt medicamenteuze behandeling in het behandelingschema benoemd bij patiënten met matig ernstig Covid-19 (=opname indicatie verpleegafdeling. Extra zuurstoftoediening noodzakelijk) en zeer ernstig Covid-19 (=opname indicatie MC of IC beademing of ECMO noodzakelijk of klinische verslechtering onder initiële antivirale therapie(bij matig ernstige ziekte))
- Voor HCQ wordt aangegeven dat dit een gelijkende molecuulstructuur als CQ heeft. Als CQ effecten laat zien in de behandeling van Covid-19, zou dit mogelijk ook voor HCQ kunnen gelden.

○ Versie 20 maart 2020:

- CQ en HCQ blijken in vitro antivirale activiteit te vertonen tegen Covid-19.
- In een vroeg of mild stadium van infectie zouden CQ en HCQ bij opgenomen patiënten mogelijk klinisch effect hebben.
- Off-labelgebruik vereist informed consent patiënt.
- Het behandelingschema geeft indicatie aan voor HCQ en CQ bij matig ernstig en zeer ernstig Covid-19.

○ Versie 3 april 2020:

- Standpunt KNMP (d.d. 7 april 2020) over (hydroxy)chloroquine is opgenomen als addendum. Standpunt houdt in dat (H)CQ voor de off-label indicatie Covid-19 alleen in ziekenhuizen mag worden toegediend. Mede om de zorg van patiënten met SLE/RA niet in het geding te laten komen.
- Therapie met (H)CQ dient gepaard te gaan met ECG-monitoring van het QT-interval. Ook worden glucosemetingen tijdens gebruik aanbevolen in verband met kans op hypoglykemie.
- Behandelingschema Covid-19 is verder niet gewijzigd ten aanzien (H)CQ.

○ Versie 1 mei 2020 (uitgave A):

- Uit de verschenen nieuwe onderzoeksbevindingen blijkt nu dat de toediening van (H)CQ geen- of potentieel weinig, klinisch effect heeft. Deze onderzoeken hebben methodologische beperkingen, maar wijzen consistent in de richting van een gebrek aan klinische effectiviteit. Ook wordt duidelijke dat er bij deze middelen bij minstens 10% van de patiënten klinisch relevante QT verlenging optreedt. Gezien het risico op myocardschade en aritmie door Covid-19, is additioneel risico door (H)CQ niet wenselijk indien daar geen virusremmende en klinische werking tegenover wordt gesteld. Daarom wordt vanaf heden afgeraden deze middelen bij opgenomen Covid-19 patiënten off-label voor te schrijven. Hooguit is toediening in onderzoeksverband een optie.
- Behandelingschema Covid-19 wordt aangepast. Indicatie (H)CQ is verwijderd.
- Onder Advies wordt aangegeven: 'Optimale supportieve zorg is op dit moment de meest belangrijke interventie bij de behandeling van COVID-19. Tegenwoordig is de stand van zaken zodanig dat, indien overwogen wordt antivirale of immuunmodulerende medicatie toe te dienen aan patiënten die opgenomen zijn vanwege (matig) ernstige symptomen van ziekte, dit in principe alleen nog dient te gebeuren via inclusie in een wetenschappelijk klinisch onderzoek en niet via off-labelgebruik.'
- 'Er lopen tientallen trials in China met veel verschillende middelen, waaronder baloxavir, umifenovir (merknaam Arbidol,

een alleen in Rusland en China geregistreerd anti-viraal middel), andere hiv-proteaseremmers, nitazoxanide (een anti-parasitair middel), ivermectine dat ook in vitro activiteit blijkt te hebben maar door MSD wordt ontraden omdat dat alleen met een honderdvoudig hogere dosis dan de standaarddosis in vivo bereikt kan worden, en traditionele Chinese medicijnen. Deze worden niet hier niet besproken, omdat hierover geen in vitro data of klinische effectiviteit bekend is en/of veiligheid niet is onderzocht.'

○ Versie 1 mei 2020 (uitgave C)

▪ Het Advies wordt aangevuld/gewijzigd tot: 'Er is geen plek voor off-label gebruik van hydroxychloroquine of chloroquine. Indien overwogen wordt andere antivirale of immuunmodulerende medicatie of plasmatherapie toe te dienen aan patiënten die opgenomen zijn vanwege (matige of-) ernstige symptomen van ziekte, dient dit te gebeuren via inclusie in een wetenschappelijk klinisch onderzoek en niet via off-label gebruik.'

