

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

660

Vragen van het lid **Kant** (SP) aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport over *de geneesmiddelen Torsetrapib en Seroxat*. (Ingezonden 14 december 2006)

1

Wat is uw reactie op de stopzetting van alle trials met Lipitor in combinatie met Torcetrapib vanwege een verhoogd sterfterisico van circa 50 procent, mede in het licht van het Vioxx-drama?¹

2

Wat is uw mening over de kritiek van het editoriaal van New England van 23 juni 2005 dat de studie van de Torcetrapib trial eerder vanuit een commerciële agenda voor de aandeelhouders van de sponsorende firma was opgezet dan vanuit een wetenschappelijke agenda die de belangen van patiënten en de gemeenschap moet dienen?

3

Deelt u de mening dat Pfizer er alles aan lijkt te doen om het patent van Lipitor op een of andere wijze te verlengen?

4

Erkent u dat de ervaringen met de Torcetrapib trial er wederom op wijzen dat niet afgegaan moet worden op surrogaat-eindpunten, zoals verhoogd HDL-cholesterol, maar op harde klinische eindpunten zoals ziekte- en sterftcijfers? Zo ja,

welke consequenties heeft dit voor de registratie-eisen?

5

Deelt u de mening dat een deel van het omvangrijke reclamebudget van de farmaceutische industrie naar onafhankelijk onderzoek zou moeten gaan?

6

Klopt het dat er de laatste jaren steeds meer signalen komen dat het gebruik van Seroxat (paroxetine) en andere moderne depressiva (SSRI's) tijdens de zwangerschap risico's opleveren voor het ongeboren kind?^{2, 3}

7

Denkt u dat artsen voldoende op de hoogte zijn van deze potentiële risico's van Seroxat? Zo neen, wat gaat u hieraan doen?

8

Vindt u het voldoende dat het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) stelt dat voorschrijvende artsen de mogelijkheid van alternatieve behandelingen moeten afwegen bij vrouwen die zwanger zijn of zwanger willen worden?

9

Is het u bekend dat de beroepsgroep van verloskundigen en gynaecologen in de Verenigde Staten richtlijnen heeft uitgevaardigd waarin het gebruik van Seroxat bij zwangerschap wordt ontraden?

10

Erkent u dat, om eventuele teratogene effecten van geneesmiddelen op te sporen, een «birth defect case-control monitoring system» noodzakelijk is?

11

Erkent u dat Nederland in een unieke positie verkeert om zo'n systeem op te zetten gezien onze goede gezondheidszorg, infrastructuur en bestaande dataverzamelingen, zoals EUROCAT (registratie van aangeboren afwijkingen)?

12

Klopt het dat binnen het Top Instituut Pharma een project voor een dergelijk monitoring-systeem voor aangeboren afwijkingen is ingediend? Zo ja, kunt u de Kamer berichten of dit project wordt gehonoreerd? Zo niet, bent u dan bereid directe overheidsfinanciering te overwegen?

13

Deelt u de mening dat ook op Europees niveau een dergelijk monitoringsysteem noodzakelijk is? Zo ja, wat gaat u hieraan doen?

¹ <http://www.gvhv.be/nl/wordpress/?p=429#more-429>

² Chambers CD, et al. Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension in the newborn. *New England Journal of Medicine* 2006; 354: blz 579–587.

³ Sanz EJ, et al. Selective serotonin-reuptake inhibitors in pregnant women and neonatal withdrawal syndrome: a database analyses. *Lancet* 2005; 365: blz 482–487.

Antwoord

Antwoord van minister **Hoogervorst** (Volksgezondheid, Welzijn en Sport). (Ontvangen 24 januari 2007)

1

Ik ben van mening dat de (inter)nationale regels die van toepassing zijn op klinische onderzoeken altijd strikt nageleefd moeten worden. Het onderhavige onderzoek heeft ook in Nederlandse centra plaatsgevonden en daarbij zijn alle (inter)nationale regels nageleefd. Dit houdt in dat voorafgaand aan het onderzoek een toets door een medisch-ethische toetsingscommissie (METC) heeft plaatsgevonden. Het gebleken verhoogde sterfterisico werd op dat moment niet voorzien. Nadat het verhoogde sterfterisico bleek, is mijn inziens terecht overgegaan tot stopzetting. Een vergelijking met Vioxx is mijns inziens niet aan de orde. Bij Vioxx ging het om een geregistreerd geneesmiddel; Torcetrapib is dat niet.

