

De Ozempic afslankhype

Beschouwd vanuit het perspectief van artikel 68 lid 1 Geneesmiddelenwet

Paul Rijk¹

Ozempic is in Nederland geregistreerd als geneesmiddel tegen diabetes. Als een arts Ozempic voorschrijft als afslankmiddel is er sprake van een *off-label*-toepassing. Voor het *off-label* voorschrijven van medicatie zijn de voorwaarden door middel van jurisprudentie en wetgeving ingekaderd. Het *off-label* voorschrijven van Ozempic als afslankmiddel valt niet binnen deze kaders.

1. Inleiding

Overtollig gewicht kwijtraken met behulp van diabetesmedicatie zoals Ozempic is een hype op sociale media door succesverhalen van beroemdheden als Kim Kardashian en Elon Musk.² De snel gestegen vraag naar Ozempic heeft zelfs geleid tot een wereldwijd tekort.³ Dit kan voor diabetespatiënten gezondheidsrisico's met zich meebrengen. In Nederland is Ozempic niet geregistreerd voor de behandeling van overgewicht.⁴ We spreken dan van *off-label* gebruik. Hiermee wordt bedoeld dat een geregistreerd geneesmiddel wordt voorgeschreven voor een niet-geregistreerde indicatie. *Off-label* gebruik van medicatie kan risico's met zich meebrengen die gevolgen kunnen hebben voor de volksgezondheid en de gezondheid van individuele patiënten.⁵ Dat ook diabetesmedicatie bij verkeerd gebruik schadelijk kan zijn en allerlei bijwerkingen kan hebben blijft in de berichtgeving vaak onderbelicht.⁶ In Nederland bewaakt de overheid de toelating, de kwaliteit en de werkzaamheid van geneesmiddelen. Bij de registratie van een geneesmiddel heeft een afweging plaatsgevonden tussen het therapeutisch effect en de bijwerkingen voor een specifieke patiëntenpopulatie bij een bepaalde indicatie.⁷ Met de komst van de

geneesmiddelenwet (Gnw) in 2007 is het *off-label* gebruik voorschrijven van medicatie aan strenge eisen gebonden zoals blijkt uit artikel 68 lid 1 Gnw. Artsen zullen bij het toepassen van medicatie voor een niet-geregistreerde indicatie altijd eerst aan deze regelgeving moeten toetsen. Ook het voorschrijven van diabetesmedicatie voor een niet-geregistreerde indicatie als overgewicht zal dus aan strikte voorwaarden moeten voldoen. Dit leidt tot de centrale vraag van dit artikel: Wat is de reikwijdte van artikel 68 lid 1 van de Geneesmiddelenwet en is hierbinnen het *off-label* voorschrijven van Ozempic als afslankmiddel geoorloofd? Om deze vraag te beantwoorden zal eerst worden uiteengezet wanneer er sprake is van *off-label* voorschrijven van medicatie. Vervolgens wordt geanalyseerd hoe de rechtspraktijk in Nederland tot nu toe oordeelt over *off-label* voorschrijven en aan welke voorwaarden volgens de wet moet worden voldaan. Ten slotte wordt het voorschrijven van Ozempic als afslankmiddel getoetst aan deze voorwaarden. Geconcludeerd wordt dat het *off-label* voorschrijven van Ozempic op dit moment niet voldoet aan de eisen van artikel 68 lid 1 Gnw en derhalve niet geoorloofd is.

Auteurs

1. Dr .P.C. Rijk is masterstudent Recht van de Gezondheid aan de Erasmus School of Law en is als orthopedisch chirurg verbonden aan het Medisch Centrum Leeuwarden.

Noten

2. M. van der Geest, 'Farmaceut waarschuwt na afslankhype in Hollywood: wees terughoudend met onze medicijnen', *de Volkskrant* 8 september 2023.
3. 'CBG waarschuwt voor aanhoudend

tekort diabetesmedicijn Ozempic', *cbg-meb.nl*, 17 maart 2023.

4. KNMP, *Informatorium Medicamentorum*, Den Haag: KNMP Medicijn Media 2023.

5. K.A. Neville e.a., 'Off-label use of drugs in children', *Pediatrics* 2014, p. 563-567.

6. Landgraf e.a., 'Therapy of type 2 diabetes' *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes* 2019/127(S01), p. 73-92.

7. Hekster e.a., 'Het voorschrijven en afleveren van geneesmiddelen buiten de geregistreerde indicatie', *Gebu* 2000, p. 139-147.

