

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

### 1431

Vragen van het lid **Bergkamp** (D66) aan de Minister voor Medische Zorg over *genderspecifieke gezondheidszorg* (ingezonden 11 december 2019).

Antwoord van Minister **Bruins** (Medische Zorg) (ontvangen 21 januari 2020).

Vraag 1

Bent u bekend met het artikel «Vrouw hoeft maar half zoveel hartmedicatie te slikken als man»?<sup>1</sup>

Antwoord 1

Ja.

Vraag 2

Bent u bekend met het artikel «Mannen blokkeerden hartmedicijn voor vrouwen»? Klopt het dat het medicijn Ranolazine in Nederland niet wordt vergoed?<sup>2</sup>

Antwoord 2

Ja. Ja.

Vraag 3, 4, 5, 8 en 9

Klopt het dat (hart)medicatie op de markt kan komen voor zowel mannen als vrouwen wanneer de man/vrouw-verdeling in de onderzoeksgroep ongelijk verdeeld is? Brengt dit risico's mee voor patiënten?

Klopt het dat medicijnen alleen worden toegelaten door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) wanneer deze voldoende zijn onderzocht bij de doelgroep? Zo ja, wanneer is een medicijn voldoende onderzocht en hoe wordt een doelgroep gedefinieerd?<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Volkskrant, 23 augustus 2019, «Vrouw hoeft maar half zoveel hartmedicatie te slikken als man» (<https://www.volkskrant.nl/nieuws-achtergrond/vrouw-hoeft-maar-half-zoveel-hartmedicatie-te-slikken-als-man~b5f0d3fd/>).

<sup>2</sup> FD.nl, 29 november 2019, «Mannen blokkeerden hartmedicijn voor vrouwen» (<https://fd.nl/economie-politiek/1326309/mannen-blokkeerden-hartmedicijn-voor-vrouwen>).

<sup>3</sup> College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, Man-vrouwverschillen bij medicijngebruik (<https://www.cbg-meb.nl/onderwerpen/medicijninformatie-man-vrouw-verschillen-en-medicijnen>).

Zijn er verdere regels op nationaal, dan wel Europees niveau, met betrekking tot het aantal mannen en vrouwen dat meedoet aan onderzoek naar medicatie? Zo ja, wat zijn deze regels?

Klopt het dat er geen verplichting is om een aparte adviesdosis op te stellen voor mannen én vrouwen bij het op de markt brengen van een geneesmiddel?

Welke instantie is verantwoordelijk voor het bijhouden van de laatste inzichten over adviesdosissen en bijwerkingen en op welke manier wordt dit gedeeld onder artsen?

Antwoord 3, 4, 5, 8 en 9

Geneesmiddelen worden geregistreerd op basis van een pakket aan onderzoeken, waaronder klinische en preklinische. Een review door het CBG van recente dossiers bevestigt dat het kan voorkomen, dat de verhouding man/vrouw in geneesmiddelenstudies niet gelijk is. Deels worden zulke verschillen verklaard doordat de man/vrouw verhouding van de ziekte ook niet gelijk is. Het CBG vindt het belangrijk dat in geneesmiddelstudies de onderzoekspopulatie representatief is voor de uiteindelijk te behandelen patiënt, zodat de gevonden geneesmiddeleffecten in de studie kunnen worden vertaald naar de dagelijkse praktijk. Voor sommige «oudere» geneesmiddelen, maar ook soms in meer recente (cardiovasculaire) dossiers, zijn de klinische studies niet volledig representatief voor de uiteindelijke te behandelen populatie. Dit heeft te maken met in- en exclusiecriteria van de studies, die zo worden gekozen dat de effecten van het te onderzoeken geneesmiddel zo goed mogelijk kunnen worden vastgesteld. In de richtlijnen voor geneesmiddelonderzoek en -beoordeling staat beschreven, hoe effecten van geneesmiddelen in relevante subgroepen moeten worden geëvalueerd. Dit geldt niet alleen voor mannen of vrouwen, maar er wordt bijvoorbeeld ook specifiek aandacht gevraagd voor ouderen, personen met nier- en/of leverfunctiestoornissen en patiënten met verschillende ernst/ gradaties van een bepaald ziektebeeld. Voor deze specifieke subgroepen worden dan subgroep analyses uitgevoerd om te kijken of er sprake is van substantiële verschillen. Dit wordt *effect modificatie* genoemd.

