

Vergaderjaar 2012–2013

29 477

Geneesmiddelenbeleid

Nr. 237

VERSLAG VAN EEN SCHRIFTELIJK OVERLEG

Vastgesteld 13 maart 2013

In de vaste commissie voor Volksgezondheid, Welzijn en Sport bestond bij enkele fracties de behoefte een aantal aanvullende vragen en opmerkingen voor te leggen aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport over de brief aan uw Kamer van 4 maart 2013 inzake de Diane-35 pil (Kamerstuk 29 477, nr. 230).

De op 6 maart 2013 toegezonden vragen en opmerkingen zijn met de door de minister bij brief van 12 maart 2013 toegezonden antwoorden hieronder afgedrukt.

De voorzitter van de commissie,
Neppérus

Adjunct-griffier van de commissie,
Sjerp

I.	Vragen en opmerkingen vanuit de fracties	2
II.	Reactie van de minister	4

I. Vragen en opmerkingen vanuit de fracties

Vragen en opmerkingen van de PvdA-fractie

De leden van de fractie van de PvdA-fractie hebben met verontrusting kennisgenomen van de berichten over de risico's van het gebruik van de Diane-35 pil. Hoeveel meldingen zijn er de laatste dagen nog bijgekomen bij Lareb?

Waarom ziet de minister op dit moment geen aanleiding om tijdelijke maatregelen te treffen, zoals het uit de handel nemen en verbieden van het gebruik van de Diane-35 pil, in afwachting van de Europese besluitvorming? Waarom wordt er niet voor de omgekeerde volgorde gekozen: ieder mogelijk risico vermijden en nu tijdelijke maatregelen nemen totdat onomstotelijk is vastgesteld dat deze pil geen hoger risico vormt? Gezien het aantal meldingen, waaronder 11 sterfgevallen vinden genoemde leden dat de overheid een zware verantwoordelijkheid heeft. Zij vragen of niet te gemakkelijk wordt gekozen voor uitstel van nadere maatregelen door te wachten op een Europees onderzoek. Zij vinden dat niet per se naar andere landen gekeken hoeft te worden. Het feit dat de Diane-35 pil in andere landen nog in de handel is betekent volgens deze leden niet automatisch dat er dus in Nederland ook gewacht kan worden. Wanneer wordt resultaat van de Unie-Spoedprocedure verwacht?

De leden van de PvdA-fractie vragen in welke mate er (internationaal) wetenschappelijk onderzoek c.q. bewijs is voor het hogere risico op trombose en embolie. Waarop heeft het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) de beslissing gebaseerd om vooralsnog geen maatregelen te nemen? Deze leden vinden het advies van het CBG om geen nieuwe vrouwen deze pil voor te schrijven maar vrouwen die de Diane-35 pil al gebruiken gewoon daarmee door te laten gaan merkwaardig, gezien de genoemde risico's. Kan worden uitgelegd waarom hoe dit advies tot stand is gekomen en waarop het is gebaseerd?

De leden van de PvdA-fractie vinden dat er op dit moment een verkeerd signaal uitgaat van het feit dat de Diane-35 pil wel wordt vergoed en andere pillen niet. Zij kunnen zich voorstellen dat artsen uit gewoonte of om eigen betaling door de patiënt te vermijden de Diane-35 pil wellicht gemakkelijker voorschrijven dan toch voor een andere pil te kiezen. Zij vragen hoe zeker het is dat de Diane-35 pil alleen wordt voorgeschreven bij ernstige acne en overbeharing en niet als anticonceptiemiddel met als prettige bijwerking dat het acne vermindert. Bent u bereid de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) onderzoek te laten verrichten naar de werkelijke indicatie van de 160.000 gebruiksters van de Diane-35 pil? Zo nee, waarom niet? Wat zijn de kosten van de Diane-35 pil voor een gebruikster? Welk totaal bedrag wordt momenteel vergoed?

De leden van de PvdA-fractie merken op dat derde en vierde generatie pillen ook een twee keer hoger risico hebben op het ontstaan van trombose. Sinds wanneer is dit bekend? Klopt het dat er voldoende wetenschappelijk onderzoek is verricht dat hierop wijst? Bent u op de hoogte van het feit dat Bayer al 200 miljoen euro apart gezet heeft en dit geld reserveert om eventuele claims in de VS vanwege de bijwerkingen van de pil Yasmin/Yaz pillen op te kunnen vangen? Bent u ervan op de hoogte dat Bayer al 750 miljoen dollar betaalde om 3490 claims af te kopen dat Yasmin trombose veroorzaakte? Is dit een aanleiding ook het gebruik van derde en vierde generatie pillen te verbieden? Vindt u dat deze pillen vergoed moet blijven voor meisjes jonger dan 21 jaar?