2

Het doen van klinische onderzoeken door farmaceutische bedrijven zal vaak ook een commerciële agenda dienen. Bedrijven investeren en willen deze investering uiteindelijk terugverdienen. Dat is marktwerking, die ook plaatsvindt binnen de farmaceutische industrie. Het kan echter niet zo zijn dat marktwerking tegen de belangen van patiënten en de gemeenschap indruist. Daarom zijn hier ook internationale regels over opgesteld, namelijk regels om de belangen van patiënten te beschermen. Deze regels zijn voor Nederland onder meer neergelegd in de Wet medisch wetenschappelijk onderzoek met mensen. Gebleken is dat het onderzoek in 26 Nederlandse centra is uitgevoerd en voor zover mij bekend, is alles volgens de regels verlopen.

3

Het staat farmaceutische bedrijven vrij om nieuwe toepassingen met reeds geregistreerde geneesmiddelen te initiëren als ze zich aan de regels ter bescherming van patiënten houden. Zie hiervoor ook het antwoord op vraag 2. Indien nieuwe toepassingen van geneesmiddelen die al op de markt zijn leiden tot een significante meerwaarde voor patiënten heb ik er niets op tegen als

daarmee tevens de patenten verlengd worden.

4

Een effect op HDL-cholesterol alleen is tot nu toe niet als eindpunt geaccepteerd bij de beoordeling door de bevoegde autoriteiten. De Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) besteedt in diverse richtsnoeren voor de ontwikkeling van geneesmiddelen aandacht aan het gebruik van surrogaat-eindpunten. In het algemeen is het zo dat surrogaat-eindpunten alleen acceptabel zijn als deze zijn gevalideerd tegen een hard klinisch eindpunt, of als er anderszins consensus is dat een surrogaat-eindpunt van klinische betekenis is. Voor cholesterolverlagende geneesmiddelen wordt in het desbetreffende CHMP richtsnoer¹ aangegeven, dat een effect op HDL-cholesterol niet als eindpunt kan worden geaccepteerd. Een reductie in LDL-cholesterol in patiënten met primaire hypercholesterolaemie is aanvaardbaar als surrogaat-eindpunt op voorwaarde dat geen claims worden gedaan betreffende morbiditeit en mortaliteit. Verder mag er geen aanwijzing zijn dat het nieuwe middel een nadelig effect heeft op (non-)cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit. Om dit te kunnen vaststellen moet een representatief cohort van patiënten ten minste één jaar met het nieuwe middel zijn behandeld.

5

Ik vind het een taak van de bedrijven zelf om te beslissen welke investeringen zij wel of niet doen. Bedrijven moeten daarom ook zelf bepalen welke producten zij onderzoeken en ontwikkelen. Een belangrijk gegeven daarbij is dat de farmaceutische industrie een internationale bedrijfstak is. Ik zie er dan ook meer in om binnen Europa en mogelijk ook daarbuiten gezamenlijk te komen tot een onderzoeks- en ontwikkelingsagenda waarop de industrie positief kan inspelen. Dit is precies wat ik met mijn beleid rond «priority medicines» beoog te doen.

6

Ja, de laatste tijd zijn er een aantal signalen geweest dat paroxetine

en/of SSRI gebruik tijdens de zwangerschap mogelijk een klein verhoogd risico op aangeboren afwijkingen en neonatale problemen geeft. Het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) besteedt continu aandacht aan deze signalen. In maart 2006 heeft het CBG een brief door de fabrikant van Seroxat aan artsen en apothekers laten uitgaan waarin wordt gewezen op de risico's van het gebruik van paroxetine tijdens de zwangerschap. In de productinformatie staat nu onder andere: «Paroxetine dient tijdens de zwangerschap uitsluitend te worden gebruikt als dit absoluut geïndiceerd is. De voorschrijvende arts zal de mogelijke alternatieve behandelingen moeten afwegen bij vrouwen die zwanger zijn of willen worden.»

7

De productinformatie over Seroxat is voor artsen gemakkelijk toegankelijk, onder andere via de website van het CBG. Wanneer nieuwe signalen over de onveiligheid van geneesmiddelen bekend worden, zorgt het CBG dat de betreffende fabrikant de artsen en apothekers daarover per brief informeert. Het CBG toetst dergelijke brieven inhoudelijk voordat ze verstuurd worden. De fabrikant van Seroxat heeft in maart 2006 een dergelijke brief verstuurd. De Teratologie Informatie Service (TIS) van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) heeft op werkdagen een telefonisch spreekuur waar zorgverleners met vragen over geneesmiddelgebruik tijdens de zwangerschap en lactatie terecht kunnen. Vragen over antidepressivagebruik worden regelmatig gesteld. Artsen worden naar mijn idee op deze wijze goed geïnformeerd over de potentiële risico's van geneesmiddelen bij zwangerschap.

