

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

### 1396

Vragen van het lid **Ploumen** (PvdA) aan de Minister voor Medische Zorg over *het niet toelaten van een geneesmiddel dat vooral effectief is voor vrouwen met hartklachten* (ingezonden 9 december 2019).

Antwoord van Minister **Bruins** (Medische Zorg) (ontvangen 20 januari 2020)  
Zie ook Aanhangsel Handelingen, vergaderjaar 2019–2020, nr. 1193.

#### Vraag 1

Bent u op de hoogte van het bestaan van het geneesmiddel Ranolazine en het pleidooi van cardioloog Angela Maas en Hartpatiënten Nederland om dit middel te vergoeden? Zo ja, wat is uw reactie op dit pleidooi?

#### Antwoord 1

Ja, ik ben hiervan op de hoogte. Zorginstituut Nederland heeft mij in 2010 geadviseerd om ranolazine (Ranexa) niet op te nemen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Sindsdien is het middel niet opnieuw beoordeeld door het Zorginstituut. Indien er nieuwe gegevens beschikbaar zijn die de effectiviteit van ranolazine bij een bepaalde groep patiënten onderbouwen, dan kan de registratiehouder een verzoek tot herbeoordeling voor opname in het GVS indienen bij het Zorginstituut. Het Zorginstituut zal mij dan over opname van ranolazine in het basispakket adviseren. Van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) begrijp ik dat ranolazine op dit moment niet op de markt is in Nederland.

#### Vraag 2

Wat vindt u van het feit dat dit geneesmiddel specifiek voordelen biedt voor vrouwen met angina pectoris klachten?<sup>1</sup>

<sup>1</sup> <https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/jwh.2018.7019>;  
Journal of Women's Health Vol. 28, No. 5 Original Articles;  
Ranolazine Reduces Angina in Women with Ischemic Heart Disease: Results of an Open-Label, Multicenter Trial.

#### Antwoord 2

Het is niet aan mij om de effectiviteit van een geneesmiddel te beoordelen. Dat is in dit geval aan het Zorginstituut. Over de betekenis van het onderzoek achter verwijzing<sup>2</sup> doe ik dan ook geen uitspraken.

#### Vraag 3

Kunt u aangeven in hoeverre in Nederland verschil in symptomen tussen mannen en vrouwen, bij een opkomende hartaanval, in de praktijk leidt tot een verschillende aanpak?

#### Antwoord 3

Van de Nederlandse Vereniging Voor Cardiologie (NVVC) begrijp ik dat een hartinfarct zich op diverse manieren kan uiten, en dat dit per patiënt kan verschillen. Artsen houden hierbij rekening met een mogelijk verschil tussen mannen en vrouwen. Ook de aanpak van het hartinfarct verschilt per patiënt. Artsen bepalen op basis van de diagnose het beleid. De aanpak verschilt per onderliggende oorzaak, die voor mannen en vrouwen verschillend kan zijn, maar artsen bepalen de aanpak altijd per individuele patiënt. Bij een «opkomend hartinfarct» verschilt de aanpak feitelijk niet tussen mannen en vrouwen. In het algemeen beoordelen artsen eerst met hartkatherisatie of er een vernauwing is van de kransslagaders. Meestal is hiervan sprake – bij mannen én bij vrouwen – en volgt er een dotterbehandeling met stentplaatsing, gevolgd door nabehandeling met geneesmiddelen volgens de richtlijnen. Als er géén sprake is van een vernauwing, dan overwegen artsen andere, minder vaak voorkomende oorzaken van schade aan de hartspier. Dit zijn bijvoorbeeld een scheur in de binnenste laag van de kransslagader, verkramping van de kransslagaders of Takotsubo-cardiomyopathie (een ziekte van de hartspier waarbij de linker hartkamer plots niet meer goed pompt). Deze drie voorbeelden komen vaker voor bij vrouwen dan bij mannen en kennen een verschillende nabehandeling.

#### Vraag 4

Klopt het dat Ranolazine in 2013 voor het laatst is onderzocht door het Zorginstituut en dat toen werd geconcludeerd dat Ranolazine een therapeutische minderwaarde heeft ten opzichte van andere middelen die gebruikt worden bij patiënten met stabiele angina pectoris?