Dat ook diabetesmedicatie bij verkeerd gebruik schadelijk kan zijn en allerlei bijwerkingen kan hebben blijft in de berichtgeving vaak onderbelicht



© Shutterstock

2. Off-label medicatie

Voordat een farmaceutisch bedrijf in Nederland een medicijn op de markt mag brengen moet een handelsvergunning worden verkregen.⁸ Om hiervoor in aanmerking te komen dienen eerst de baten en risico's van het geneesmiddel tegen elkaar te worden afgewogen. Voor nationale vergunningen vindt deze afweging plaats door het College ter beoordeling van Geneesmiddelen (CBG). Bij een aanvraag voor een vergunning voor de hele Europese Unie (EU) wordt deze beoordeeld door het European Medicines Agency (EMA). De Europese handelsvergunning wordt uiteindelijk verleend door de Europese Commissie. Een handelsvergunning voor een geneesmiddel wordt slechts gegeven voor een bepaald ziektebeeld. Bij het afgeven van een handelsvergunning wordt ook de productinformatie door de betreffende autoriteit vastgelegd. Deze productinformatie bestaat uit een patiëntenbijsluiter en de samenvatting van de productkenmerken (SmPC). De SmPC is bedoeld voor artsen en apothekers en geeft een nauwkeurige omschrijving van de toepassingen waarvoor het geneesmiddel is goedgekeurd. Indien medicatie door artsen buiten deze geregistreerde indicaties voorgeschreven wordt, is sprake van off-label gebruik.

Beslissingen over toelating van een geneesmiddel worden genomen door de autoriteiten CBG en EMA. In de dagelijkse praktijk wordt de beslissing om een medicijn voor te schrijven echter genomen in de relatie tussen arts en patiënt. Hierbij dient de arts zich te richten op de best mogelijke behandeling voor een individuele patiënt met een specifiek probleem. In dit kader kan voor off-label voorschrijven gekozen worden bijvoorbeeld omdat er voor een bepaald ziektebeeld geen enkel geneesmiddel is toegelaten.⁹ De vraag die dan rijst is wanneer off-label gebruik van medicijnen wel en wanneer niet verantwoord is. In de internationale juridische literatuur zijn drie categorieën van aanvaardbaar off-label gebruik beschreven.¹⁰ Ten eerste kan off-label gebruik gerechtvaardigd worden op grond van wetenschappelijk bewijs, ten tweede wan-

Een handelsvergunning voor een geneesmiddel wordt slechts gegeven voor een bepaald ziektebeeld.

neer er wordt voorgeschreven in het kader van formeel wetenschappelijk onderzoek en ten derde wanneer er sprake is van uitzonderlijke individuele klinische omstandigheden. Wanneer off-label gebruik niet onder een van deze categorieën valt wordt het voorschrijven van medicatie afgeraden. Verder is een algemene voorwaarde dat er sprake moet zijn van *informed consent*.¹¹ Voor off-label gebruik in het kader van een wetenschappelijk onderzoek geldt dat een dergelijke toepassing valt onder de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen en pas kan plaatsvinden na een positief oordeel van een medisch-ethische toetsingscommissie.¹² In de loop der jaren is in Nederland verdere inkleuring gegeven aan de voorwaarden voor off-label voorschrijven door middel van jurisprudentie en wetgeving.

3. Jurisprudentie

Bij het off-label voorschrijven van medicatie heeft geen systemische beoordeling door de beoordelingsinstanties EMA en CBG plaatsgevonden. Al in 1998 gaf het centraal medisch tuchtcollege aan dat het off-label voorschrijven van nifedipine als weeënremmer, een niet geregistreerde indicatie, was toegestaan.¹³ Het college kwam tot dit oordeel op grond van het feit dat gedurende een aantal jaren op betrekkelijk grote schaal onderzoek was gedaan naar de effectiviteit van nifedipine als weeënremmer. Hieruit was naar voren gekomen dat nifedipine aanzienlijk effectiever werkte dan de gebruikelijke medicatie. Bovendien

De Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) bracht twee andere zaken aan bij het tuchtcollege in een poging meer duidelijkheid te krijgen over het verantwoord off-label voorschrijven van geneesmiddelen.

