

Vergaderjaar 2013–2014

**29 477**

**Geneesmiddelenbeleid**

**Nr. 271**

**BRIEF VAN DE MINISTER VAN VOLKSGEZONDHEID, WELZIJN EN SPORT**

Aan de Voorzitter van de Tweede Kamer der Staten-Generaal

Den Haag, 6 maart 2014

Tijdens het vragenuur van dinsdag 28 januari jl. zijn, bij mijn afwezigheid, aan de Staatssecretaris van VWS mondelinge vragen gesteld door het lid Bruins Slot (CDA), over het bericht in de Telegraaf van 24 januari 2014 dat er iemand overleden zou zijn als gevolg van het gebruik van de Nuvaring (Handelingen II 2013/14, nr. 46, item 6, blz. 1–3). Tijdens dit overleg heeft de Staatssecretaris een brief aan de Tweede Kamer toegezegd waarin wordt ingegaan op enkele nadere vragen. Met deze brief voldoe ik aan deze toezegging.

De kernvraag die tijdens het vragenuur werd opgeworpen is hoe veilig de moderne anticonceptiemiddelen nu eigenlijk zijn. Dit betreft dan met name de zogenaamde derde en vierde generatiemiddelen. Volgens gegevens van het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb waren er tot dusver 37 meldingen over sterfgevallen die mogelijk verband houden met het gebruik van deze middelen, waarvan laatstelijk een melding met betrekking tot de Nuvaring. Daarnaast zijn er de meldingen van overlijden (41) na het gebruik van het anti-acnemiddel Diane-35, dat weliswaar een anticonceptieve werking heeft, maar daarvoor niet is geïndiceerd. De nadere vragen, waarop ik in deze brief zal ingaan, zijn wat het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) heeft gedaan met alle meldingen over bijwerkingen, en waarom derde en vierde generatie anticonceptiva nog steeds als (voldoende) veilig worden aangemerkt. Ook werd gevraagd wie nu het eindoordeel heeft in de gevallen waarin een melding geen definitief uitsluitel geeft over het verband tussen het gebruik van een geneesmiddel en de opgetreden bijwerking. Ten slotte werd gevraagd of huisartsen richtlijnen op het gebied van voorschrijven van anticonceptiva naleven en hoe die naleving verder kan worden bevorderd.

Voor een goed begrip zal ik eerst schetsen hoe Lareb en het CBG in het algemeen omgaan met meldingen van bijwerkingen. Daarna ga ik in op de meldingen over derde en vierde generatiemiddelen.

Nadat geneesmiddelen op de markt zijn toegelaten, is het beeld van het optreden en het beloop van bijwerkingen nog niet volledig.

Dit komt doordat geneesmiddelen vóór de registratie in een beperkte, selecte groep patiënten onderzocht zijn. Meestal zijn dit patiënten die naast de aandoening waarvoor het geneesmiddel bedoeld is, geen andere ziektes hebben. Kinderen, ouderen en zwangere vrouwen mogen meestal ook niet meedoen aan de onderzoeken. Is het geneesmiddel eenmaal goedgekeurd en toegelaten tot de markt, dan krijgen veel meer, maar ook veel meer verschillende patiënten het middel. Daarnaast kan de wijze waarop geneesmiddelen gebruikt worden afwijken van de omstandigheden die gelden tijdens de fase van het klinisch onderzoek. Om een geneesmiddel optimaal te kunnen gebruiken is het nodig dat er zoveel mogelijk kennis is over mogelijke bijwerkingen van het medicijn bij gebruik in de dagelijkse praktijk. Een manier om zicht te krijgen op mogelijke bijwerkingen en de omstandigheden waaronder deze in de praktijk kunnen optreden is zorgverleners en patiënten te vragen om bijwerkingen en vermoedens daarvan te melden. Deze meldingen geven waardevolle informatie over de manier waarop de geneesmiddelen gebruikt zijn, over de reden voor gebruik en over het eventueel bestaan van risicofactoren die de kans op een bijwerking vergroten. Het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb verzamelt, registreert en analyseert deze meldingen over bijwerkingen.