8

Ik heb geen reden te twifelen aan de juistheid van de door het CBG genomen beslissing. In de productinformatie wordt allereerst gewezen op het feit dat men zeer terughoudend dient te zijn met het voorschrijven van paroxetine tijdens de zwangerschap. In tweede instantie wordt het advies gegeven om alternatieve behandelingen af te wegen. In die context moet het advies van het CBG dan ook worden gezien.

Ja, the American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) heeft begin december 2006 gewezen op het risico van het gebruik van antidepressiva tijdens de zwangerschap. De ACOG adviseert om per situatie een individuele afweging te maken van de potentiële risico's van het gebruik van antidepressiva tijdens de zwangerschap. Het potentiële risico van het gebruik van antidepressiva moet worden afgewogen tegen het risico dat stoppen met de behandeling ervan geeft, zoals terugval in de depressie. Tevens adviseert de ACOG om gebruik van paroxetine – indien mogelijk – te vermijden tijdens de zwangerschap.

10

Nederland kent een systeem van perinatale (de zorg rondom geboorte) registratie dat wordt beheerd door de Stichting Perinatale Registratie Nederland (SPRN). Deze perinatale databank bestaat uit de registraties die worden bijgehouden door de vier beroepsgroepen die zich bezighouden met de perinatale zorg: de zorg rondom geboorte. Dat zijn: de verloskundigen verenigd in de Koninklijke Nederlandse Vereniging van Verloskundigen (KNOV), de verloskundig actieve huisartsen van de Landelijke Huisartsen Vereniging (LHV), de gynaecologen van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG) en de kinderartsen van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NvK).

Daarnaast verzorgt EUROCAT (European Registration Of Congenital Anomalies and Twins; Europese registratie van aangeboren afwijkingen en tweelingen) een diepteregistratie van kinderen met een aangeboren afwijking in Noord-Nederland. Deze registratie is gestart naar aanleiding van de stijging in aangeboren afwijkingen in de jaren zestig die werd veroorzaakt door het gebruik van het slaapmiddel Softenon. EUROCAT registreert aangeboren afwijkingen om de frequentie ervan te bepalen en eventuele veranderingen in de frequentie door exogene factoren op te sporen. EUROCAT evalueert de effecten van preventieve maatregelen, erfelijkheidsvoorlichting en prenatale diagnostiek. Ook verricht EUROCAT wetenschappelijk onderzoek.

Ik acht het nu niet noodzakelijk om naast bovengenoemde systemen extra systemen op te zetten. Aan de kwaliteit van bovengenoemde systemen wordt continu gewerkt, waardoor steeds betere inzichten verkregen kunnen worden.

11

Zonder de unieke positie te willen weerspreken, vind ik niet dat het opzetten van een nieuw systeem op dit moment noodzakelijk is. Zie mijn antwoord op vraag 10.

12

Met de brieven die ik u het afgelopen jaar over het Top Instituut Pharma heb gestuurd (Kamerstukken II, vergaderjaar 2005–2006, 30 502) heb ik de bestuurlijke en financiële kaders uiteengezet waarbinnen het Top Instituut Pharma moet functioneren. Het betreft hier sturing op afstand, binnen gegeven duidelijke inhoudelijke en financiële kaders. Ik houd mij niet bezig met de honorering (of afwijzing) van individuele projecten. Ik verwacht van het instituut, en zal daarop ook toezien, dat het programma als geheel aan de gestelde voorwaarden voldoet. In dat kader kan ik meedelen dat het Top Instituut Pharma mij heeft laten weten dat men bezig is met de afronding van de tweede call for proposals.

Zodra dit is afgerond, zal ik, zoals ik in mijn brief van 23 augustus 2006 (Kamerstukken II, vergaderjaar 2005–2006, 30 502, nr 5) heb vermeld de Kamer informeren over het Strategisch Onderzoeksprogramma. Naar verwachting thans is dat begin 2007.

Op uw vraag naar directe overheidsfinanciering kan ik mededelen dat zowel de SPRN als EUROCAT subsidie ontvangen van VWS.

13

Dit bestaat al. EUROCAT is een internationaal netwerk van 43 registraties in 20 landen zoals dat van EUROCAT Nederland. Het bestaat sinds 1979 en registreert meer dan 1.5 miljoen geboorten per jaar (29% van de Europese geboorten). Eén van de doelen is het faciliteren van een systeem van vroege waarschuwing bij nieuwe teratogene effecten.

¹ Ter inzage gelegd bij het Centraal Informatiepunt Tweede Kamer.