In de publiek toegankelijke Europese beoordelingsrapporten wordt aandacht besteed aan deze subgroep analyses. Indien klinische relevante verschillen worden gevonden, leiden deze analyses tot aangepaste (doseer)adviezen in, of waarschuwingen bij, het bedoelde gebruik van een geneesmiddel zoals beschreven in de wetenschappelijke productinformatie, de zogenaamde Summary of Product Characteristics (SmPC). Als subgroepen niet de zelfde hoeveelheid mannen en vrouwen bevatten, zijn er statistische methodes vastgesteld waarmee eventuele verschillen tussen mannen en vrouwen betrouwbaar kunnen worden aangetoond. Deze subgroepen moeten daarvoor wel voldoende groot zijn om het effect te laten zien. Cardiovasculaire uitkomststudies zijn vaak erg groot (vele duizenden patiënten), dus ondanks dat het aantal vrouwen in deze studies kleiner kan zijn dan het aantal mannen zijn de aantallen vrouwen nog dusdanig groot, dat het goed mogelijk is om potentiële verschillen te ontdekken.

Er zijn geen absolute of minimale aantallen – vrouwelijke en/of mannelijke – patiënten te definiëren. Dit hangt namelijk sterk af van het ziektebeeld en het te onderzoeken effect. Wel is er een wereldwijde richtlijn (ICH E1), die definieert dat voor geneesmiddelen voor chronisch gebruik minimaal 1500 personen op een moment moeten zijn blootgesteld aan het middel en minimaal 100 patiënten gedurende een jaar.

Aparte doseeradviezen voor subgroepen worden gegeven op basis van de bevindingen in bovengenoemde studies. Een aantal subgroepen wordt standaard benoemd in de SmPC, maar aparte adviezen voor vrouwen worden alleen opgenomen indien dit relevant is. Het CBG monitort geneesmiddelen ook na registratie, dus ook als er verschillen tussen mannen en vrouwen waarneembaar worden in de dagelijkse praktijk. Waar nodig kan dit leiden tot een herziening van de SmPC, die primair bedoeld is voor behandelaren.

Vraag 6

Klopt het dat het gebruik van hormonale anticonceptie door vrouwen, de menstruatiecyclus van vrouwen en eventuele zwangerschap van invloed kunnen zijn op de werking van medicatie? Is dit onderdeel van de eisen die worden gesteld aan het onderzoek naar de werking van medicatie?

#### Antwoord 6

De menstruatiecycclus en het gebruik van hormonale contraceptie kunnen mogelijk tot verschillen in geneesmiddeleffecten leiden. Mogelijke interacties met hormonale contraceptie worden in de regel onderzocht in specifieke (fase 1) geneesmiddelinteractie studies, wanneer preklinisch onderzoek hier aanleiding toe geeft en de verwachting is dat het (nieuwe) geneesmiddel gebruikt gaat worden door vrouwen die ook hormonale conceptie gebruiken. Voor langdurig te gebruiken middelen worden geneesmiddeleffecten gedurende de hele (lange) studieduur verzameld en zullen effecten tijdens verschillende fases van de menstruatiecycclus worden geëvalueerd indien vrouwen met een intacte menstruatiecycclus tot de te onderzoeken populatie behoren.

#### Vraag 7

Klopt het dat vrouwen 60% meer kans hebben op bijwerkingen van geneesmiddelen dan mannen? Zo nee, wat is het juiste percentage?<sup>4</sup>

#### Antwoord 7

Het klopt dat vrouwen vaker bijwerkingen melden dan mannen. Deze meldingen kunnen worden verklaard door sekse (fysiologische), door gender (sociaalpsychologische) gerelateerde factoren en doordat vrouwen meer geneesmiddelen gebruiken. Het percentage van 60% wordt weleens genoemd. In een recent onderzoek (de Vries et al. 2019 Br J Clin Phar), vindt men in 15% van onderzochte combinaties van geneesmiddelen en bijwerkingen een statistisch verschil, wanneer er rekening wordt gehouden met het verschil in geneesmiddelengebruik tussen man en vrouw. Soms zijn die verschillen groot, soms minder groot. Opvallend is dat vrouwen in klinische studies ook meer bijwerkingen melden als zij onderdeel zijn van de controle-(placebo)groep (nocebo effect).

