

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

### 1993

Vragen van het lid **Ploumen** (PvdA) aan de Minister voor Medische Zorg over *gendersensitieve zorg en het College Beoordeling Geneesmiddelen (CBG)* (ingezonden 24 februari 2020).

Antwoord van Minister **Bruins** (Medische Zorg) (ontvangen 9 maart 2020).

#### Vraag 1

Bent u op de hoogte van de «Feiten over medicijnen bij mannen en vrouwen», zoals deze staan vermeld op de website van het College Beoordeling Geneesmiddelen (CBG)<sup>1</sup>

#### Antwoord 1

Ja.

#### Vraag 2

Vanaf wanneer (welk jaar) geldt de «vuistregel» dat de onderzoeksgroep een afspiegeling is van de doelgroep?

#### Antwoord 2

5 januari 2005 publiceerde het Europese Geneesmiddelen Agentschap (EMA) de «ICH – gender considerations in the conduct of clinical trials». <sup>2</sup> Daarin wordt herbevestigd dat (al langer) bestaande specifieke ICH richtlijnen eisen stellen aan de uitvoering, rapportage en analyse van klinische proeven met betrekking tot de demografische kenmerken – waaronder geslacht – van de onderzoeks- en patiëntenpopulatie.

Hierbij wordt opgemerkt dat het principe dat een onderzoeksgroep een afspiegeling dient te zijn van de doelgroep gaat om een redelijke afspiegeling en niet om een exacte afspiegeling. Relevante subgroepen dienen groot genoeg te zijn om conclusies te kunnen trekken of er wel of niet verschillen zijn in de benefit/risk beoordeling tussen deze subgroepen. Zie verder ook de antwoorden vraag 5/6 en 11.

<sup>1</sup> <https://www.cbg-meb.nl/onderwerpen/medicijninformatie-man-vrouw-verschillen-en-medicijnen/feiten-over-medicijngebruik-bij-mannen-en-vrouwen>

<sup>2</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-gender-considerations-conduct-clinical-trials-step-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-gender-considerations-conduct-clinical-trials-step-5_en.pdf)

<sup>2</sup> Labots et al (2018). Gender differences in clinical registration trials: is there a real problem? *British Journal of Clinical Pharmacology*, 84, 700–707.

### Vraag 3

Wordt aan deze vuistregel altijd vastgehouden?

### Antwoord 3

Ja. In het algemeen worden vrouwen op de juiste wijze vertegenwoordigd in onderzoeksgroepen die gebruikt worden voor de benefit/risk beoordeling voor markttoelating. Dit blijkt uit de geciteerde EMA publicatie, uit recent onderzoek<sup>2</sup> en uit een CBG review van recente dossiers.

### Vraag 4

Hoe controleert het CBG of de doelgroep een goede afspiegeling is van de onderzoeksgroep? Wordt afgegaan op informatie van de fabrikant of vergelijkt het CBG zelf? Zo ja, hoe?

### Antwoord 4

De fabrikant omschrijft in zijn aanvraag voor markttoelating in de regel de epidemiologie van het ziektebeeld in relatie tot de opzet van de onderzoeken. Het behoort tot de reguliere taak van het CBG om dit soort informatie te toetsen, waarbij gebruik wordt gemaakt van richtlijnen, literatuur en binnen het CBG aanwezige kennis en ervaring.

### Vraag 5 en 6

Voor hoeveel geneesmiddelen die al (jaren)op de markt zijn, geldt dat ze niet op die manier in fase 3 zijn onderzocht? Met andere woorden, voor hoeveel geneesmiddelen geldt dat ze onderzocht zijn in een onderzoeksgroep die vooral bestond uit mannen?

Voor welke (veel gebruikte) geneesmiddelen geldt dat ze (indertijd) niet in een onderzoeksgroep zijn onderzocht die een afspiegeling is van de huidige gebruikersgroep? Voor welke van deze geneesmiddelen geldt dat er inmiddels wetenschappelijk onderzoek is verricht dat uitwijst dat sprake is van genderverschillen bij gebruik van het betreffende middel?