Genoemde leden vinden dat een verkeerd signaal uitgaat als dit soort pillen voor jonge meisjes vergoed blijven. De keuze voor deze pil zal dan immers sneller gemaakt worden. Deze leden vragen of de vergoeding van anticonceptiepillen met een verhoogd risico op trombose om die reden kan worden gestopt.

Vragen en opmerkingen van de PVV-fractie

De leden van de PVV-fractie hebben met belangstelling kennisgenomen van de brief van de minister over de Diane-35 pil. Deze leden hebben hierover nog een aantal vragen en opmerkingen.

De minister geeft aan dat het Lareb de afgelopen periode 97 nieuwe meldingen van bijwerkingen heeft ontvangen. Over welke periode heeft de minister het, zo vragen deze leden. Verder stelt de minister dat het aantal sterfgevallen uit de periode 1987 tot en met 28 februari 2013 nu op 10 uitkomt. Kan de minister uitleggen waarom een sterfgeval uit 1987 nu pas bekend wordt?

De leden van de PVV-fractie maken zich zorgen dat er in Nederland wellicht iets mis is met het melden van sterfgevallen. Hoe kan het gebeuren dat zoveel sterfgevallen van jonge vrouwen onopgemerkt is gebleven? Kan de minister hier een verklaring voor geven? De minister zegt dat er inmiddels opnieuw ongeveer 80 meldingen bij het Lareb zijn binnengekomen. Voor het overgrote deel zijn dat zogenoemde patiëntmeldingen. Deze leden vragen waarom er zo weinig meldingen van artsen bij zitten. Er is toch een plicht tot het melden van bijwerkingen?

Inmiddels zijn er in Nederland meer sterfgevallen ten gevolge van de Diane-35 pil dan in Frankrijk waar de pil uit de handel gehaald wordt. De leden van de PVV-fractie willen weten of de minister het nog steeds verantwoord acht om niks te doen en te blijven wachten op de uitkomst van het Europees onderzoek? Deze leden begrijpen niet waarom de minister zich verschuilt achter Europa terwijl er steeds meer sterfgevallen aan het licht komen. De leden van de PVV-fractie roepen de minister daarom op om de pil direct uit de handel te halen.

Vragen en opmerkingen van de SP-fractie

De leden van de SP-fractie hebben met belangstelling kennisgenomen van de brief van de minister over de Diane-35 pil. Genoemde leden hebben hierover nog een aantal vragen en opmerkingen.

Wat is de reactie van de minister op de laatste gegevens over de bijwerkingen met soms fatale afloop bij het gebruik van de Diane-35 pil en de derde en vierde generatie anticonceptiemiddelen?

Het bijwerkingscentrum Lareb meldt nu 11 potentiële sterfgevallen door de Diane-35 pil en 13 door derde en vierde generatie anticonceptiva. Zijn deze gegevens voor de minister aanleiding om haar beleid te wijzigen en direct een handelsverbod voor deze middelen op te leggen? Zo nee waarom dan niet? Kunt u dit uitgebreid motiveren?

Wilt u ingaan op het weblog van meneer Wolffers met de titel «Minister, doe iets aan Diane-35!»¹ en dan in bijzonder het volgende citaat: «Jonge vrouwen die aan de pil willen beginnen kunnen beter een andere pil slikken. Uit onderzoek blijkt namelijk dat pillen die cyproteron bevatten een grotere kans op trombose geven (Lancet 2001;358:1427). In een onderzoek van het Boston Collaborative Drug Surveillance-programma keek men naar vrouwen tussen 16 en 39 jaar die ooit de cyproteronbevattende pil gebruikten hadden (24.401 vrouwen). Ook koos men volledig willekeurig 75.000 vrouwen uit de groep die een pil met levonorgestrel gebruikten hadden. Dat alles in de periode 1992–1999. Voor elke vrouw bij wie een keer trombose was vastgesteld werden vier vrouwen ter

¹ bron: http://www.joop.nl/opinies/detail/artikel/19835_minister_doe_iets_aan_diane_35/

vergelijking gekozen. Daarna werd met de computer een analyse gemaakt. Uit het onderzoek blijkt dat de kans op trombose bij gebruik van pillen die cyproteron bevatten vier keer zo groot is als bij pillen die levonorgestrel bevatten.»

II. Reactie van de minister

Bij brief van 7 maart jl. (Kamerstuk 29 477, nr. 234) heb ik uw Kamer bericht dat ik uiterlijk dinsdag 12 maart voor 12.00 uur de schriftelijke vragen zou beantwoorden. Met deze brief kom ik die toezegging na.

Gelijktijdig zend ik u de antwoorden op de vragen van het Kamerlid Klever (PVV) over de beantwoording van eerdere vragen over de Diane-35 pil (Aanhangsel Handelingen II 2012/13, nr. 1570).