waren de resultaten van dit onderzoek gepubliceerd. In deze casus werd de arts toch gewaarschuwd, niet vanwege het off-label voorschrijven, maar omdat onvoldoende was gebleken dat er op een goede manier *informed consent* was verkregen. Het centraal tuchtcollege meende dat daar in dit geval des te meer reden voor bestond, omdat op de bijsluiter was vermeld dat het middel diende ter bestrijding van hoge bloeddruk en niet mocht worden ingenomen tijdens de zwangerschap. Naar aanleiding van deze uitspraak bracht de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) twee andere zaken aan bij het tuchtcollege in een poging meer duidelijkheid te krijgen over het verantwoord off-label voorschrijven van geneesmiddelen.¹⁴ De eerste zaak betrof een aanklacht tegen een arts vanwege het voorschrijven van Pregnyl als afslankmiddel terwijl dit geneesmiddel in eerste instantie werd toegepast bij het bevorderen van de vruchtbaarheid.¹⁵ Het centraal tuchtcollege concludeerde dat de arts zich schuldig had gemaakt aan het voorschrijven van een geneesmiddel voor een niet-geregistreerde, en zelfs niet algemeen aanvaarde, indicatie. Bovendien was er geen verantwoord en voldoende omvangrijk onderzoek verricht waarvan de resultaten toetsbaar waren gepubliceerd. In een andere zaak die diende bij het regionaal tuchtcollege werd een arts door de IGZ aangeklaagd vanwege het off-label voorschrijven van geneesmiddelen aan patiënten met het chronisch vermoeidheidssyndroom.¹⁶ Het ging onder meer om corticosteroiden en antibiotica. Het tuchtcollege oordeelde dat er voor dit ziektebeeld geen wetenschappelijk aangetoonde effectieve behandeling bestond. Van de andere kant stond ook niet vast dat het gebruik van de voorgeschreven off-label medicatie tot schadelijke gevolgen zou leiden. Omdat het tuchtcollege bovendien oordeelde dat de patiënt in dit geval wel voldoende was geïnformeerd werd de klacht ongegrond verklaard. Uit deze uitspraak blijkt dat het niet-voorhanden zijn van een andere wetenschappelijk aangetoonde effectieve behandeling en het niet-bekend zijn van schadelijke gevolgen van een behandeling, belangrijke aspecten zijn voor de rechtvaardiging van off-label voorschrijven van geneesmiddelen.¹⁷ In hoger beroep oordeelde het centraal tuchtcollege opvallend genoeg toch dat de arts onzorgvuldig had gehandeld bij het inzetten en uitvoeren van de behande-

ling alsmede bij het adequaat informeren van de patiënt.¹⁸ Bij een behandeling waarover geen wetenschappelijke consensus bestaat, dienen volgens het tuchtcollege extra hoge eisen te worden gesteld aan de voorlichting van patiënten. Tot teleurstelling van de IGZ heeft het centraal tuchtcollege zich destijds in geen der bovenstaande zaken laten verleiden tot een uitspraak over het off-label voorschrijven in het algemeen.¹⁹ Wel kan uit deze jurisprudentie geconcludeerd worden dat een valide *informed consent* en het ontbreken van een bewezen effectieve behandeling belangrijke argumenten zijn voor rechtsprekende instanties om het off-label voorschrijven van geneesmiddelen toe te staan. Voorwaarde is dan wel en dat het therapeutische effect van de off-label toepassing wetenschappelijk is bewezen en toetsbaar is gepubliceerd en dat er bovendien geen schadelijke gevolgen van de behandeling bekend zijn.

4. Wettelijk kader

Het ontbreken van duidelijke criteria voor het off-label voorschrijven van geneesmiddelen na de uitspraken van het tuchtcollege leidde zoals gezegd in toenemende mate tot onvrede bij de IGZ. Dit werd nog eens versterkt door de grote onrust die in de media ontstond na de terugtrekking van het middel rofecobix vanwege diverse bijwerkingen die werden geassocieerd met off-label gebruik.²⁰ Naar aanleiding hiervan hebben CBG en IGZ in 2005 gezamenlijk een verklaring opgesteld.²¹ Vastgelegd werd dat off-label voorschrijven is toegestaan indien er bewijs bestaat voor de rationaliteit van het gebruik van bepaalde medicatie. Een arts kan zelfs verplicht zijn om off-label medicatie voor te schrijven wanneer dit de best mogelijke behandeling is voor een patiënt. Bovendien moet de arts zorgdragen voor een valide *informed consent* waarbij de patiënt tevens op begrijpelijke wijze wordt uitgelegd dat het om off-label gebruik gaat. Slecht off-label gebruik is het voorschrijven buiten de geregistreerde indicatie zonder dat er sprake is van een medische of wetenschappelijke onderbouwing. Als sprake is van slecht off-label gebruik, zal de arts hierop door de IGZ kunnen worden aangesproken en zo nodig tuchtrechtelijk worden aangeklaagd. De IGZ zelf mag geen bindende voorschriften geven of normen stellen voor de wijze van beroepsuitoefening.

8. Art. 18 Gnw.

9. P.W.J. Caspers, R. Gijzen & A. Blokstra, *Off-label gebruik van geneesmiddelen: transparantie gewenst*, Bilthoven: RIVM 2007, p. 21-46.

10. M. Gazarian e.a., 'Off-label use of medicines: consensus recommendations for evaluating appropriateness', *MJA* 2006, p. 544-548.

11. 'Off-label voorschrijven', knmg.nl, 10 juni 2020.

12. Art. 2 lid 2 WMO.

13. Centraal Tuchtcollege voor de Gezondheidszorg 10 februari 1998, *Stcr.* 1998/67, p. 14.

14. *Jaarrapport IGZ 2003 2004*, p. 115-116.

15. Centraal Tuchtcollege voor de Gezond-

heidszorg 23 oktober 2003, 2003/013.

