

**Vragen gesteld door de leden der Kamer, met de daarop door de regering gegeven antwoorden**

## 2598

Vragen van het lid **Van Gerven** (SP) aan de Minister voor Medische Zorg over *de miljoenenschikking van farmaceuten Bayer en Johnson & Johnson van Amerikaanse claims over het bloedverdunningsmiddel rivaroxaban (Xarelto)* (ingezonden 27 maart 2019).

Antwoord van Minister **Bruins** (Medische Zorg) (ontvangen 10 mei 2019). Zie ook Aanhangsel Handelingen, vergaderjaar 2018–2019, nr. 2363.

Vraag 1

Kent u het bericht «Farmaceuten betalen fors in schikking om bloedverdunner»?<sup>1</sup> Wat is uw reactie daarop?

Antwoord 1

Ja, ik ken dit bericht. Voor mijn reactie op dit bericht verwijs ik naar de volgende vraag.

Vraag 2

Wat vindt u van het feit dat Bayer en Johnson & Johnson stellen dat de schadeclaims ongegrond zijn en de schikking geen schuldbekentenis is dat het middel Xarelto, waar het hier om gaat, een verhoogde kans op spontane bloedingen veroorzaakt?

Antwoord 2

Deze stelling is geheel voor rekening van Bayer en Johnson & Johnson.

Vraag 3

Hoe ziet u deze ontwikkelingen in het licht van meldingen van de Stichting Farmaceutische Kengetallen dat steeds meer patiënten in Nederland dit middel gebruiken<sup>2</sup> en dus aan dezelfde risico's worden blootgesteld, terwijl het Geneesmiddelenbulletin heeft gesteld dat deze bloedverdunders geen eerstekeuzemiddelen zijn?<sup>3</sup>

<sup>1</sup> <https://www.nrc.nl/nieuws/2019/03/25/farmaceuten-betalen-fors-in-schikking-om-bloedverdunner-a3954502>

<sup>2</sup> <https://www.sfk.nl/publicaties/PW/2018/vaker-doac2019s-voor-starters-met-antistollingsmedicatie>

<sup>3</sup> <https://www.apothekersnieuws.nl/9218/geneesmiddelenbulletin-april-2016/>

### Antwoord 3

De Directe Orale Anticoagulantia (DOACs) zijn sinds 2008 geregistreerd en worden in Nederland sinds december 2012 ook vergoed voor de indicatie atriumfibrilleren. Het is dus een relatief nieuwe groep geneesmiddelen. Het is daarom niet verrassend dat het gebruik van deze middelen de afgelopen jaren is toegenomen. De situatie qua informatie over de risico's in Nederland is niet te vergelijken met die in de Verenigde Staten. Zo is er bij de introductie van deze middelen in Nederland voor de indicatie atriumfibrilleren uitgebreid stilgestaan bij de veiligheid en zijn daar maatregelen voor genomen. Uw Kamer is daarover in november 2012 geïnformeerd.<sup>4</sup>

In de Nederlandse productinformatie wordt het risico op bloedingen uitgebreid besproken en daarnaast treffen we in Nederland bij deze middelen zogenoemde additionele risico minimalisatie maatregelen. Te weten: extra informatie voor de patiënt in de vorm van een waarschuwingskaart die naast de bijsluiter in elke verpakking aanwezig is en een informatiegids voor de voorschrijver. Voorschrijvers en patiënten kunnen hiermee rekening houden bij het kiezen voor oude of nieuwe antistollingsmiddelen. Daarnaast staan deze middelen, net als overigens alle nieuw geregistreerde geneesmiddelen, onder extra toezicht van de registratieautoriteiten zoals het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA). Dit mede omdat er nog een aanvullende *Post Authorisation Safety Study* (PASS) wordt uitgevoerd door het bedrijf in samenwerking met het Pharmo Instituut, welke voornamelijk is gericht op de bloedingrisico's.

Huisartsen en medisch specialisten in Nederland hebben wetenschappelijke verenigingen die behandelrichtlijnen opstellen. In deze richtlijnen wordt op basis van wetenschappelijke literatuur advies gegeven over de optimale behandeling van een aandoening, rekening houdend met de voor- en nadelen van de verschillende geneesmiddelen. Voor enkele aandoeningen worden de DOACs genoemd als eerstekeuzemiddelen in de behandelrichtlijnen. Mede op basis van de informatie in deze richtlijnen kiezen de voorschrijvers, in samenspraak met de patiënt, een behandeling.