### Antwoord 5 en 6

De beantwoording van deze vragen zou het handmatig doornemen van zeer grote hoeveelheden dossiers en bijsluiters vereisen; bij de vele duizenden medicijnen op de Nederlandse markt zou dit een onevenredig beslag leggen op de beperkt beschikbare capaciteit van het CBG. In het algemeen laat de hierboven genoemde CBG review in de meer recente registratiedossiers zien dat in vijf van de negen onderzochte ziektegebieden<sup>3</sup>, vrouwen niet altijd proportioneel aan de ziekteprevalentie worden geïncludeerd. Als subgroepen niet dezelfde hoeveelheid mannen en vrouwen bevatten, zijn er echter statistische methodes vastgesteld waarmee eventuele verschillen in effectiviteit of bijwerkingen tussen mannen en vrouwen betrouwbaar kunnen worden aangetoond. Alle dossiers omvatten dan ook analyses naar deze mogelijke effecten. Ook werden in alle onderzochte dossiers mogelijke verschillen in farmacokinetiek (dat is de wijze waarop het geneesmiddel zich verdeelt in het lichaam en weer uit het menselijk lichaam wordt uitgescheiden) in kaart gebracht. In alle gevallen was het hierdoor mogelijk zowel voor mannen als vrouwen tot een goed oordeel te komen. Voor twee geneesmiddelen leidde dit tot de bevinding dat de effectiviteit bij gebruik door vrouwen groter was dan in mannen.

### Vraag 7

Wordt bij de beoordeling over toelating van een geneesmiddel ook gekeken of er voldoende informatie is opgenomen over genderverschillen cq beargumenteerd wordt aangegeven dat genderverschillen niet relevant zijn?

### Antwoord 7

Ja.

<sup>3</sup> Voor depressie, epilepsie, trombose, en diabetes was er sprake van aan de ziekteprevalentie proportionele genderinclusie; voor schizofrenie, hepatitis c, hypercholesterolemie, HIV en hartfalen blijken relatief meer mannen geïncludeerd.

#### Vraag 8

Deelt u de mening dat genderverschillen verplicht moeten worden beoordeeld bij de toelating van een geneesmiddel op de Nederlandse markt? Zo nee, waarom niet?

#### Antwoord 8

Ja. Net zoals dit ook standaard wordt gedaan om mogelijke verschillen in effect te identificeren in andere voor het ziektebeeld relevante subgroepen, zoals bijvoorbeeld bij ouderen of personen met nier- en/of leverfunctiestoornissen.

#### Vraag 9

Waarom stelt het CBG op de website dat mannen en vrouwen meestal min of meer hetzelfde reageren op medicijnen? Wordt het man/vrouw verschil in reactie op een geneesmiddel volgens u alleen verklaard door lengte, gewicht en stofwisseling? Welke rol spelen hormoonhuishouding en vetverdeling in de reactie op geneesmiddelen?

#### Antwoord 9

Het CBG concludeert op basis van de hierboven genoemde recent uitgevoerde review dat mannen en vrouwen meestal min of meer hetzelfde reageren.

Dit sluit aan bij de jarenlange beoordelingservaringen van het CBG. Dit neemt niet weg dat bijvoorbeeld de menstruatiecyclus en het gebruik van hormonale contraceptie wel degelijk tot verschillen in geneesmiddeleffecten kunnen leiden. De huidige registratiedossiers houden hier rekening mee.

#### Vraag 10

Worden belangrijke verschillen tussen mannen en vrouwen altijd in de bijsluiter vermeld? Wie bepaalt wat een «belangrijk» verschil is? Wie bepaalt wat er in de bijsluiter komt?

#### Antwoord 10

In de beoordelingen van medicijnautoriteiten, zoals de EMA en in Nederland het CBG, wordt aandacht besteed aan 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) en bijsluiter. Een aantal subgroepen wordt standaard benoemd in de productinformatie, maar aparte adviezen voor vrouwen worden alleen opgenomen indien dit relevant is. In Nederland besluit het CBG hierover bij de toelating van een geneesmiddel.

Het CBG monitort geneesmiddelen ook na registratie, dus ook als verschillen tussen mannen en vrouwen waarneembaar worden in de dagelijkse praktijk. Waar nodig kan dit leiden tot een herziening van de productinformatie.

#### Vraag 11

In hoeverre let het CBG zelf op mogelijke man/vrouwverschillen bij lezing van de onderzoeksgegevens zoals die worden aangeleverd door de fabrikant? Wordt er actief nagegaan hoe de doelgroep is samengesteld en in hoeverre de onderzoeksgroep daarop is samengesteld?