16. Regionaal Tuchtcollege voor de Gezondheidszorg Amsterdam 20 januari 2004, 01/065.

17. P.W.J. Caspers, R. Gijzen & A. Blokstra, p. 18-19.

18. Centraal Tuchtcollege voor de Gezondheidszorg 12 juli 2005, 2004/086.

19. *Jaarrapport IGZ 2003 2004*, p. 115-

116.

20. J. Bouma, 'Vioxx/"Die pillen zijn uitgeleend als pepnoten"', *Trouw* 15 augustus 2005.

21. 'CBG en IGZ. Verantwoord off-label voorschrijven mag', *cbg-meb.nl*, 18 februari 2005.

ning. Die bevoegdheid is voorbehouden aan wetgever en rechter.²² Het standpunt van het Nederlandse Huisartsen-genootschap (NHG), dat eveneens in 2005 verscheen, sluit grotendeels aan bij dat van de IGZ.²³ Off-label voorschrijven is aanvaardbaar indien dat voor de patiënt op dat moment de best beschikbare behandeling is. Hierbij moet aan twee voorwaarden zijn voldaan. Ten eerste dient er geen goed alternatief zijn, ten tweede moet het voorschrijven plaatsvinden op basis van wetenschappelijk bewijs.

Mede naar aanleiding van de standpunten van IGZ, CBG en NHG is met de inwerkingtreding van de Geneesmiddelenwet in 2007 verdere wettelijke invulling gegeven aan het off-label voorschrijven van medicatie. Volgens artikel 68 lid 1 van deze wet mag alleen off-label worden

Vastgelegd werd dat off-label voorschrijven is toegestaan indien er bewijs bestaat voor de rationaliteit van het gebruik van bepaalde medicatie

voorgeschreven als daarvoor binnen de beroepsgroep algemeen erkende protocollen of standaarden zijn ontwikkeld. Als de protocollen of standaarden nog in ontwikkeling zijn, is overleg tussen de behandelend arts en de apotheker noodzakelijk. Een situatie van standaarden en protocollen in ontwikkeling is aan de orde als het om innovatief off-label gebruik gaat. Artikel 68 lid 1 Gnw gaat in dat geval verder dan eerdere tuchtrechtspraak die off-label voorschrijven toelaatbaar achtte na slechts één verantwoorde wetenschappelijke studie, gepubliceerd in een vaktijdschrift.

De tekst van artikel 68 lid 1 Gnw laat op een aantal punten echter nog wel het nodige aan duidelijkheid te wensen over.²⁴ Zo is niet duidelijk wat met de term beroepsgroep wordt bedoeld en wat precies onder protocollen of standaarden moet worden verstaan. Valt een richtlijn hier ook onder? Artikel 68 lid 1 Gnw stelt bovendien geen kwaliteitseisen aan deze documenten. De tekst beperkt zich in ieder geval niet tot Nederlandse standaarden en protocollen. Wel is opvallend dat uitsluitend melding wordt gemaakt van het college, het CBG dus, en dat geen rekening wordt gehouden met de centrale procedure via de EMA op grond waarvan een geldige handelsvergunning wordt verleend aan alle lidstaten van de EU. Ten slotte laat de bepaling open wat de inhoud en het resultaat moeten zijn van het overleg tussen arts en apotheker. Het is bovendien onduidelijk wie het laatste woord heeft indien beide partijen het niet met elkaar eens zijn. Ter bevordering van de rechtszekerheid zullen wetgever en rechtsspraak nadere invulling moeten geven aan deze begrippen.

De Geneesmiddelenwet stelt geen directe voorwaarden aan het informeren van patiënten. Dit is vastgelegd

in Afdeling 5 van Titel 7 van Boek 7 van het Burgerlijk Wetboek (BW).

Uit artikel 7:448 BW volgt dat de zorgverlener de patiënt dient te informeren over de voor- en nadelen ten aanzien van de voorgestelde behandeling. De wet geeft geen aanvullende bepalingen ten aanzien van een off-label behandeling. De Koninklijke Nederlandsche Maatschappij tot bevordering der Geneeskunst (KNMG) stelt in haar richtlijn wel dat het raadzaam is om het *informed consent* bij off-label voorschrijven schriftelijk vast te leggen.²⁵ Dit advies wordt mede ingegeven door de verzwaarde stelplicht die op de arts rust wanneer het om medische aansprakelijkheid gaat.²⁶

Het belang van een valide *informed consent* bij off-label voorschrijven van medicatie lijkt met name een rol te spelen bij toepassingen die niet worden ondersteund door een richtlijn of standaard uit de beroepsgroep.²⁷ Goede documentatie van de besluitvorming wordt dan belangrijker omdat de onzekerheid over zowel de gunstige effecten als de potentiële risico's van het off-label gebruik groter zijn. Patiënten kunnen deze immers niet lezen in de bijsluiter. Daarnaast oordeelde het Regionaal Tuchtcollege van Zwolle meer recent dat bij het off-label voorschrijven van medicatie door een medisch specialist ook de huisarts geïnformeerd dient te worden.²⁸