### Vraag 4

Bent u bereid maatregelen te nemen om te voorkomen dat een dergelijke situatie zich ook in Nederland voordoet? Zo ja, welke?

### Antwoord 4

In mijn antwoord op vraag 3 heb ik uitgelegd dat de situatie in Nederland niet te vergelijken is met die in de Verenigde Staten. Voorts heb ik ook aangegeven welke maatregelen er in Nederland zijn genomen.

### Vraag 5 en 6

Blijft u vasthouden aan de meerwaarde van Directe Orale AntiCoagulantia (DOAC's) als het middel Xarelto ten opzichte van antistollingsmiddelen van het type vitamine K-antagonist (VKA), die voorheen veelal door deze patiënten werden gebruikt? Kunt u in uw antwoord ingaan op de kosten van het middel en de resultaten van eventueel onderzoek dat is verricht naar de werkzaamheid en veiligheid, zoals interacties met andere geneesmiddelen en de specifieke Nederlandse situatie die uitzonderlijk is vanwege de nauwkeurige controle van patiënten door middel van trombosediensten?

Hoe is de actuele situatie als het gaat om onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid van DOAC's vergeleken met de antwoorden van uw voorganger in 2015? Welke onderzoeksresultaten zijn sindsdien bekend geworden en welke conclusies kunnen daaruit worden getrokken?<sup>5</sup>

### Antwoord 5 en 6

De bruto uitgaven aan rivaroxaban (Xarelto) waren in 2017 circa € 46 miljoen (inclusief btw)<sup>6</sup>. Voor de toepassing van rivaroxaban binnen de indicatie atriumfibrilleren loopt sinds 2013 een financieel arrangement. Door vertrou-

<sup>4</sup> Kamerstuk 29 477, nr. 207

<sup>5</sup> Aangangsel Handelingen, vergaderjaar 2014–2015, nr. 1675

<sup>6</sup> [https://www.gipdatabank.nl/databank#/g//B\\_01-basis/vg/B01AF07](https://www.gipdatabank.nl/databank#/g//B_01-basis/vg/B01AF07)

welijke kortingen binnen dit arrangement vallen de werkelijke kosten in de praktijk lager uit.

Elk nieuw geneesmiddel en zeker een nieuwe geneesmiddelgroep betekent een uitbreiding in de keuzemogelijkheden van arts en patiënt. DOACs hebben een aantal praktische voordelen ten opzichte van vitamine-K antagonist (VKAs). Bij het gebruik van DOACs is regelmatig bloedprikken voor het meten van het antistollingseffect niet nodig en hoeft de dosering op basis van het antistollingseffect niet worden aangepast. De patiënt kan daardoor een vaste dosering gebruiken. Het bijwerkingsprofiel van DOACs is anders dan dat van de VKAs. Zo komen bij DOACs maagbloedingen iets vaker voor, terwijl bij VKAs de kans op hersenbloedingen iets hoger ligt. Op basis van het risicoprofiel van de patiënt en de voorkeuren van een patiënt kan er of gekozen worden voor een VKA of voor een DOAC in samenspraak met de arts.

Net als bij VKAs, de oorspronkelijke antistollingsmiddelen, komen interacties met andere geneesmiddelen voor die het antistollingseffect van DOACs veranderen. Ook bij DOACs vindt medicatiebewaking plaats en in de productinformatie staat duidelijk aangegeven of het nodig is om de dosering aan te passen als een patiënt ook andere geneesmiddelen gebruikt.

Indien patiënten VKAs gebruiken, vindt er een nauwkeurige controle plaats van het antistollingseffect door de trombosedienst. Bij de trombosedienst worden de bloedwaarden bepaald en wordt gekeken of de patiënt de geneesmiddelen goed gebruikt en eventueel een andere dosering nodig heeft. De kwaliteit van antistolling bij gebruik van VKAs is in Nederland vergelijkbaar met andere landen en ook vergelijkbaar met de experimentele studies waarin de DOACs voor registratiedoeleinden werden vergeleken met de VKA warfarine (Bezemer I, Neth J Med, 2013)<sup>7</sup>.