○ Versie 13 augustus 2020

▪ Het Advies wordt aangevuld: 'Er is geen plek voor off-label gebruik van hydroxychloroquine, chloroquine of azitromycine. Indien overwogen wordt andere antivirale of immuunmodulerende medicatie of plasmatherapie toe te dienen aan patiënten die opgenomen zijn vanwege (matige of-) ernstige symptomen van ziekte, dient dit te gebeuren via inclusie in een wetenschappelijk klinisch onderzoek en niet via off-label gebruik.'

NB. In volgende versies verandert de leidraad vanuit de SWAB niet ten aanzien van (H)CQ en azitromycine. Laatst geraadpleegde versie: Versie 14 juli 2021.

▪ Ransom ivermectine wordt aangegeven: 'Er liepen tientallen trials in China en daarbuiten met veel verschillende middelen, waaronder baloxavir, umifenovir (merknaam Arbidol, een alleen in Rusland en China geregistreerd anti-viraal middel), andere hiv-proteaseremmers, nitazoxanide (een anti-parasitair middel), ivermectine dat ook in vitro activiteit blijkt te hebben maar door MSD wordt ontraden omdat dat alleen met een honderdvoudig hogere dosis dan de standaarddosis in vivo bereikt kan worden, en traditionele Chinese medicijnen. Deze worden niet hier niet besproken, omdat hierover geen in vitro data of klinische effectiviteit bekend is en/of veiligheid niet is onderzocht.'

○ Versie 10 november 2020 (addendum 18 december 2020)

▪ 'Ivermectine is een semisynthetisch derivaat van avermectine en wordt gebruikt bij de behandeling van parasitaire infestaties/infecties met mijten of nematoden. Over ivermectine werd eerder in vitro activiteit tegen SARS-CoV-2 gerapporteerd⁷⁵. Door de fabrikant (MSD) wordt het middel als behandeling van COVID-19 echter ontraden omdat dat alleen met een vele malen (10-100x) hogere dosis dan de standaarddosis pas de benodigde concentraties ook in vivo bereikt zouden kunnen worden (Schmidt et al. Clin Pharmacol Ther. 2020 Oct;108(4):762-765).

Er zijn enkele observationele en gerandomiseerde klinische studies gepubliceerd (Padhy et al. J Pharm Pharm Sci. 2020 & Ahmed S et al. Int J Infect Dis. 2020), en ook nog studies die niet zijn gepeer-reviewed, met zeer beperkte aantallen patiënten en aanzienlijke methodologische beperkingen.

Er kan op basis van deze studies geen uitspraak worden gedaan over de (in)effectiviteit van ivermectine op mortaliteit, voorkomen van (ernstige) ziekte, voorkomen van opname op de intensive care, duur van ziekenhuisopname, snelheid van klinische verbetering, behoefte aan respiratoire ondersteuning, en virale klaring in patiënten met

COVID-19.

Om deze redenen is er op dit moment geen plaats voor het (off-label) gebruik van ivermectine in de profylaxe en behandeling van COVID-19 buiten studieverband. Wanneer gegevens over effectiviteit en veiligheid uit grotere gerandomiseerde studies van goede kwaliteit beschikbaar komen, kan de plaats van dit middel preciezer worden vastgesteld. 'Versie 10 november 2020

○ Versie 21 januari 2021

- 'Samengevat is er op dit moment geen wetenschappelijke onderbouwing voor het (off-label) gebruik van ivermectine in de profylaxe en behandeling van COVID-19 buiten studieverband. Wanneer verdere gegevens over effectiviteit en veiligheid uit grotere gerandomiseerde studies van goede kwaliteit beschikbaar komen, kan de plaats van dit middel beter worden vastgesteld.'

○ Versie 9 maart 2021

- 'Samengevat is er op dit moment geen wetenschappelijke onderbouwing voor het (off-label) gebruik van ivermectine in de profylaxe en behandeling van COVID-19 buiten studieverband. O.b.v. de beschikbare in vitro en in vivo data is twijfelachtig of van de standaarddosis van ivermectine een (relevant) anti-viraal effect bij patiënten te verwachten is in vivo. Of dit dan zou vertalen naar een positief klinisch effect is evenmin duidelijk. Bij patiënten met milde klachten in een vroeg stadium (<7 dagen) laat zelfs een beduidend hogere (cumulatief) dan de geregistreerde dosis geen positief effect op de duur van symptomen zien. Wanneer verdere gegevens over effectiviteit en veiligheid uit grotere gerandomiseerde studies van goede kwaliteit beschikbaar komen, kan de plaats van dit middel beter worden vastgesteld.'