Waar een off-label toepassing wel gebaseerd is op een protocol of een standaard wordt er in de basis van uit gegaan dat de afweging tussen de voor- en nadelen al is gemaakt en dat de balans blijkbaar naar de goede kant is uitgeslagen. Uit het voorgaande volgt dat voor de beoordeling van de rechtmatigheid van een off-label toepassing van een bepaald geneesmiddel niet aan artikel 68 lid 1 Gnw getoetst kan worden zonder dat de vereisten van een valide *informed consent* die volgen uit artikel 7:448 BW in de overwegingen worden meegenomen.

5. Ozempic

De vraag dringt zich nu op in hoeverre het off-label voorschrijven van Ozempic voldoet aan de beschreven regelgeving. Uit studies is gebleken dat Ozempic een effectief middel is voor het verlagen van de bloedsuikers en het verminderen van het risico op gezondheidscomplicaties bij patiënten met diabetes.²⁹ Ozempic is door de EMA op dit moment dan ook goedgekeurd voor de behandeling van diabetes type 2.³⁰ In Nederland is Ozempic uitsluitend op doktersvoorschrift verkrijgbaar. Wanneer een arts Ozempic voorschrijft ter behandeling van overgewicht in plaats van diabetes is er sprake van een off-label toepassing.

5.1 Artikel 68 lid 1 Gnw eerste zin

Bij het off-label voorschrijven moet voldaan zijn aan de voorwaarden van artikel 68 lid 1 Gnw. Off-label voorschrijven is volgens de eerste zin van deze bepaling geoorloofd indien daarover binnen de beroepsgroep protocollen of standaarden zijn ontwikkeld. Deze richtlijnen zijn de weerslag van wetenschappelijke consensus binnen de beroepsgroep, gebaseerd op het hoogste niveau van wetenschappelijke bewijsvoering.

De ondersteuning voor het voorschrijven van Ozempic als afslankmiddel is in de belangrijkste richtlijnen marginaal. In de NHG-Standaard Obesitas wordt

Ozempic zelfs ontraden.³¹ Recent is een nieuwe richtlijn van het Partnerschap Overgewicht Nederland gepubliceerd waarin eveneens wordt benadrukt dat terughoudendheid bij het voorschrijven van medicatie ter behandeling van overgewicht is vereist.³² Volgens deze laatste richtlijn moet een middel als Ozempic bij volwassenen alleen worden overwogen indien dit wordt voorgeschreven ter ondersteuning van en in combinatie met een erkende gecombineerde leefstijlinterventie. Het is niet wenselijk dat medicatie ingezet wordt als monotherapie bij de behandeling van obesitas. Het ontbreken van standaarden en protocollen die het gebruik van Ozempic als afslankmiddel ondersteunen maakt dat niet wordt voldaan aan het criterium uit de eerste zin van artikel lid 1 68 Gnw.

5.2 Artikel 68 lid 1 Gnw tweede zin

In het geval er protocollen en standaarden in ontwikkeling zijn, het criterium dat volgt uit artikel 68 lid 1 Gnw tweede zin, is voor het off-label voorschrijven van medicijnen overleg tussen behandelend arts en apotheker noodzake-

In het geval van Ozempic is echter tot nu toe slechts één wetenschappelijk artikel verschenen dat de effecten op het gewicht beschrijft nadat Ozempic een langere periode is gebruikt en ook weer is gestaakt

lijk. Wat de inhoud en het resultaat van dit overleg moeten zijn, is onduidelijk. Uit een zaak die werd aangedragen bij de civiele rechter bleek dat wanneer er geen protocollen of standaarden in ontwikkeling zijn de vraag of eiser overleg heeft gevoerd met een apotheker bij het off-label

voorschrijven helemaal niet aan de orde komt.³³ Deze uitspraak stond haaks op de mening van het Regionaal Tuchtcollege Den Bosch in dezelfde zaak een half jaar eerder.³⁴ De oorzaak hiervan was gelegen in een andere interpretatie van het begrip 'protocollen en standaarden die nog in ontwikkeling zijn'. Volgens de tuchtrechter is hier ook reeds sprake van indien er studies beschikbaar zijn omtrent een specifieke wijze van off-label voorschrijven van een bepaald medicijn die niet voldoen aan de hoogste wetenschappelijke standaard. In een dergelijk geval dient dus naar de mening van de tuchtrechter overleg met een apotheker plaats te vinden los van het feit of er daadwerkelijk al een begin is gemaakt met het maken van protocollen en standaarden. Het Centraal Tuchtcollege oordeelde begin dit jaar in hoger beroep dat vereist is dat dit overleg over de behandeling van patiënten moet plaatsvinden op individuele basis en niet kan worden vastgelegd in een protocol.³⁵ In deze bewuste zaak ging het nog om meerdere studies die het off-label voorschrijven van bepaalde geneesmiddelen ondersteunden.

