

Antwoorden op kamervragen van het Kamerlid Kant over het diabetesmiddel Avandia.
(2060725410)

Vraag 1

Wat is uw reactie op de recente publicatie waaruit duidelijk blijkt dat minstens 12 maanden gebruik van Avandia een verhoogd risico geeft op een hartinfarct of andere cardiologische afwijkingen? ¹⁾

Antwoord 1

De verhoogde kans op hart-en vaatziekten bij gebruik van Avandia (rosiglitazon) is al in mei 2007 beschreven in het New England Journal of Medicine (NEJM)²⁾. De recent gepubliceerde bevindingen sluiten aan bij de resultaten van dit eerder gepubliceerde onderzoek. Deze nieuwe gegevens hebben aanleiding gegeven tot een heroverweging van de balans werkzaamheid/schadelijkheid van Avandia. De Europese registratie-autoriteiten, waaronder het CBG, onderzoeken daarom op dit moment alle beschikbare gegevens om te bekijken of, en zo ja welke aanvullende maatregelen nodig zijn. De resultaten, en eventueel te nemen maatregelen, zullen op korte termijn worden besproken.

Het CBG heeft besloten een waarschuwing op de website te plaatsen meteen nadat het onderzoek in mei 2007 was gepubliceerd om de hierna beschreven Nederlandse situatie uit te leggen. Het is namelijk van groot belang in deze discussie te beseffen dat het merendeel van de onderzoeksgegevens uit de VS komt en dat de situatie in Nederland sterk verschilt van die in de VS. Ten eerste was Avandia in Nederland al gecontra-indiceerd voor patiënten met hartfalen vanaf het moment van registratie. In de VS is pas zeer recent (augustus 2007) hartfalen als waarschuwing in de samenvatting van de productkenmerken opgenomen.³⁾

Ten tweede heeft Avandia in de VS een uitgebreidere indicatie dan in Nederland⁴⁾ en mag het in de VS als eerste keus geneesmiddel gebruikt worden. In Nederland is dit niet het geval. Avandia is in Nederland een tweedelijns geneesmiddel dat pas wordt voorgeschreven als patiënten het eerste keus geneesmiddel niet kunnen verdragen. De recente onderzoeksresultaten geven opnieuw aan dat het heel belangrijk is dat artsen Avandia voorschrijven in lijn met de goedgekeurde indicatie en terdege rekening houden met de contra-indicaties.

Vraag 2

Klopt het dat er vorig jaar ruim 155.000 recepten voor Avandia zijn uitgeschreven? Denkt u dat de artsen voldoende terughoudend zijn, aangezien het pas voorgeschreven zou moeten worden als andere middelen falen en patiënten met hartfalen contrageïndiceerd zijn?

Antwoord 2

De Stichting Farmaceutische Kengetallen (SFK) geeft inderdaad aan dat er in 2006 155.000 recepten zijn uitgeschreven. Als wordt gecorrigeerd voor de afleveringen van de apothekhoudende huisartsen, dan komt het aantal voorschriften in 2006 uit op 169.000.

Wat betreft het tweede deel van de vraag kan ik u melden dat de productinformatie door de fabrikant (GSK) in september 2006 is aangepast. De fabrikant heeft artsen er nogmaals op gewezen om terughoudend te zijn met het voorschrijven van rosiglitazon bij patiënten die hart- en vaatziekten hebben. Patiënten zijn door de fabrikant geadviseerd niet te stoppen met de behandeling en bij een volgend bezoek te overleggen met hun arts. Het is de eigen verantwoordelijkheid van artsen hoe zij met deze aanpassing van de productinformatie omgaan. Ik ga ervan uit dat artsen hun verantwoordelijkheid nemen ten aanzien van het voorschrijven van dit geneesmiddel en vertrouwd erop dat zij voldoende terughoudendheid betrachten indien dit is geïndiceerd.

Vraag 3

Heeft aanpassing van de productinformatie in september 2006 geleid tot een verminderd gebruik van Avandia?

Antwoord 3

Zie het antwoord op vraag 5

Vraag 4

Wat heeft het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen in mei 2007 nog meer ondernomen dan het geven van een waarschuwing aan artsen op hun site toen in een publicatie van de New England Journal of Medicine een verhoogde kans op hartfalen bleek?

Antwoord 4

In Nederland was het product al gecontra-indiceerd bij patiënten met hartfalen vanaf het moment van registratie, omdat bij de beoordeling van de registratieaanvraag de balans werkzaamheid - schadelijkheid van Avandia voor patiënten met hartfalen niet positief werd bevonden. Artsen in Nederland zijn hiervan op de hoogte en het middel zou terughoudend moeten worden voorgeschreven. Het CBG heeft, nadat de publicatie in de NEJM deze bevindingen nogmaals ondersteunde, in mei meteen via de website de Nederlandse voorschrijver opnieuw uitdrukkelijk op de contra-indicatie gewezen.