ZonMw financiert vanuit het programma Goed Gebruik Geneesmiddelen twee onderzoeken. Allereerst de DUTCH-AF patiëntenregistratie<sup>8</sup>, welke uit twee delen bestaat. Om voor de dagelijkse praktijk in kaart te brengen hoe de DOACs werken, worden alle patiënten met atriumfibrilleren (AF) in Nederland in een nationaal register, DUTCH-AF registry genaamd, samengebracht. De registratie is niet bedoeld om DOACs en VKAs te vergelijken maar is gericht op een onderbouwing wanneer welk middel het beste ingezet kan worden (de plaatsbepaling) op basis van informatie van patiënten die de middelen in hun dagelijkse leven gebruiken. Daarnaast wordt vanuit het register in het onderzoek aandacht besteed aan therapietrouw (of patiënten hun geneesmiddelen innemen zoals voorgeschreven). Er zijn nog geen resultaten te melden wat betreft de uitkomsten van behandeling aangezien het verzamelen en analyseren van de data veel tijd kost.

Naast de DUTCH-AF loopt ook het project FRAIL-AF gericht op antistolling gebruik bij oudere patiënten<sup>9</sup>. Dit project is gestart in december 2016 en er wordt onderzocht of DOAC gebruik een minstens zo goed alternatief is als VKA gebruik bij kwetsbare ouderen met AF. Er zijn nog geen resultaten van dit onderzoek.

Sinds 2016 zijn ongeveer 4000 artikelen verschenen over DOACs. Deze nieuwe data hebben niet geleid tot aanpassingen van het gebruik binnen de goedgekeurde indicaties. Ook in de Europese veiligheidsrapportages van de DOACs, waar de balans tussen werkzaamheid en veiligheid periodiek bekeken wordt, blijft de baten/risico balans positief voor gebruik van DOACs binnen de goedgekeurde indicaties. Daarnaast bewaakt het nationale bijwerkingencentrum Lareb alle bijwerkingen en ook hierbij zijn geen nieuwe gegevens bekend geworden die het algemene oordeel over DOACs in negatieve zin beïnvloeden.

Extra onderzoek naar de werkzaamheid en veiligheid acht ik daarom niet nodig.

<sup>7</sup> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23723113>

<sup>8</sup> <https://www.zonmw.nl/nl/onderzoek-resultaten/geneesmiddelen/nieuwsberichten-in-content-pagina/patientenregistratie-voor-betere-antistollingsbehandeling-bij-hartritmestoornis/>

<sup>9</sup> <https://www.zonmw.nl/nl/onderzoek-resultaten/doelmatigheidsonderzoek/programmas/project-detail/goed-gebruik-geneesmiddelen/optimising-anticoagulant-management-in-frail-elderly-patients-with-af-the-frail-af-study/>

#### Vraag 7 en 8

Deelt u de analyse van het Geneesmiddelenbulletin dat:

- rivaroxaban onmiskenbaar zijn weg heeft gevonden in de Nederlandse medische praktijk, bij een beperkt aantal geregistreerde indicaties: bij een VTE (veneuze trombo-embolie, behandeling en preventie), en ter preventie van trombusvorming bij atriumfibrilleren zonder hartklepafwijking of comorbiditeit en na een acuut coronair syndroom gecombineerd met een trombocytenaggregatierepmer;
- het opvallend is hoe het aantal gebruikers van rivaroxaban zo heeft kunnen toenemen in Nederland, aangezien de werkzaamheid en veiligheid zelden of nooit werd vergeleken met Nederlandse standaardzorg;
- de resultaten van onderzoek naar de werkzaamheid van rivaroxaban bij indicaties die niet in Nederland geregistreerd zijn (langdurige antistolling na elke VTE, secundaire cardiovasculaire preventie in combinatie met acetylsalicylzuur en secundaire cardiovasculaire preventie bij een beroerte met onbekende oorzaak) waarbij het werd vergeleken met acetylsalicylzuur teleurstellend zijn en het risico op bloedingen vaak veel groter bleek;
- bij de geregistreerde indicatie van rivaroxaban voor verlengde antistolling tot 30 dagen na een initiële antistolling bij een knie- of heupvervangende operatie acetylsalicylzuur (100 mg) even veilig en effectief als rivaroxaban lijkt en een interessante bevinding die uitnodigt tot verder onderzoek, zeker uit kostenoverwegingen;
- er nog geen directe antagonist is van rivaroxaban die ingezet kan worden bij overdosering of het optreden van ernstige bloedingen;
- al met al zijn er nog steeds voldoende redenen zijn om terughoudend te blijven met het voorschrijven van direct werkende antistollingsmiddelen (DOACs) zoals rivaroxaban?