Elke melding bij Lareb wordt door een medisch en farmacologisch deskundige beoordeeld. Indien nodig worden bij de zorgverlener of melder aanvullende medische gegevens opgevraagd. Op basis van de beschikbare informatie over o.a. de medische voorgeschiedenis, de aanwezigheid van mogelijke andere oorzaken, de tijdsrelatie tussen gebruik en het optreden van de bijwerking, literatuuronderzoek en mogelijk farmacologische werkingsmechanisme, maakt de beoordelaar een inschatting van de mogelijkheid van een oorzakelijk verband tussen het gebruik van het geneesmiddel en de gemelde (vermoede) bijwerking. Daarbij is het vrijwel nooit mogelijk bij een individuele melding om een oorzakelijk verband onomstotelijk aan te tonen dan wel uit te sluiten. Dit geldt ook voor de meldingen van sterfgevallen na gebruik van derde en vierde generatie anticonceptiva. Het pilgebruik verhoogt het risico op trombose, maar trombose kan ook optreden zonder pilgebruik. Daarnaast spelen ook andere risicofactoren een rol zoals leeftijd, immobiliteit, roken en genetische factoren. Door de publiciteit van de voorbije periode zijn veel meldingen gedaan van sterfgevallen van jaren geleden. Het is niet mogelijk om per individuele melding een sluitend medisch eindoordeel te geven over het causale verband tussen het gebruik en de bijwerking. Hoewel het per individuele melding niet met zekerheid vast te stellen is dat het pilgebruik de oorzaak was van de trombose, stelt Lareb op basis van het vele onderzoek dat is gedaan met betrekking tot het verhoogde risico op trombose bij pilgebruik, dat een deel van de vrouwen niet was overleden als zij de pil niet gebruikt zouden hebben.

Belang en kracht van het meldsysteem is dat centraal alle ervaringen en vermoedens van bijwerkingen bij elkaar komen, zodat het inzicht in het optreden van en de kennis over bijwerkingen wordt vergroot. Naast het beoordelen van de afzonderlijke meldingen, worden daarom analyses en overzichten gemaakt van alle ontvangen informatie, waarbij ook de informatie uit de wetenschappelijke literatuur betrokken wordt. Periodiek heeft Lareb overzichten gemaakt van de meldingen over het (ook als anticonceptivum werkzame) anti-acnemiddel Diane-35, de Nuvaring en andere 3e en 4 generatie anticonceptiva.

Het CBG is hierbij door Lareb op de hoogte gehouden van aantallen en aard van de meldingen. In mei 2013 heeft Lareb een analyserapport gepresenteerd over de meldingen van trombo-embolische bijwerkingen na gebruik van Diane-35.

Ook werden zorgverleners geïnformeerd over de uitkomsten. In oktober 2013 publiceerde Lareb samen met het Nederlands Huisartsen Genootschap een artikel in het blad Medisch Contact over de lessen die uit de ontwikkelingen rond Diane-35 getrokken konden worden. Een uitgebreide analyse van de meldingen op Diane-35 zal binnenkort verschijnen in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde.

Naast de informatie van Lareb, ontvangt het CBG ook gegevens over bijwerkingen van de farmaceutische industrie, de handelsvergunninghouders. Deze zijn verplicht om bij het CBG zogenaamde periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's) in te dienen. Deze verslagen bevatten de samenvatting en wetenschappelijke afweging van voordelen en risico's en alle beschikbare gegevens van een geneesmiddel. De vergunninghouders analyseren hier meldingen, literatuur, alsmede klinisch en, farmacoepidemiologisch onderzoek. Het CBG ontvangt ook gegevens uit de andere lidstaten van de Europese Unie. Het College (en bevoegde registratieautoriteiten van andere lidstaten) rapporteren de nationale bijwerkingen aan de Europese databank die speciaal daarvoor in het leven is geroepen: de Eudravigilance-databank. Voor de houders van handelsvergunningen geldt dat zij de bijwerkingen verzamelen van geneesmiddelen die zij in de Europese Unie in de handel brengen.