In het geval van Ozempic is echter tot nu toe slechts één wetenschappelijk artikel verschenen dat de effecten op het gewicht beschrijft nadat Ozempic een langere periode is gebruikt en ook weer is gestaakt.³⁶ Het bleek dat patiënten die 68 weken semaglutide, de werkzame stof van Ozempic, gebruikten significant afvielen, echter dat één jaar na het staken van de therapie twee derde van het gewichtsverlies weer was verdwenen. Dit geeft aan dat de gunstige effecten grotendeels zullen verdwijnen wanneer semaglutide weer gestopt wordt. Het is de vraag of dit een artikel voldoende is om de tuchtrechter ervan te overtuigen dat er sprake is van protocollen en standaarden in ontwikkeling.

Mocht een rechter hier al in mee willen gaan dan resteert nog de vraag wat er in dat geval van het verplichte overleg met de apotheker verwacht mag worden. Dient hij de medisch-wetenschappelijke literatuur bij te houden met het oog op mogelijke off-label toepassingen van geneesmiddelen?³⁷

De zorgen omtrent het off-label voorschrijven van Ozempic op basis van slechts één artikel worden bevestigd door het feit dat het Europees geneesmiddelenbewakingscomité van de EMA in juli 2023 verzocht heeft om nieuwe gegevens als gevolg van meldingen over een mogelijk verhoogd risico op suïcidale gedachten en zelfverwonding na gebruik van Ozempic.³⁸ Ditzelfde verzoek

22. HR 27 juni 1986, ECLI:NL:HR:1986:AC9460.

23. 'Aanbevelingen voor het off label voorschrijven van geneesmiddelen, NHG-Standpunt', nhg.org, juni 2005.

24. F. Moss, 'Commentaar op art. 68 Gnw', in: D.P. Engberts e.a. (red.), *Tekst & Commentaar Gezondheidsrecht*, Deventer: Wolters Kluwer 2012 (online, bijgewerkt 1 september 2023).

25. 'Off-label voorschrijven', knmg.nl, 10 juni 2020.

26. HR 20 november 1987, ECLI:NL:PHR:1987:AD0058

(Timmer/Deutman).

27. T. van Gelder & F.M. Engelaer, 'Off-label voorschrijven verplicht vastleggen in het patiëntendossier?', *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde NTvG* 2021:D6150, p. 1-2.

28. Regionaal Tuchtcollege voor de Gezondheidszorg Zwolle 23 juni 2023, ECLI:NL:TGZRZWO:2023:126.

29. J. Trujillo, 'Safety and tolerability of once-weekly GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes', *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2020, p. 43-60.

30. 'European public assessment report

(EPAR) for Ozempic', ema.europa.eu, 3 mei 2023.

31. J.J. van Binsbergen e.a., 'NHG-Standaard Obesitas', *Huisarts & Wetenschap* 2010, p. 609-625.

32. 'Overgewicht en obesitas bij volwassenen en kinderen', richtlijndatabase.nl, 10 juli 2023.

33. Rb. Limburg 6 juli 2023, ECLI:NL:RBLIM:2023:3995.

34. Regionaal Tuchtcollege voor de gezondheidszorg 's Hertogenbosch 18 november 2022, ECLI:NL:TGZREIN:2022:66.

35. Centraal Tuchtcollege voor de gezond-

heidszorg Den Haag 14 februari 2024, ECLI:NL:TGZCTG:2024:42.

36. J.P.H. Wilding e.a., 'Weight regain and cardiometabolic effects after withdrawal of semaglutide: The STEP 1 trial extension', *Diabetes Obesity Metabolism* 2022, p. 1553-1564.

37. J.A. Lisman, J.R.A. Schoonderbeek & G. Klink, 'Off-label gebruik van geneesmiddelen: voorwaarden en aansprakelijkheid', *TvGR* 2008, p. 244-256.

38. 'EMA statement on ongoing review of GLP-1 receptor agonists', ema.europa.eu, 11 juli 2023.