○ Versie 14 juli 2021

- 'Samengevat is er op dit moment onvoldoende wetenschappelijke onderbouwing voor het (off-label) gebruik van ivermectine in de profylaxe en behandeling van COVID-19 buiten studieverband. O.b.v. de beschikbare in vitro en in vivo data is twijfelachtig of van ivermectine een (relevant) anti-viraal effect bij patiënten te verwachten is. Wanneer verdere gegevens over effectiviteit en veiligheid uit grotere gerandomiseerde studies van goede kwaliteit beschikbaar komen, kan de plaats van dit middel beter worden vastgesteld.'

- Het NHG-advies "Hydroxychloroquine bij covid-19 in de eerste lijn" van augustus 2020.

(https://www.nhg.org/sites/default/files/content/nhg_org/uploads/nhg-advies_hydroxychloroquine.pdf)

- het NHG-advies (nieuwsbericht) "HCQ-(combinatie)therapie afgeraden bij COVID-19 in de eerste lijn" d.d. 28 augustus 2020.

(<https://www.nhg.org/actueel/nieuws/hcq-combinatietherapie-afgeraden-bij-covid-19-de-eerste-lijn#:~:text=Het%20advies%20van%20het%20NHG,bij%20HCQ%20DAZT%20combinatietherapie>).

- Het NHG-advies "Ivermectine bij covid-19 in de eerste lijn" van februari en maart 2021.

(<https://corona.nhg.org/wp-content/uploads/2021/02/NHG-Advies-Ivermectine-bij-COVID-eerstelijns-populatie.pdf>)

- NHG-advies (nieuwsbericht) inzake Ivermectine bij COVID-19 in de eerste lijn. Nederlands Huisartsen Genootschap. 8 februari 2021.

(<https://corona.nhg.org/2021/ivermectine/>)

- Bericht van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) 'Coronacocktail: geen bewijs werking, wel risico's?'. 19 mei 2020. (<https://www.cbg-meb.nl/actueel/nieuws/2020/05/19/coronacocktail-geen-bewijs-werking-wel-risico%E2%80%99s#:~:text=Gebruik%20%27coronacocktail%27%20alleen%20in%20klinische,de%20risico%27s%20bloot%20te%20stellen>).
- Bericht van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) Bericht van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) 'Risico op ernstige bijwerkingen door chloroquine en hydroxychloroquine bij coronapatiënten'. 23 april 2020. (<https://www.cbg-meb.nl/actueel/nieuws/2020/04/23/risico-op-ernstige-bijwerkingen-door-chloroquine-en-hydroxychloroquine-bij-coronapati%C3%ABnten>).
coronapatiënten#:~:text=De%20malariamedicijnen%20chloroquine%20en%20hydroxychloroquine,recente%20onderzoeken%20uitgevoerd%20bij%20pati%C3%ABnten).
- Bericht van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) 'EMA raadt het gebruik van ivermectine bij COVID-19 buiten klinische studies af'. 22 maart 2021. (<https://www.cbg-meb.nl/actueel/nieuws/2021/03/22/ema-raadt-gebruik-ivermectine-bij-covid-19-af-buiten-klinisch-studies#:~:text=Het%20Europees%20medicijnagentschap%20EMA%20raadt,van%20dit%20middel%20niet%20ondersteunen>).
Noot inspectie: EMA staat voor European Medicines Agency en is het Europees geneesmiddelenbureau.
- Gedragsregels voor artsen, KNMG-richtlijn (2013) (<https://www.knmg.nl/web/file?uuid=7d93d97b-5c50-4368-99f6-c250f4459c53&owner=5c945405-d6ca-4deb-aa16-faf2088aa173&contentid=412&elementid=2897297>)

IV. De arts en wetenschappelijk onderzoek

IV.2 De arts die onderzoek verricht, vergewist zich van de wetenschappelijke kwaliteit van het onderzoek. In geval van een medisch experiment is de goedkeuring van een medisch-ethische toetsingscommissie vereist.

- Nederlandse Artseneed (<https://www.knmg.nl/advies-richtlijnen/knmg-publicaties/artseneed.htm>)

Met vriendelijke groet,

5.1.2e

5.1.2e

Afdeling Eerstelijnszorg

Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd

Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Stadsplateau 1 | 3521 AZ Utrecht

Postbus 2518 | 6401 DA Heerlen

5.1.2e

06

5.1.2e

T 088

5.1.2e

M 06

5.1.2e

5.1.2e @igj.nl

<https://www.igj.nl>

5.1.2e

Bekijk het verhaal van IGJ: [Gezond vertrouwen](#)