De leden van de fracties van de PvdA, PVV en de SP hebben allen gevraagd waarom thans geen maatregelen worden genomen in de vorm van een tijdelijk of blijvend handelsverbod op Diane-35. De leden van deze drie fracties zijn van oordeel dat, gelet op het aantal meldingen van sterfgevallen, niet gewacht moet worden op de uitkomsten van Europees onderzoek. De leden van de SP-fractie wijzen op de gemelde aantallen van elf sterfgevallen die mogelijk verband houden met de Diane-35 en daarnaast dertien meldingen over derde- en vierdegeneratiepillen. Deze leden vragen om een uitgebreide motivering indien niet direct besloten wordt tot een handelsverbod. De leden van de PvdA-fractie vinden dat een tijdelijk handelsverbod is aangewezen totdat onomstotelijk vaststaat dat Diane-35 geen hoger risico vormt.

In Nederland is het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) bevoegd om de handelsvergunning van Diane-35 en van generieke varianten daarvan tijdelijk te schorsen, in afwachting van het Europese onderzoek. Het CBG vindt dat op dit moment echter niet aangewezen. Daarbij spelen de volgende overwegingen een rol. Het risico op trombosevorming is zeldzaam en bekend. De uitgebreide productinformatie voor artsen en apothekers (SmPC) en de bijsluiters van Diane-35 maken daar melding van. De recente meldingen waren niet eerder bekend bij Lareb en CBG en beslaan enkele decennia.

Met nadruk wijs ik erop dat de meldingen van sterfgevallen heden nog worden onderzocht op oorzakelijk verband met het gebruik van Diane-35. Daarover bestaat dus nog onduidelijkheid. Verder is bekend dat het verhoogd risico op trombosevorming als bijwerking van Diane-35 het hoogst wordt geschat gedurende de eerste maanden van gebruik en bij langdurig gebruik afneemt. Daarom heeft het CBG niet gekozen voor de maatregel om de handelsvergunning van Diane-35 met onmiddellijke ingang te schorsen, maar geadviseerd om Diane-35 niet voor te schrijven aan nieuwe gebruiksters. Het CBG adviseert patiënten die op dit moment Diane-35 of generieke equivalenten gebruiken om niet acuut te stoppen met het gebruik van het geneesmiddel en bij ongerustheid naar hun arts te gaan. Diane-35 is een uniek geneesmiddel tegen acne en overbeharing met anti-androgene werking waar gebruiksters met zware acne baat bij kunnen hebben.

In het Europese onderzoek wordt beoordeeld of de werking van Diane-35 opweegt tegen de risico's van dit geneesmiddel. Het risico op trombose en longembolie bij Diane-35 is zeldzaam en bekend. Fatale gevallen waren echter niet bekend in Nederland. Tot voor kort meenden de Europese geneesmiddelenautoriteiten dat de risico's die gepaard gaan met de behandeling voldoende onder controle waren. Alle geneesmiddelen hebben risico's. Risico's kunnen worden verminderd door adequate

productinformatie, duidelijke waarschuwingen voor de voorschrijvers en goede patiëntenvoorlichting. Het feit dat de fatale gevallen nu pas gemeld zijn vindt het CBG zorgelijk. Het lijkt erop dat trombose niet altijd op tijd herkend wordt. Daarom moet nader worden onderzocht wat dat betekent voor het inzicht in het risicoprofiel van Diane-35 en haar generieke equivalenten. Deze weging moet plaatsvinden door de bevoegde geneesmiddelenautoriteiten. In die weging kan en wil ik niet treden. Er bestaat binnen de Europese Unie een stelsel van geneesmiddelenbewaking dat thans in werking is gezet. In geen enkele lidstaat is Diane-35 met onmiddellijke ingang uit de handel genomen. Ik beschik noch over de bevoegdheid, noch over de deskundigheid om in de beoordeling van geneesmiddelen te treden en kan daar evenmin op vooruitlopen. Dat heeft dus niets te maken met verschuilen, maar alles met het stelsel van bevoegdheidsverdeling waarvoor op Europees niveau welbewust is gekozen.

Ik wijs er bovendien op dat het van groot belang is dat beslissingen over het eventueel schorsen van de handelsvergunning van geneesmiddelen worden genomen met zicht op het totaal van de baten en risico's die aan het gebruik van die geneesmiddelen zijn verbonden. Het eenzijdig belichten van een deel van die risico's – zoals nu dreigt te gebeuren – creëert het gevaar van het over het hoofd zien van andere risico's. Dit geldt bijvoorbeeld voor de risico's die zijn verbonden aan grootschalige gedwongen overstap van gebruiksters van het geneesmiddel Diane-35 en van alle derde- en vierdegeneratiepillen naar andere anticonceptiemethoden. We moeten onder ogen zien dat die risico's groter kunnen zijn dan die van voortgezet gebruik van de bestaande middelen door vrouwen die deze al langer gebruiken. Dat wordt nu in de onderzoeken meegewogen. De leden van de PvdA-fractie vragen hoeveel meldingen er de laatste dagen bij Lareb zijn binnengekomen.