Een farmaceutisch bedrijf kan verschillende redenen hebben om bepaalde toepassingen niet toe te voegen aan een registratie

werd tegelijkertijd gedaan voor een soortgelijk geneesmiddel, Wegovy. Zowel Ozempic als Wegovy bevatten semaglutide als werkzame stof en worden geproduceerd door het Deense bedrijf Novo Nordisk. Alleen de dosering van beide geneesmiddelen is verschillend. Opvallend hierbij is echter dat Wegovy in tegenstelling tot Ozempic wel als afslankmiddel geregistreerd staat bij de EMA. Vooral nog wordt Wegovy in Nederland nog niet verkocht. Wanneer dit in de toekomst wel het geval is zal Wegovy waarschijnlijk een belangrijk on-label alternatief worden voor Ozempic. Dit roept wel de vraag op waarom Novo Nordisk voor Ozempic wel een registratie als diabetesmedicijn en niet als afslankmiddel heeft aangevraagd. Een farmaceutisch bedrijf kan verschillende redenen hebben om bepaalde toepassingen niet toe te voegen aan een registratie.³⁹ Zo heeft een bedrijf als Novo Nordisk er in dit geval mogelijk geen commercieel belang bij omdat Ozempic toch al off-label gebruikt wordt als afslankmiddel. Ook kan het zijn dat artsen, zoals in andere landen reeds het geval is, de beschikking hebben over Wegovy dat wel als geneesmiddel voor overgewicht geregistreerd staat. Bovendien is het uitvoeren van goed klinisch wetenschappelijk onderzoek en het aanpassen van de registratie kostbaar.

5.3 Informed consent

Uit artikel 68 lid 1 Gnw kunnen indirect nog enkele andere wettelijke vereisten worden afgeleid. Zowel in de al eerder genoemde circulaire van het CBG en de IGZ als in de jurisprudentie is benoemd dat een valide *informed consent* een belangrijke voorwaarde is voor het off-label voorschrijven van medicatie.⁴⁰ *Informed consent* wordt niet expliciet in artikel 68 lid 1 Gnw genoemd maar wel in nagenoeg alle protocollen, standaarden en richtlijnen. Daarmee vormt *informed consent* indirect wel degelijk een voorwaarde voor geoorloofd off-label voorschrijven ex artikel 68 lid 1 Gnw. Een valide *informed consent* is gebaseerd op een wetenschappelijk onderbouwde afweging van zowel de beoogde effecten als de potentiële risico's van een behandeling. Vanuit dit standpunt zou ook het overleg met de apotheker, zoals genoemd in artikel 68 lid 1 Gnw, geduid kunnen worden. Een apotheker is goed op de hoogte van bijwerkingen van geneesmiddelen en van eventuele interacties met andere medicatie en kan daardoor bijdragen aan een veiligere behandeling.

Ook in het geval van een behandeling van overgewicht met Ozempic zullen voorschrijvende artsen patiënten op een adequate manier moeten informeren over de bestaande risico's. Het ontbreken van een valide *informed consent* bij het off-label voorschrijven van Ozempic zorgt er immers voor dat een arts handelt in strijd met artikel 7:448 BW en daarmee indirect met artikel 68 lid 1 Gnw.

5.4 Gezondheidsrisico's

Het off-label voorschrijven van medicatie kan risico's met zich meebrengen voor de volksgezondheid. In het geval van Ozempic speelt dit op twee niveaus. Zoals reeds aangegeven kan een individuele patiënt last hebben van bijwerkingen en complicaties ten gevolge van een behandeling met Ozempic. Off-label gebruik van Ozempic kan echter ook risico's opleveren voor een patiëntenpopulatie in zijn geheel. Door het uitbundig voorschrijven van Ozempic als afslankmiddel dreigt er namelijk een tekort voor diabetespatiënten die afhankelijk zijn van dit middel.⁴¹ Recent kregen huisartsen zelfs het advies van de fabrikant om voorlopig het voorschrijven van Ozempic bij nieuwe patiënten te beperken.⁴² Het tekort is overigens mede in de hand gewerkt door het feit dat Ozempic buiten doktersvoorschrift om, en dus illegaal, tot voor kort ook via internet verkregen kon worden. In Nederland heeft de IGJ in 2022 een aantal webshops gesloten die Ozempic op deze manier aan de man brachten.⁴³

6. Aanbevelingen

Naar aanleiding van het voorgaande kan een aantal aanbevelingen worden geformuleerd die zouden kunnen leiden tot een verbetering van voorschrijfgedrag van off-label medicatie. Ten eerste dient artikel 68 lid 1 Gnw tekstueel te worden aangepast. De eerste regel benoemt als enige registrerende autoriteit het College. De meeste nieuwe medicijnen worden in Nederland echter niet door het CBG toegelaten maar door de EMA in een gecentraliseerde Europese procedure. Daarnaast moet een aantal inhoudelijke termen van het artikel door wetgever of rechtspraak verduidelijkt worden in het belang van de rechtszekerheid. Zo dient nader bepaald te worden wat de definitie is van een beroepsgroep en wat onder een protocol of onder een standaard verstaan moet worden. In het bijzonder moet duidelijk worden wanneer er sprake is van een protocol of standaard in ontwikkeling. Ook moet nadere invulling worden gegeven aan de eisen waaraan het overleg tussen voorschrijvend arts en apotheker behoort te voldoen en welke gevolgen hieraan kunnen worden verbonden. Wat gebeurt er als arts en apotheker het niet met elkaar eens zijn over de noodzaak om off-label medicatie voor te schrijven?