Bij het CBG komt alle informatie over het geneesmiddel dus samen. Het CBG signaleert en analyseert bijwerkingen van geneesmiddelen gedurende de gehele levenscyclus van een geneesmiddel. Het CBG is ook het bestuursorgaan dat beslist of en zo ja welke maatregelen moeten worden getroffen ten aanzien van individuele geneesmiddelen. Dit wordt tezamen farmacovigilantie genoemd, en is een kerntaak van het CBG. Hierbij wordt nauw samengewerkt met de andere registratieautoriteiten in de EU, en in nationaal verband met universiteiten en met Lareb. Het CBG kijkt hierbij behalve naar de meldingen van Lareb ook naar andere informatiebronnen.

Om tot een zo goed mogelijke besluitvorming te komen integreert en beoordeelt het CBG gegevens vanuit de verschillende genoemde informatiebronnen. De beschikbare gegevens worden geëvalueerd. Dit kan leiden tot opname in de uitgebreide productinformatie voor arts en apotheker (SmPC) en in de patiëntenbijsluiters van bijvoorbeeld:

- een nieuwe bijwerking;
- een waarschuwing;
- een contra-indicatie;
- een inperking van indicaties.

In geval van een negatieve balans tussen werkzaamheid van een geneesmiddel en de risico's die zijn verbonden aan het gebruik ervan, zal worden overgegaan tot schorsing of doorhaling van de registratie. In geval van urgente veiligheidskwesties worden medische beroepsbeoefenaars door middel van publicaties en zogenaamde «Direct Healthcare Professional Communications» op de hoogte gebracht van de genomen maatregelen. Verder kan het CBG aanvullend kinetisch, farmacodynamisch, klinisch of epidemiologisch onderzoek initiëren of hiertoe signalen af geven naar nationale onderzoeksgroepen.

#### *Herbeoordeling derde en vierde generatie anticonceptiva*

In 2013 zijn de derde en vierde generatie anticonceptiva op Europees niveau herbeoordeeld door het Europees Geneesmiddelen bureau (EMA). Het CBG is vertegenwoordigd in het zogenaamde Risicobeoordelings-

comité van de EMA (PRAC). Dit comité speelt een belangrijke rol bij het toezicht op de risico's van geneesmiddelen in Europa. Begin 2013 is op initiatief van de Franse autoriteiten in Europees verband een herbeoordeling gestart van de werkzaamheid en risico's van alle geregistreerde gecombineerde hormonale anticonceptiemiddelen. Er bestond zorg over een mogelijk verschil in risico op bloedstolsels (trombose) tussen de verschillende gecombineerde hormonale anticonceptiemiddelen. Trombose komt meestal voor in een bloedvat in het been, waarbij in ernstige gevallen het stolsel kan losschieten en in de longslagader terecht kan komen (longembolie). Het risico op trombose is een bekende, maar zeldzame bijwerking en wordt uitgebreid vermeld in de bijsluiter.

Het CBG en de andere lidstaten hebben bij die herbeoordeling alle wereldwijd bekende gegevens meegenomen. Bij de herbeoordeling is specifiek gekeken naar onderlinge verschillen in het risico op trombose tussen de verschillende middelen.

Er is met name gekeken naar wetenschappelijke publicaties van onder andere epidemiologische studies, databases zoals Eudravigilance en naar periodieke veiligheidsrapporten van registratiehouders. Daarnaast werden de meldingen van artsen en apothekers en patiënten meegenomen die gedaan zijn bij Lareb. Deze meldingen bevestigen het bestaande beeld dat alle gecombineerde anticonceptiva een risico hebben op trombose.

De conclusie was, dat er geen nieuwe belangrijke data over de risico's beschikbaar zijn gekomen. In november 2013 zijn de conclusies van de herbeoordeling van de EMA bekend geworden:

- De voordelen van alle gecombineerde hormonale anticonceptiemiddelen wegen nog steeds op tegen de risico's (bijwerkingen).
- Het risico op trombose van alle gecombineerde hormonale anticonceptiemiddelen is nog steeds laag.
- Wel is het belangrijk dat vrouwen en artsen zich meer bewust worden van de risico's op trombose en de bijbehorende symptomen bij gebruik van gecombineerde hormonale anticonceptiemiddelen.