Het totaal aantal meldingen dat Lareb over Diane-35 of generieke varianten cyproteron/ethinylestradiol ontving, bedroeg op 11 maart 2013 563. Van dit aantal werden er 329 gemeld na 1 februari 2013.

In totaal zijn er 15 meldingen van een fatale afloop van de bijwerking bij Lareb gedaan over Diane-35 of generieke varianten. Deze meldingen van fatale gevallen zijn allemaal na 1 februari 2013 ontvangen en hebben betrekking op de gehele periode van verkrijgbaarheid van het middel op de Nederlandse markt van 1987 tot heden. Het directe verband tussen het gebruik van dit middel en het overlijden wordt op dit moment nog onderzocht. In ten minste één geval is gebleken dat dat verband ontbrak. Daarnaast heeft Lareb in totaal 18 meldingen van bijwerkingen met fatale afloop bij derde- en vierdegeneratiepillen geregistreerd, waarvan 17 gevallen trombose of embolie betroffen. Bij één overlijden bleef de onderliggende oorzaak onbekend.

De leden van de PVV-fractie refereren aan mijn brief van 4 maart jl. waarin ik meld dat Lareb «de afgelopen periode» 97 nieuwe meldingen van bijwerkingen had ontvangen. Deze leden vragen welke periode daarmee wordt bedoeld.

Het betreft hier de periode tussen 1 februari en 27 februari van dit jaar. Dit is de periode waarin uitgebreide media-aandacht werd geschonken aan dit middel. Overigens heeft een groot deel van de meldingen betrekking op voorgaande jaren.

De leden van de SP-fractie vragen naar mijn reactie op de laatste gegevens van bijwerkingen van Diane-35 en de derde- en vierdegeneratiepillen.

De laatste gegevens laten een toename zien van het aantal meldingen binnen een korte periode. Dit kan niet anders worden verklaard dan door de recente publiciteit hierover. Tezamen betreft het een groot aantal meldingen, waaronder meldingen over sterfgevallen die mogelijk verband

houden met het gebruik van Diane-35 of een derde- of vierdegeneratiepil. De meldingen worden thans nader onderzocht op oorzakelijk verband.

De leden van de PvdA-fractie vragen in welke mate er (internationaal) wetenschappelijk onderzoek c.q. bewijs is voor het hogere risico op trombose en embolie.

Hierover heb ik inlichtingen ingewonnen bij het CBG en bij Lareb. Deze instanties hebben mij het volgende bericht. Het risico op trombose bij gebruik van Diane-35 is hoger dan bij gebruik van levonorgestrel bevattende anticonceptiepillen (tweedegeneratiepillen), maar gelijk aan het risico op trombose bij derde- en vierdegeneratiepillen. Het vóórkomen van trombose bij gezonde jonge vrouwen tussen de 15 en 44 jaar zonder pilgebruik is laag: 10 gevallen per 100.000 vrouwen per jaar, ook wel «persoonsjaren» genoemd. Als gevolg van dit lage risico zal een twee- tot viervoudig verhoogd risico als gevolg van pilgebruik niet leiden tot een grote toename in het aantal extra gevallen van trombose. Uit epidemiologisch onderzoek, waarover hieronder meer, blijkt het absolute risico van tweedegeneratiepillen 20 op 100.000 persoonsjaren, versus 30 tot 40 op 100.000 persoonsjaren voor de derde- en vierdegeneratiepillen.

Over het risico op trombose bij Diane-35 kan nog het volgende worden opgemerkt. In 2001 is een ingezonden brief² gepubliceerd in de *Lancet* waarin een kleine epidemiologische studie wordt beschreven.

De resultaten van die studie suggereren dat het risico op trombose bij Diane-35 hoger is dan bij tweedegeneratiepillen. Op basis van deze publicatie en van een aantal case reports is in 2002 op Europees niveau besloten om het gebruik van Diane-35 te beperken, zoals vermeld in de indicatie:

«Hoewel Diane-35 ook werkt als een oraal anticonceptivum, dient het bij vrouwen niet slechts als anticonceptiemiddel te worden gebruikt, maar zou het voorbehouden moeten worden aan vrouwen die behandeling van de hierboven beschreven, androgeenafhankelijke aandoeningen nodig hebben.

Er wordt aangeraden de behandeling te stoppen 3 à 4 maanden nádat de aandoening(en) waarvoor Diane-35 werd voorgeschreven is (zijn) verdwenen en Diane-35 niet uitsluitend als anticonceptiemiddel te gebruiken».