#### Antwoord 11

In de door het CBG gehanteerde internationale richtlijnen voor geneesmiddelonderzoek en -beoordeling staat beschreven, hoe effecten van geneesmiddelen in relevante subgroepen moeten worden geëvalueerd. Dit geldt niet alleen voor 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 sprake is van relevante verschillen in de geobserveerde geneesmiddeleffecten. In de publieke 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 SmPC. Voor deze analyses is het niet noodzakelijk dat alle subgroepen even groot zijn, dus ook niet qua aantal vrouwen en mannen, maar wel dat deze subgroepen voldoende groot zijn om met voldoende zekerheid klinisch relevante verschillen in gevonden effecten te kunnen uitsluiten. Zoals bij het antwoord op vraag 4 beschreven, wordt inderdaad actief nagegaan tijdens de beoordeling hoe representatief de onderzoekspopulatie is in vergelijking met de doelpopulatie.

#### Vraag 12

In hoeveel patiëntenbijsluiters in Nederland staat een man/vrouwverschil beschreven?

In hoeveel registratiedossiers staat een man/vrouwverschil beschreven?

#### Antwoord 12

De (historische) gegevens over aantallen man/vrouw verschillen in alle dossiers van toegelaten geneesmiddelen zijn niet beschikbaar. Dit geldt ook voor man/vrouw verschillen in patiëntenbijsluiters. De beantwoording van deze vraag zou het handmatig doornemen van zeer grote hoeveelheden dossiers en bijsluiters vereisen; dit zou een onevenredig beslag leggen op de beperkt beschikbare capaciteit van het CBG.

In algemene zin concludeert het CBG dat belangrijke man/vrouw verschillen in dossiers terugkomen in patiëntenbijsluiters, zie hierover ook mijn antwoord op vraag 10.

#### Vraag 13

Wat vindt u van het idee om het opnemen van beschikbare informatie over genderverschillen bij geneesmiddelenonderzoek in de SmPC (Summary of Product Characteristics), als voorwaarde op te nemen voor toelating op de Nederlandse markt?

#### Antwoord 13

Dit gebeurt al, zie antwoord vraag 10.

#### Vraag 14

Waarom staat in bijsluiters van het middel Zolpidem niets over man/vrouw verschil terwijl dat in andere landen wel gebeurt omdat vrouwen ook 8 uur na inname beter niet kunnen autorijden? Vindt u het nodig dat er, net als in Canada, een sticker op dit geneesmiddel komt die vrouwen waarschuwt dat zij meer risico op bijwerkingen lopen, ook nog na acht uur na inname? Zo nee, waarom niet?

#### Antwoord 14

Het effect van Zolpidem op de rijvaardigheid is uitgebreid besproken in een zogenaamd Europese «referral procedure» die is afgesloten in 2014. In het review rapport van de Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) zijn potentiële man/vrouw verschillen expliciet bediscussieerd<sup>4</sup>. De conclusie was dat de data niet wijzen op een verhoogd risico van vrouwen ten opzichte van mannen wat betreft de rijvaardigheid onder Zolpidem gebruik, dit geldt in heel Europa.

#### Vraag 15

Welke onderzoeken zijn door het CBG geïnitieerd naar aanleiding van aanwijzingen dat er man/vrouw verschillen zijn in de werking van een medicijn dat al langer op de markt is?

#### Antwoord 15

Het CBG heeft de hierboven genoemde review uitgevoerd. Dit is een bundeling van drie onderzoeken; 1) onderzoek naar het aantal vrouwen in de fase 3 klinische studies, de proportionaliteit van de man/vrouw verhouding in deze studies ten opzichte van de prevalentie in de onderzochte doelpopulatie en de mogelijke verschillen in werking en bijwerking tussen mannen en vrouwen, 2) onderzoek naar de vraag of vrouwen meegenomen worden in

<sup>4</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/zolpidem-article-31-referral-prac-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/zolpidem-article-31-referral-prac-assessment-report_en.pdf)

het farmacokinetische onderzoek en wat voor verschillen in blootstelling van het geneesmiddel (concentratie in het bloed) er werden gevonden tussen mannen en vrouwen en 3) onderzoek naar het gebruik van vrouwelijke dieren in de non-klinische studies. Daarnaast heeft het CBG in samenwerking met Lareb en het UMCG meegewerkt aan meerdere studies naar verschillen in gerapporteerde bijwerkingen tussen mannen en vrouwen.

Vraag 16

Welke aanpassingen in bijsluiters of registratiedossiers zijn er in de afgelopen jaren geweest naar aanleiding van man/vrouw verschillen?

Antwoord 16

Er worden regelmatig aanpassingen doorgevoerd in registratiedossiers en bijsluiters. Het CBG houdt geen systematisch overzicht bij van de inhoudelijke redenen voor aanpassingen.

Vraag 17

Bent u bereid deze vragen te beantwoorden voor 10 maart 2020?

Antwoord 17

Ja.