Het CBG heeft op zijn website een informatiedossier geplaatst, met daarin een overzicht van het tromboserisico van anticonceptiva. Dit risico wordt uitgedrukt in het aantal gevallen van trombose per jaar bij gebruik door 10.000 vrouwen. Uit het overzicht blijkt dat het risico bij vrouwen die in het geheel geen anticonceptie gebruiken 2 op 10.000 is. Tijdens een zwangerschap ligt dit risico echter tussen de 10 en de 30 gevallen, en vlak na een bevalling tussen de 50 en 100 per 10.000 vrouwen. Het tromboserisico tijdens het gebruik van orale anticonceptiva van de tweede generatie ligt tussen de 5 en 7 gevallen per 10.000 vrouwen, en bij gebruik van anticonceptiva van de derde en vierde generatie tussen de 6 en 12 per 10.000 gebruiksters. Weliswaar is het relatieve risico dus verhoogd, het absolute risico op trombose bij gecombineerde hormonale anticonceptiva blijft naar het oordeel van het CBG zeer laag, zeker in verhouding tot de grote omvang van het gebruik en de effectieve preventie van ongewenste zwangerschappen. Daarnaast vindt het CBG het belangrijk dat er voor zowel artsen als patiënten een keuzemogelijkheid is. De ene vrouw reageert immers anders dan een andere vrouw op een bepaald anticonceptivum. Er zijn vrouwen die tweede generatie anticonceptiva niet goed verdragen. De voorkeur van het CBG blijft dus om te starten met een pil van de tweede generatie en alleen over te stappen naar een derde generatiepil als de vrouw een pil van de tweede generatie niet verdraagt.

Het risico op trombose is dus bekend, en is destijds door de geneesmiddelenautoriteiten ook meegenomen bij de markttoelating. Tijdens de Europese herbeoordeling zijn geen nieuwe belangrijke data over de risico's beschikbaar gekomen. Om deze redenen vinden het CBG en de andere Europese geneesmiddelenautoriteiten dat er voor derde en vierde

generatie anticonceptiva nog steeds een plaats is. De baten-risico balans wordt nog steeds gunstig geacht, met inachtneming van de maatregelen om het tromboserisico te verkleinen.

Ten aanzien van de bewustwording van het tromboserisico worden nu verschillende maatregelen genomen. Doel van deze maatregelen is dat (potentiële) gebruiksters meer gerichte en actuele risico-informatie krijgen over trombose en de verschillen in risico op trombose tussen de verschillende gecombineerde hormonale anticonceptiemiddelen. Zij kunnen daardoor een beter geïnformeerde keuze maken welk anticonceptiemiddel het meest geschikt is en, samen met zorgverleners, alerter zijn op mogelijke bijwerkingen.

Vorige maand is door de 25 handelsvergunninghouders van deze middelen, in overleg met het CBG en de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) een brief met belangrijke risico-informatie uitgestuurd naar huisartsen, gynaecologen en (ziekenhuis)apothekers.

Bovendien heeft het CBG besloten om trainingsmateriaal op te stellen voor zowel de voorschrijver als de gebruiker. Het CBG heeft geconcludeerd dat de herbeoordeling er in Nederland toe geleid heeft dat er kritischer wordt gekeken naar het voorschrijven van de derde en vierde generatie anticonceptiepil. Volgens de Standaard Anticonceptie van het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) heeft een traditionele anticonceptiepil van de tweede generatie altijd de voorkeur.

Vorig jaar zijn wij, naar aanleiding van de berichtgeving over de Diane-35 pil, in gesprek gegaan met de meest betrokken beroepsgroepen over het voorschrijfgedrag van anticonceptiva, de mate waarin men patiënten informeert over de mogelijke risico's bij gebruik en het belang van het melden van ernstige bijwerkingen aan Lareb.

Dit heeft onder andere geleid tot hernieuwde aandacht en alertheid van de beroepsgroepen om patiënten bewust te attenderen op de mogelijke risico's van het gebruik van de derde en vierde generatiepillen. Zoals hierboven al gezegd, heeft het NHG gezamenlijk met Lareb een artikel gewijd aan de casuïstiek van de Dianepil, dat geplaatst is in Medisch Contact. Hierin werd het belang aangetoond van het melden van ernstige bijwerkingen door zorgverleners. Het is van belang dat artsen individuele risicofactoren toetsen bij het voorschrijven van anticonceptie. Ik verwacht dat al deze activiteiten de naleving van de NHG-Standaard Anticonceptie verder zullen verbeteren.

De Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport,  
E.I. Schippers