In 2009 is dit hogere risico bevestigd in een zeer grote Deense studie³ in de *British Medical Journal* (BMJ), waarin het risico op trombose van de meeste geregistreerde orale anticonceptiepillen, inclusief Diane-35, is vergeleken met dat van tweedegeneratiepillen. In deze studie werden meer dan 126.000 persoonsjaren van Diane-35 gebruik meegenomen. Het risico op trombose was bij gebruik van Diane-35 1,8 keer hoger dan bij gebruik van tweedegeneratiepillen (36 op 100.000 persoonsjaren versus 20 op 100.000 persoonsjaren). Het risico op trombose is het hoogst bij vrouwen die nog niet eerder een anticonceptiepil hebben gebruikt, of wanneer zij na een pauze van ten minste vier weken opnieuw starten met een anticonceptiepil, ongeacht het type pil. Bovendien is het risico op trombose het grootst aan het begin van het gebruik, en neemt het risico in het algemeen af bij langer gebruik. Deze informatie is opgenomen in de productinformatie van alle orale anticonceptiepillen, waaronder Diane-35.

² Catherine Vasilakis-Scaramozza, Hershel Jick: «Risk of venous thromboembolism with cyproterone or levonorgestrel contraceptives». *Lancet* 2001; 358: 1427.

³ Lidegaard et al: «Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study». *BMJ* 2009; 339: b2890.

De leden van de PvdA-fractie vragen waarop het CBG de beslissing heeft gebaseerd om vooralsnog geen maatregelen te nemen.

Het CBG heeft mij hierover de volgende toelichting gegeven. Het CBG neemt elk besluit op basis van de meest actuele en relevante wetenschappelijke gegevens, en met inachtneming van de wettelijke kaders. In elk besluit wordt bovendien meegewogen wat dat betekent voor de Nederlandse patiënt en voor de zorg in algemene zin. Diane-35 is geregistreerd voor huidaandoeningen. Het is een uniek product dat een anti-androgeen bevat en derhalve werkt bij verschillende hormoongerelateerde aandoeningen, zoals acne en overbehairing. Huisartsen en dermatologen gebruiken het naast andere middelen, afhankelijk van de ernst van de aandoening en de specifieke patiëntkenmerken.

Diane-35 wordt ook off-label gebruikt als anticonceptiepil. De voormelde gegevens over het verhoogd risico op trombose bij gebruik van Diane-35 zijn niet nieuw, maar zijn wel voor het CBG en voor het Europees geneesmiddelenbureau (EMA) reden geweest om de gebruiksinformatie van Diane-35 regelmatig aan te scherpen, zowel wat betreft de breedte van de indicatie, als de waarschuwingen waar arts en patiënt rekening mee dienen te houden wanneer dit product wordt gebruikt. Op dit moment valt het aantal trombosemeldingen bij Lareb met fatale afloop volgens het CBG binnen de te verwachten risico's. Met nadruk zeg ik nogmaals dat de meldingen thans nog worden onderzocht.

Het is niet zo dat het CBG geen maatregelen heeft genomen. Het CBG heeft op basis van de reeds bekende risico's van Diane-35 en de meldingen bij Lareb geadviseerd om Diane-35 niet meer aan nieuwe patiënten voor te schrijven. Het CBG komt tot dit advies om twee redenen: ten eerste om de gelegenheid te scheppen de risico's en het systeem van risicominimalisatie met betrekking tot Diane-35 nogmaals en nader te beoordelen in het kader van het eerder gestarte EMA onderzoek. Ten tweede omdat bovengenoemd epidemiologisch onderzoek ook heeft uitgewezen dat het risico op trombose het hoogst is in de eerste maanden na de start van gebruik. Het risico op trombose van bestaande gebruikers wordt zeer gering geacht. Dit advies geldt binnen Europese kaders als een aangewezen en passende maatregel.

De leden van de PvdA-fractie vragen of kan worden uitgelegd hoe het advies van het CBG tot stand is gekomen en waarop het is gebaseerd. Het CBG heeft de eerder genoemde epidemiologische gegevens meegenomen in de weging van de balans tussen werkzaamheid en veiligheid van Diane-35. Daarbij is ook meegenomen dat niet elke trombose fataal is en dat, indien op tijd herkend, het risico op overlijden nog kleiner is. Vandaar dat in de productinformatie met klem gewezen wordt op het risico van trombose. Dit kan dan meegenomen worden in de keuze voor de behandeling. Tegelijkertijd herinnert het de arts aan de mogelijkheid dat trombose kan vóórkomen. Een risico kan voor een individuele patiënt ernstige gevolgen hebben, maar voor de gehele groep van patiënten kan naar het oordeel van het CBG toch de balans tussen werking en bijwerkingen positief uitvallen.