#### Antwoord 4

Het advies van het Zorginstituut dateert uit 2010. Daarin concludeerde het Zorginstituut dat ranolazine een therapeutische minderwaarde had ten opzichte van de standaardbehandeling, als extra therapie bij patiënten met stabiele angina pectoris die onvoldoende baat hebben bij de eerstelijnsbehandeling of deze niet verdragen. Op basis van de toen beschikbare studies heeft het Zorginstituut vastgesteld dat het niet mogelijk was om te bepalen of de gevonden beperkte verbetering van de inspanningstolerantie klinisch relevant is, vanwege methodologische beperkingen in de klinische onderzoeken. Daarnaast concludeerde het Zorginstituut dat de toepasbaarheid van ranolazine beperkt wordt door de nauwe veilige therapeutische grenzen en het optreden van veel interacties met middelen die vaak bij deze groep patiënten worden voorgeschreven.

#### Vraag 5

Klopt het dat toen niet specifiek is gekeken naar de geregistreerde patiëntenpopulatie die niet uitkomen met eerstelijns therapieën? Klopt het dat vrouwen vaker dan mannen in deze categorie vallen?

#### Antwoord 5

In 2010 heeft het Zorginstituut de toentertijd gepubliceerde onderzoeken met ranolazine bestudeerd. Het klopt dat deze studies niet specifiek keken naar de populatie die niet uitkomt met eerstelijns therapieën. Het middel werd in deze

<sup>2</sup> <https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/jwh.2018.7019>;  
Journal of Women's Health Vol. 28, No. 5 Original Articles;  
Ranolazine Reduces Angina in Women with Ischemic Heart Disease: Results of an Open-Label, Multicenter Trial.

studies dus niet conform de geregistreerde indicatie onderzocht. Dat is ook een van de methodologische beperkingen die het Zorginstituut in zijn advies noemt.

De NVVC heeft mij laten weten dat er aanwijzingen zijn dat vrouwen vaker dan mannen niet uitkomen met eerstelijns therapie. Bij vrouwen berust angina pectoris vaker op een verminderde functie van de kransslagaders (coronaire vaatdysfunctie) in plaats van op vernauwing van de kransslagaders (obstructief coronairlijden). Coronaire vaatdysfunctie – bij vrouwen vaker de oorzaak van angina pectoris – reageert in ongeveer 30% niet op uitgebreide medicamenteuze therapie voor angina pectoris. Voor angina pectoris op basis van obstructief coronairlijden ligt dit percentage waarschijnlijk een stuk lager.

Vraag 6 en 7

Is tijdens deze beoordeling van Ranolazine door het Zorginstituut ook specifiek gekeken naar het verschil in effect van dit geneesmiddel bij mannen ten opzichte van vrouwen? Zo nee waarom niet? Wat is uw mening over de actuele waarde van het destijds door het Zorginstituut uitgevoerde onderzoek naar Ranolazine?

Bent u ervan op de hoogte dat Ranolazine vooral bij vrouwen met angina pectoris een positief effect laat zien op de kwaliteit van leven en soms zelfs levensreddend kan zijn voor vrouwen?

Antwoord 6 en 7

Het Zorginstituut heeft bij de beoordeling van ranolazine niet specifiek gekeken naar een verschil in effect tussen mannen en vrouwen. De aanvraag van de fabrikant van ranolazine was ook niet specifiek gericht op toepassing bij vrouwen of mannen. Ook de registratietekst van ranolazine vermeldt geen specifiek voordeel voor vrouwen. De EMA concludeerde bij de Europese markttoelating in 2008 dat werkzaamheid en veiligheid van ranolazine vergelijkbaar zijn tussen mannen en vrouwen. Bij de beoordeling in 2010 heeft het Zorginstituut de belanghebbende partijen gehoord, waaronder de NVVC. Uit deze consultatie zijn geen signalen naar voren gekomen die een voordeel specifiek bij vrouwen met angina pectoris bepleiten.

Indien er nieuwe gegevens beschikbaar zijn die het specifieke voordeel voor toepassing van ranolazine bij vrouwen met angina pectoris onderbouwen, dan kan de registratiehouder een verzoek tot herbeoordeling voor opname in het GVS indienen bij het Zorginstituut. Het Zorginstituut zal mij daar dan over adviseren.