Daarnaast dient te worden gekeken naar het huidige systeem van toelating van geneesmiddelen tot de markt. Op dit moment is het voor fabrikanten vaak niet aantrekkelijk om een nieuwe indicatie voor een off-label geneesmiddel te laten registreren, ook al zijn er wel voldoende klinische gegevens beschikbaar die de werking van het medicijn aantonen. Een toegankelijker registratie van geneesmiddelen die bewezen effectief zijn voor een bepaalde indicatie zou betekenen dat er sneller sprake is van on-label voorschrijven. De beperkende werking van artikel 68 lid 1 Gnw is dan niet meer aan de orde. Bovendien zullen patiënten bij on-label medicatie door middel van de bijsluiter betere informatie ontvangen over bijwerkingen en risico's hetgeen bijdraagt aan een meer valide *informed consent*.

7. Conclusie

Ozempic is in Nederland geregistreerd als geneesmiddel tegen diabetes. Indien een arts Ozempic voorschrijft als

afslankmiddel is er sprake van een off-label toepassing. Voor off-label voorschrijven van medicatie door een arts zijn de voorwaarden in de loop van de tijd door middel van jurisprudentie en wetgeving ingekleurd. In de rechtspraak is dit hoofdzakelijk beperkt gebleven tot casuïstiek zonder dat daarbij uitspraken zijn gedaan over off-label voorschrijven in het algemeen. Wel kan geconcludeerd worden dat een valide *informed consent* en het ontbreken van een andere bewezen effectieve behandeling belangrij-

Het feit dat de effectiviteit van Ozempic onvoldoende wetenschappelijk is aangetoond en de onzekerheid over bijwerkingen maken bovendien dat de waarde van een *informed consent* beperkt zal zijn

ke argumenten kunnen zijn voor rechters om het off-label voorschrijven van geneesmiddelen toe te staan. Met de inwerkingtreding van de Geneesmiddelenwet in 2007 is verdere wettelijke invulling gegeven aan het off-label voorschrijven van medicatie. Volgens de eerste zin van artikel 68 lid 1 van deze wet is off-label voorschrijven van geneesmiddelen geoorloofd wanneer daarover binnen de beroepsgroep protocollen of standaarden zijn ontwikkeld. Wanneer protocollen en standaarden in ontwikkeling zijn,

bepaalt de tweede zin van artikel 68 lid 1 Gnw dat er overleg moet plaatsvinden tussen de voorschrijvend arts en een apotheker. Het begrip 'protocollen of standaarden in ontwikkeling' is voor meerdere uitleg vatbaar zo blijkt uit de jurisprudentie. Ook andere delen van de tekst van artikel 68 lid 1 Gnw moeten nog nader worden geïnterpreteerd door wetgeving en rechtspraak. Een valide *informed consent* wordt niet expliciet genoemd in artikel 68 lid 1 Gnw. Toch lijkt dit een vereiste te zijn voor het rechtmatig voorschrijven van off-label medicatie die indirect uit het artikel kan worden afgeleid.

Ongeacht voor welke interpretatie van het begrip 'protocollen en standaarden in ontwikkeling' wordt gekozen lijkt de wetenschappelijke onderbouwing voor Ozempic als afslankmiddel te mager. Bevestiging hiervan kan gevonden worden in het feit dat de EMA in juli 2023 verzocht heeft om nieuwe gegevens in verband met een mogelijk verhoogd risico op suïcidale gedachten en zelfverwonding na gebruik van Ozempic. Het feit dat de effectiviteit van Ozempic onvoldoende wetenschappelijk is aangetoond en de onzekerheid over bijwerkingen maken bovendien dat de waarde van een *informed consent* beperkt zal zijn ongeacht of de arts met een apotheker heeft overlegd. Alles overwegende moet dus geconcludeerd worden dat het off-label voorschrijven van Ozempic als afslankmiddel door een arts op dit moment niet voldoet aan de eisen van artikel 68 lid 1 Gnw en derhalve niet geoorloofd is. •

39. J.A. Lisman, 'Voorbij goed en kwaad. Off-label mag, maar niet zomaar', *Pharmaceutisch Weekblad* 2004, p. 895-899.

40. *Jaarrapport inspectie voor de gezondheidszorg 2003*, Den Haag: Inspectie voor de gezondheidszorg 2004, p. 115-116.

41. 'CBG waarschuwt voor aanhoudend tekort diabetesmedicijn Ozempic', *cbg-*

meb.nl, 17 maart 2023.

42. 'Aanhoudend tekort diabetesmedicijn Ozempic en Victoza', *cbg-meb.nl*, 17 november 2023.

43. V. Schouten, 'Inspectie fel op online verkoop van afslankmedicijn Ozempic', *De Telegraaf* 6 december 2022.