Het CBG heeft verschillende maatregelen overwogen om een oplossing te vinden voor de huidige situatie. Kern van de lijn van het CBG tot nu toe is steeds geweest risicominimalisatie door middel van het aanscherpen van de gebruiksinformatie van Diane-35. Een product met onmiddellijke ingang verbieden op basis van het eerder genoemde niveau van bewijsvoering en argumentatie is nog niet eerder voorgekomen. Een dergelijk besluit kent veelal geen weg terug en ontnemt artsen en patiënten de mogelijkheid om weloverwogen en met inachtneming van de

in de productinformatie opgenomen risico's de voorkeur te geven aan een binnen de beroepsgroep aanbevolen geneesmiddel, bijvoorbeeld omdat het voorkeursmiddel niet voldoet of om andere klinische redenen niet geschikt is voor de individuele patiënt. Geneesmiddelen op deze wijze verbieden ontkent de verantwoordelijkheid en de betekenis van artsen om aan patiënten maatwerk te leveren wanneer dat niet lukt met het voorkeursmiddel. Hierbij moet in aanmerking worden genomen dat voorkeursmiddelen ook niet risicovrij zijn.

Tot slot heeft het CBG overwogen dat een verbod op de Diane-35 zal leiden tot massaal overstappen naar alternatieven, waaronder het geheel stoppen met anticonceptiepillen, en dat onrust hierover zich waarschijnlijk ook zal uitbreiden naar derde- en vierdegeneratiepillen. Gebeurtenissen in Groot-Brittannië in 1995 laten zien dat dergelijke situaties (zogenaamde pill scares) veelal uitmondten in een toename van ongewenste zwangerschappen en van andere ongewenste maatschappelijke effecten. Ik wijs er ten overvloede op dat het risico op trombose bij zwangerschap en bevalling vele malen hoger is dan bij pilgebruik.

De leden van de PvdA-fractie vragen hoe zeker het is dat Diane-35 alleen wordt voorgeschreven bij ernstige acne en overbeharing, en niet als anticonceptiemiddel met als prettige bijwerking dat het acne vermindert. Tevens vragen deze leden of ik bereid ben de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) onderzoek te laten verrichten naar de werkelijke indicatie van de 160.000 gebruiksters van de Diane-35.

Ik denk dat het een gegeven is dat Diane-35 niet alleen gebruikt wordt tegen acne en overbeharing, maar ook louter als anticonceptiemiddel. In dat laatste geval wordt Diane-35 «off-label» voorgeschreven en gebruikt.

Ik ben voornemens om hierover het gesprek aan te gaan met de organisaties van artsen. Ik zal hen vragen om duidelijkheid te verschaffen hoe artsen in de praktijk omgaan met het voorschrijven van Diane35 en alle derde- en vierdegeneratiepillen. Ik vind het niet op de weg liggen van de IGZ om hier onderzoek naar te doen. De IGZ zal wel onderzoek doen naar die gevallen die bij haar zijn gemeld en waarin het vermoeden bestaat dat diagnose- of behandelfouten kunnen zijn gemaakt.

De leden van de PvdA-fractie vragen wat de kosten van Diane-35 zijn voor een individuele gebruikster en wat het totale bedrag is dat momenteel wordt vergoed.

Per jaar zijn de gemiddelde kosten per gebruikster ongeveer € 36,-. Omdat er meerdere aanbieders zijn, zijn er wel prijsverschillen. De prijs per tablet wisselt tussen de 3 cent en 15 cent. Er is geen bijbetaling; de volledige prijs wordt vergoed. De totale kosten in 2011 waren ongeveer 6 miljoen euro.

Tevens vragen deze leden of derde- en vierdegeneratiepillen wel vergoed moeten blijven voor meisjes jonger dan 21 jaar. Zij vragen of de vergoeding van anticonceptiepillen met een verhoogd risico op trombose om die reden kan worden gestopt.

Ik ben in mijn recente antwoord op desbetreffende Kamervragen van het Kamerlid Van Gerven reeds hierop ingegaan.⁴ Het oordeel over de toegevoegde waarde van deze middelen is aan het CBG, het College voor Zorgverzekeringen (CVZ) en aan de beroepsgroep die volgens de behandelrichtlijnen verantwoordelijk is voor de plaatsbepaling van het geneesmiddel. Het wordt van belang geacht dat een keuzemogelijkheid

⁴ Antwoorden van 31 januari 2013 op Kamervragen van het Kamerlid Van Gerven (SP) over het bericht dat de derde generatie anticonceptiepil in Frankrijk niet meer wordt vergoed (2013Z00087).

bestaat indien een gebruiker niet goed reageert op een tweedegeneratiepil. Vooral nog ga ik er vanuit dat er een medische behoefte bestaat aan deze middelen.

De leden van de PvdA-fractie merken op dat derde- en vierdegeneratiepillen ook een twee keer hoger risico hebben op het ontstaan van trombose. Zij vragen sinds wanneer dit bekend is en of het klopt dat er voldoende wetenschappelijk onderzoek is verricht dat hierop wijst.

Volgens het CBG en Lareb werd het twee keer hogere risico op trombose bij derdegeneratiepillen gerapporteerd in drie epidemiologische onderzoeken^{5 6 7}, die in 1995 tegelijkertijd in de *Lancet* werden gepubliceerd. Er is uitgebreid overleg geweest in Europa over deze gegevens en er werd besloten om deze gegevens op te nemen in de productinformatie en in de bijsluiter. In Nederland is dit gebeurd in 1996. Na 1995 zijn er nog vele andere epidemiologische onderzoeken gepubliceerd, waarin deze resultaten meestal werden bevestigd.