Vraag 8

Staat Ranolazine sinds 2013 in de angina pectoris richtlijnen? Zo ja, hoe rijmt u, dat gespecialiseerde artsen dit middel adviseren en voorschrijven, maar patiënten het niet vergoed krijgen?

Antwoord 8

Het klopt dat de richtlijn «Stabiele kransslagaderziekte» van de European Society of Cardiology (2013), melding maakt van ranolazine als optie voor aanvullende, tweedelijns therapie. De NVVC onderschrijft deze richtlijn. Om voor opname in het GVS in aanmerking te komen dient, zoals vermeld in mijn antwoord op vraag 7, de gebruikelijke procedure zoals die voor elk geneesmiddel geldt, gevolgd te worden.

De Nederlandse huisartsenrichtlijn (NHG-Standaard) «Stabiele angina pectoris» (2019) laat ranolazine buiten beschouwing, omdat het middel niet in Nederland op de markt is.

Vraag 9

Wat zijn de kosten van Ranolazine voor een patiënt? Vindt u dit kosten die redelijkerwijs voor eigen rekening van deze patiënten behoren te komen?

Antwoord 9

De prijs van ranolazine is mij niet bekend omdat het middel in Nederland niet op de markt is.

Vraag 10

In welke landen wordt Ranolazine wel vergoed?

#### Antwoord 10

Ik heb voor het antwoord op deze vraag het PPRI-netwerk geraadpleegd, een netwerk van nationale prijs- en vergoedingsautoriteiten (voornamelijk in Europa). Negentien landen hebben gereageerd (tabel). In 7 van deze 19 landen is ranolazine niet op de markt. In 4 van de 12 landen waar ranolazine wel beschikbaar is, wordt het middel niet (meer) vergoed.

**Tabel Vergoeding ranolazine in andere landen**

Land	Status
Albanië	Op de markt, vergoed bij therapieresistente angina pectoris
België	Niet op de markt
Canada	Niet op de markt
Denemarken	Niet op de markt
Duitsland	Op de markt, vergoed met een bijbetaling van 10%
Hongarije	Niet op de markt
Israël	Niet op de markt
Kroatië	Op de markt, deels vergoed (bijbetaling) bij therapieresistente kransslagaderziekte
Letland	Op de markt, in 2020 alleen nog vergoed voor patiënten die in 2019 startten
Litouwen	Op de markt, per 2020 niet meer vergoed voor nieuwe patiënten
Malta	Op de markt, niet vergoed (aanvraag loopt)
Noorwegen	Niet op de markt, geïmporteerd product individueel vergoed na goedkeuring
Oostenrijk	Op de markt, vergoed bij therapieresistente angina pectoris
Slovenië	Op de markt, vergoed bij therapieresistente angina pectoris
Slowakije	Op de markt, niet vergoed
Spanje	Op de markt, vergoed
Turkije	Op de markt, vergoed bij therapieresistente angina pectoris
Verenigd Koninkrijk	Op de markt, vergoed
Zweden	Niet op de markt

#### Vraag 11 en 12

Welke wetenschappelijke studies zijn, sinds de beoordeling door het Zorginstituut in 2013, verschenen over de effectiviteit van dit middel bij vrouwen? Zijn de conclusies uit deze studies voor u aanleiding om Ranolazine wél te vergoeden? Zo nee, waarom niet, kunt u dit uitgebreid beargumenteren?

Vindt u bovenstaande overwegingen, en met name het feit dat bij eerdere beoordeling niet specifiek is gekeken naar man-vrouw verschillen in de effectiviteit van Ranolazine, net als ik, aanleiding om tot toelating en vergoeding van dit geneesmiddel over te gaan? Zo nee, kunt u uitleggen op grond van welke wetenschappelijke studies u toch besluit dit middel niet te vergoeden?

#### Antwoord 11 en 12

Ik heb geen zicht op nieuwe studies naar het effect van ranolazine bij vrouwen. Mochten er nieuwe gepubliceerde wetenschappelijke inzichten zijn, dan is het aan de fabrikant van ranolazine om bij het Zorginstituut een herbeoordeling aan te vragen. Pas na een positief advies van het Zorginstituut kan ik overgaan tot opname van ranolazine in het verzekerde pakket. Op dit moment kan ik enkel uitgaan van het Zorginstituut advies uit 2010. Op basis daarvan heb ik geen aanleiding om ranolazine in het GVS op te nemen.