Wilt u op elk van de punten in de analyse van het Geneesmiddelenbulletin afzonderlijk ingaan?<sup>10</sup>

#### Antwoord 7 en 8

- Het aantal gebruikers van rivaroxaban is inderdaad toegenomen van 12.718 gebruikers in 2013 tot 84.216 in 2017 op basis van de GIP-databank<sup>11</sup>. In deze databank is het niet mogelijk de verschillende indicaties waarvoor rivaroxaban werd voorgeschreven te achterhalen. Ik deel de analyse van het Geneesmiddelenbulletin dat rivaroxaban zijn weg heeft gevonden in de Nederlandse medische praktijk, bij de geregistreerde indicaties.
- In de wereldwijde onderzoeken die hebben geleid tot toelating van de DOACs hebben Nederlandse patiënten en ziekenhuizen meegedaan. Zoals in het antwoord op vraag 5 al is genoemd, zijn de uitkomsten in Nederland niet heel anders dan buiten Nederland. Resultaten uit internationaal wetenschappelijk onderzoek, waar Nederlandse ziekenhuizen en patiënten dus ook aan meegedaan hebben, gelden daarom ook voor de Nederlandse situatie.
- De vergoeding van DOACs in Nederland is beperkt tot indicaties en patiënten (binnen de geregistreerde indicaties) waarbij een meerwaarde is vastgesteld. Deze zijn vastgelegd in nadere vergoedingsvoorwaarden (bijlage 2 voorwaarden) en zijn gebaseerd op de beoordeling door het Zorginstituut van geschikte uitgevoerde studies met deze middelen. Hierbij is ook de vergelijking gemaakt met de huidige standaardbehandelingen (o.a. acetylsalicylzuur) voor deze patiënten in Nederland.
- De resultaten van de onderzoeken bij de niet geregistreerde indicaties zijn bekend en deze resultaten zijn ook precies de reden waarom deze indicaties niet in de productinformatie zijn opgenomen. Alleen voor die indicaties waarbij de baten/risico balans positief is, vindt goedkeuring door de Europese en Nederlandse registratieautoriteiten plaats.
- De Nederlandse behandelrichtlijnen van huisartsen en medisch specialisten worden regelmatig aangepast en herzien. Dit gebeurt op basis van de resultaten van medisch wetenschappelijk onderzoek. Ook doelmatigheid wordt hierin meegenomen. Zoals al eerder gezegd, zijn er sinds 2016 ongeveer 4000 artikelen verschenen over DOACs. Het onderzoek waar u

<sup>10</sup> <https://www.ge-bu.nl/artikel/recent-onderzoek-naar-rivaroxaban?full>

<sup>11</sup> [https://www.gipdatabank.nl/databank#/g/B\\_01-basis/gebr/B01AF](https://www.gipdatabank.nl/databank#/g/B_01-basis/gebr/B01AF)

naar verwijst is daar één van. Ik vertrouw erop dat de resultaten van al deze onderzoeken zullen worden meegenomen in toekomstige aanpassingen van de behandelrichtlijnen.

- De Europese geneesmiddelenautoriteit EMA heeft op 28 februari 2019 positief geadviseerd over toelating van Ondexxya (andexanet alfa)<sup>12</sup>. Gewoonlijk neemt de Europese Commissie een dergelijk advies binnen twee maanden over en geeft dan een handelsvergunning af. Dit middel is de eerste directe antagonist van rivaroxaban en apixaban en kan, na registratie, worden ingezet als patiënten die DOACs gebruiken een bloeding krijgen.
- De betrokken beroepsgroepen geven, op grond van de beschikbare gegevens, in een aantal situaties de voorkeur aan DOACs boven VKAs. Dit heeft voornamelijk te maken met de veiligheid (lagere kans op bloedingen in de hersenen) tijdens het gebruik van deze middelen.

---

<sup>12</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-ondexxya\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-ondexxya_en.pdf)