In 2001 heeft de EMA alle gegevens over de derdegeneratiepil nogmaals geëvalueerd en gepubliceerd⁸. De uitkomst was dat de balans tussen werkzaamheid en veiligheid als positief moet worden beschouwd. Dit heeft geleid tot een Europese tekst over de risico's op trombose bij gebruik van vierdegeneratiepillen. Deze tekst is in 2010 en 2011 opgenomen in de productinformatie van de vierdegeneratiepillen, waaronder Yasmin. Deze productinformatie wijst de arts op het trombose-risico, zodat dit meegenomen kan worden in het overleg met de patiënt over de keuze voor het middel. Het is ook bedoeld als waarschuwing aan de arts, zodat hij dit bij het optreden van verschijnselen mee kan nemen in de diagnose.

De leden van de PvdA-fractie vragen of ik op de hoogte ben van het feit dat Bayer al 200 miljoen euro apart gezet heeft en dit geld reserveert om eventuele claims in de Verenigde Staten vanwege de bijwerkingen van de Yasmin/Yaz pillen op te kunnen vangen, alsmede of ik weet dat Bayer al 750 miljoen dollar betaalde om 3490 claims af te kopen omdat Yasmin trombose veroorzaakte.

Ik ben ervan op de hoogte dat er met name in de buitenlandse media berichten van deze strekking hebben gecirculeerd, echter de juistheid van die berichtgeving heb ik niet kunnen verifiëren.

Dezelfde leden vragen of de berichten over Bayer aanleiding zijn om ook het gebruik van derde- en vierdegeneratie pillen te verbieden. Zoals eerder aangegeven is de bevoegdheidsverdeling in Nederland zodanig ingericht dat het CBG op basis van zijn deskundigheid en ervaring de voordelen en risico's van geneesmiddelen weegt en op grond daarvan beslissingen neemt over de markttoelating van geneesmiddelen. Die wetenschappelijke beoordeling is een doorgaand proces dat niet stopt na markttoelating, maar juist constant wordt voortgezet op basis van actuele data, waaronder de melding van bijwerkingen. In die beoordeling kan en

⁵ Jick et al. «Risk of idiopathic cardiovascular death and nonfatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestagen components». *Lancet* 1995; 346: 1589–93.

⁶ Bloemenkamp et al. «Enhancement by factor V Leiden mutation of risk of deep-vein thrombosis associated with oral contraceptives containing a third-generation progestagen». *Lancet* 1995; 346: 1593–96.

⁷ Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of international multicentre case-control study. World health organization collaborative study of cardiovascular disease and steroid hormone contraception. *Lancet* 1995; 346:1575–82.

⁸ CHMP public assessment report combined oral contraceptives and venous thromboembolism. EMEA/CPMP/2201/01/en/final; 28 September 2001.

wil ik niet interveniëren. Afgezien daarvan zijn de overwegingen om niet over te gaan tot het verbieden van derde- en vierdegeneratiepillen niet fundamenteel anders dan die welke een rol spelen met betrekking tot Diane-35.

Indien Diane-35 met onmiddellijke ingang niet meer beschikbaar zou zijn, zou vanwege het maatschappelijk gebruik ervan een groot deel van de gebruiksters op korte termijn moeten omzien naar andere vormen van anticonceptie. Daarnaast kan het al dan niet abrupt staken van de inname van Diane-35 een toename van ongewenste zwangerschappen tot gevolg hebben bij gebruiksters die het middel als anticonceptiemiddel innemen, zoals tijdens de *pill scare* van 1995 in Groot-Brittannië gebeurde. Zwangerschap op zichzelf levert overigens ook een hoger risico op trombosevorming op dan het gebruik van Diane-35. Al deze risico's worden des te groter indien de discussie zich uitbreidt naar derde- en vierdegeneratiepillen. Nederland telt 2 miljoen pilgebruiksters, waaronder een half miljoen gebruiksters van derde- en vierde generatiepillen⁹. Dit heeft tot gevolg dat rekening moet worden gehouden met de omstandigheid dat eventuele maatregelen een half miljoen gebruiksters zal treffen. Het mag duidelijk zijn dat ingrijpen zonder deugdelijke onderbouwing niet verantwoord is.

De leden van de PVV-fractie vragen of ik kan uitleggen waarom een sterfgeval uit 1987 nu pas bekend wordt.

De melding van het overlijden van een vermeende gebruikster van Diane-35 in 1987 is volgens Lareb bijzonder, in die zin dat uit onderzoek van Lareb is gebleken dat de doodsoorzaak geen verband hield met trombose, maar met een levertumor. Het is zelfs niet zeker dat die persoon Diane-35 gebruikte, aangezien het geneesmiddel mogelijk op dat moment nog niet verkrijgbaar was.