#### Vraag 10

Deelt u de mening dat het van groot belang is om de kennis over verschillen in werking van medicijnen tussen mannen en vrouwen structureel te vergroten?

#### Antwoord 10

In een tijdperk waar steeds meer mogelijk is op het gebied van «personalised medicine», is het natuurlijk ook belangrijk om aandacht te besteden aan potentiële verschillen in geneesmiddeleffecten tussen mannen en vrouwen. Net zoals dit van belang is voor andere relevante subgroepen, bijvoorbeeld ouderen, kinderen, enzovoorts. Sinds 2016 loopt het ZonMw Kennisprogramma Gender en Gezondheid. Dit programma richt zich op 12 thema's ten behoeve van het verkleinen van de kennisachterstand over m/v-verschillen in gezondheid en zorg. Geneesmiddelen is één van de twaalf thema's. Het programma heeft de noodzaak van aandacht voor sekse en gender in al het gezondheids(zorg)onderzoek (mede) geagendeerd.

Het is van belang dat binnen toekomstig onderzoek (ook als dat niet binnen het Kennisprogramma Gender en Gezondheid wordt uitgevoerd) op een goede manier aandacht wordt besteed aan relevante verschillen tussen vrouwen en mannen.

Binnen het Kennisprogramma is nadrukkelijk ingezet op het verbinden en delen van kennis.

Dit moet primair een plaats krijgen in de opleidingscurricula. Het vaststellen daarvan is een verantwoordelijkheid van de UMC's (als het gaat om de artsenopleiding) en van de wetenschappelijke verenigingen (als het gaat om specialistische vervolgoopleidingen en postacademisch onderwijs).

#### Vraag 11

Op welke manier wilt u de kennis over verschillen in werking van geneesmiddelen tussen mannen en vrouwen structureel verbeteren?

---

<sup>4</sup> Telegraaf, 16 juni 2015, «Test je medicijnen eens op vrouwen!» (<https://www.telegraaf.nl/nieuws/798267/test-je-medicijnen-eens-op-vrouwen>).

Antwoord 11

Een recente review uitgevoerd door het CBG laat zien dat al veel informatie over eventuele verschillen in geneesmiddeleffecten tussen vrouwen en mannen beschikbaar is. Uit het review bleek dat er in het algemeen geen relevante verschillen zijn. Ik ben met het CBG van mening dat de beschikbare informatie wel nog beter ontsloten zou kunnen worden, bijvoorbeeld in het European public assessment report (EPAR) en eventueel de SmPC. Ook in de zorg zou nog beter van de beschikbare informatie gebruik gemaakt kunnen worden. Binnen het ZonMw Kennisprogramma Gender en Gezondheid is dan ook nadrukkelijk ingezet op het verbinden en delen van kennis.

Vraag 12

Bent u bereid de noodzaak van een aparte adviesdosis voor mannen en vrouwen te agenderen bij het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) en in gesprek te gaan over hoe dit verder kan worden bevorderd?

Antwoord 12

Het CBG zal de resultaten van haar review studie delen met het Europese systeem van geneesmiddelautoriteiten inclusief de EMA. De voorlopige resultaten geven niet direct aanleiding tot het aanpassen van regulatoire richtlijnen met betrekking tot ontwikkeling van geneesmiddelen. Ik zal het CBG vragen het belang onder de aandacht te brengen om in de EPAR en in de SmPC – waar klinisch relevant – de beschikbare data over geneesmiddeleffecten bij vrouwen beter te ontsluiten.

Vraag 13

In welke mate heeft het programma Gender en Gezondheid bijgedragen aan het ondervangen van kennislacunes op het gebied van genderspecifieke gezondheidszorg?

Antwoord 13

Het programma heeft de noodzaak van aandacht voor sekse en gender in al het gezondheids(zorg)onderzoek (mede) geagendeerd.

Vraag 14

Wordt het programma geëvalueerd? Zo ja, wanneer wordt deze evaluatie verwacht?

Antwoord 14

Ja. Een commissie bij ZonMw is momenteel aan het bepalen hoe de evaluatie vorm moet worden gegeven.