De leden van de PVV-fractie maken zich zorgen dat er in Nederland wellicht iets mis is met het melden van sterfgevallen. Zij vragen hoe het kan gebeuren dat zoveel sterfgevallen van jonge vrouwen onopgemerkt zijn gebleven.

Voor het overgrote deel zijn de nieuwe meldingen zogenoemde patiëntmeldingen. Deze leden vragen waarom er zo weinig meldingen van artsen bij zitten. Er is toch een plicht tot het melden van bijwerkingen?

Dat het aantal meldingen van bijwerkingen van Diane-35 en derde- en vierdegeneratiepillen is toegenomen, is grotendeels te verklaren door de toegenomen media-aandacht van de laatste tijd. Het klopt dat beroepsbeoefenaren sinds 2007 verplicht zijn via de geëigende kanalen ernstige bijwerkingen te melden. Dat zich momenteel een oververtegenwoordiging van patiëntenmeldingen voordoet, kan behalve door de verhoogde media-aandacht ook veroorzaakt worden door het volgende. Het kan zijn dat bij voorschrijvers, gebruiksters of nabestaanden niet voldoende duidelijk was dat er een mogelijk verband bestaat tussen het gebruik van Diane-35 en een bepaalde bijwerking, in het bijzonder trombose.

Daarnaast blijkt trombose vaak niet direct als zodanig herkend te worden, wat gevolgen heeft voor het al dan niet melden als bijwerking. Bovendien blijkt Diane-35 veelvuldig off-label te worden voorgeschreven. Onder die omstandigheid kan het zijn dat bijwerkingen minder snel worden gemeld. Daar komt bij dat wanneer Diane-35 als anticonceptiepil wordt gebruikt, gebruiksters zelf ook mogelijk minder snel geneigd zijn bijwerkingen te melden. Voor zover ouders dan op de hoogte zijn van het gebruik, kan het daar bovenop nog voorkomen dat zij in de veronderstelling zijn dat het «slechts» gaat om een acnemiddel, en dat er om die reden geen acht op wordt geslagen.

⁹ Bron: Stichting Farmaceutische Kengetallen.

Tot slot kan meespelen dat artsen bekende bijwerkingen bij reeds lang geregistreerde middelen op enig moment niet meer melden, omdat zij deze bijwerkingen als bekend veronderstellen.

Ik merk nog op dat over het algemeen meer artsenmeldingen worden geregistreerd dan patiëntmeldingen. De onbalans die zich momenteel voordoet tussen artsenmeldingen en patiëntmeldingen is overigens niet te wijten aan de omstandigheid dat uitsluitend ernstige bijwerkingen verplicht gemeld moeten worden. In lidstaten waar alle bijwerkingen verplicht gemeld dienen te worden, is namelijk gebleken dat daar minder meldingen worden gedaan dan in lidstaten waar geen sprake is van een volledige meldingsverplichting.

Ik zie in het hierboven beschrevene aanleiding om in gesprek te gaan met de Nederlandse artsenorganisaties over de vraag hoe artsen in de praktijk omgaan met het voorschrijven van het geneesmiddel Diane-35 en alle derde- en vierdegeneratiepillen en met de meldplicht.

De leden van de SP-fractie vragen of ik wil ingaan op het weblog van de heer Wolffers met de titel «Minister, doe iets aan Diane-35!»,¹⁰ in het bijzonder het volgende citaat:

«Jonge vrouwen die aan de pil willen beginnen kunnen beter een andere pil slikken. Uit onderzoek blijkt namelijk dat pillen die cyproteron bevatten een grotere kans op trombose geven (Lancet 2001;358:1427). In een onderzoek van het Boston Collaborative Drug Surveillance-programma keek men naar vrouwen tussen 16 en 39 jaar die ooit de cyproteronbevattende pil gebruikt hadden (24.401 vrouwen). Ook koos men volledig willekeurig 75.000 vrouwen uit de groep die een pil met levonorgestrel gebruikt hadden. Dat alles in de periode 1992–1999. Voor elke vrouw bij wie een keer trombose was vastgesteld werden vier vrouwen ter vergelijking gekozen. Daarna werd met de computer een analyse gemaakt. Uit onderzoek blijkt dat de kans op trombose bij gebruik van pillen die cyproteron bevatten vier keer zo groot is als bij pillen die levonorgestrel bevatten.»

De studie waarnaar de heer Wolffers verwijst is de ingezonden brief in de Lancet die hierboven reeds is genoemd. Op basis van deze publicatie en van een aantal case reports is in 2002 besloten om het gebruik van Diane-35 te beperken tot acne, seborroe en lichte overbeharing.

¹⁰ Bron: http://www.joop.nl/opinies/detail/artikel/19835_minister_doeietsaan_diane35.