Op dit moment onderzoeken de Europese registratie-autoriteiten, waaronder het CBG, alle beschikbare gegevens om te bekijken of en zo ja welke aanvullende maatregelen noodzakelijk zijn. Hierbij wordt uiteraard tevens rekening gehouden met het feit dat de indicatie in Nederland (en de overige landen van de EU) al beperkter is dan in de VS en dat mild tot zeer ernstig hartfalen een contra-indicatie is.

Vraag 5

Is bekend of deze waarschuwing inmiddels heeft geleid tot een vermindering van het aantal keren dat Avandia wordt voorgeschreven? Zo neen, waarom wordt dat niet bijgehouden?

Antwoord 3 + 5

Avandia is een middel dat alleen op recept mag worden voorgeschreven. Het aantal voorschriften zegt niet altijd iets over het gebruik van een middel. Op een voorschrift kan namelijk een kleine of een grote hoeveelheid (aantal DDD's (daily defined doses)) van een bepaald middel worden voorgeschreven. Daarom zegt het aantal DDD's meer over de hoeveelheid die gebruikt wordt dan het aantal voorschriften. Er is gekeken naar het aantal DDD's dat gebruikt is.

Uit de data kan ik niet opmaken dat er sinds september 2006 zichtbaar minder is gebruikt dan in de maanden ervoor of in dezelfde periode daarvoor.

In mei 2006 zijn de meeste ddd's voorgeschreven, sinds die tijd lijkt het of er geleidelijk aan minder wordt gebruikt.

Vraag 6

Deelt u de mening dat, nu de onderzoekers 5) stellen dat artsen onmiddellijk in actie moeten komen om het gebruik van Avandia in te dammen en niet moeten wachten op eventuele maatregelen van gezondheidsautoriteiten, u ook in actie moet komen? Zo ja, wat gaat u doen?

Antwoord 6

Het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen is in Nederland het college dat een besluit neemt over de balans tussen werkzaamheid en schadelijkheid. Indien de schadelijkheid onevenredig is in verhouding tot de werkzaamheid kan het CBG, in uiterst geval, de registratie van Avandia doorhalen. Avandia heeft momenteel alle aandacht. Zowel nationaal

als internationaal (Europa) wordt gekeken of er aanvullende maatregelen nodig zijn. Op dit moment zie ik geen aanleiding andere maatregelen te nemen dan die het CBG en de fabrikant (GSK) tot nu toe hebben genomen.

Tevens merk ik het volgende op.

De behandeling van een chronische aandoening als diabetes mag nooit zomaar gestaakt worden. Patiënten wordt aangeraden niet acuut te stoppen maar, indien zij zich zorgen maken, contact op te nemen met hun behandelend arts. De arts kan dan de afweging maken of het in dit specifieke geval beter is om de behandeling te staken, voor een andere behandeling te kiezen of de behandeling voort te zetten. Uit de publicaties 6) heeft het CBG begrepen dat de auteurs ook adviseren op individuele basis een afweging te maken van de balans werkzaamheid/schadelijkheid. Ook hier geldt dat het belangrijk is zich te realiseren dat Avandia geen eerste keus geneesmiddel is in Nederland en dat Avandia gecontra-indiceerd is bij patiënten met mild tot zeer ernstig hartfalen vanaf het moment van registratie. Dat betekent dat Avandia in Nederland niet voorgeschreven zou mogen worden aan patiënten die op basis van de studies zijn geïdentificeerd als patiënten met een sterk verhoogd risico op ernstige bijwerkingen.

Vraag 7

Wat vindt u van de reactie van de producent waarin de onderzoeksmethoden van de jongste studies verdacht worden gemaakt?

Antwoord 7

Onderzoeken zoals deze hebben altijd sterke kanten en zwakkere kanten. Dit wordt door de auteurs ook duidelijk verwoord in hun artikel.

Ongefundeerd verdacht maken van onderzoeksmethoden vind ik niet op zijn plaats. Echter een goede wetenschappelijke discussie over de voor en de nadelen, sterke en zwakke kanten van bepaalde onderzoeksmethoden kan bijdragen aan verdere wetenschappelijke inzichten en zou niet uit de weg moeten worden gegaan.

¹⁾ Algemeen Dagblad, 12 september 2007, JAMA vol. 298, nr. 10, 12 september 2007.

²⁾ NEJM artikel: Het article 'Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes'(10.1056/NEJMoa072761) is gepubliceerd op de NEJM website (www.nejm.org) op 21 mei 2007.

³⁾ FDA's review of Avandia and possible increased risk of heart attacks is ongoing. On July 30, 2007, FDA's Endocrine and Metabolic Advisory Committee and the Drug Safety and Risk Management Advisory Committee recommended that Avandia continue to be marketed, and further recommended that information be added to the labeling for risk of heart attacks (ischemic risks).

Toegevoegde waarschuwing van de FDA augustus 2007:

FDA ALERT [8/2007]: This Alert highlights important revisions to the full prescribing information for rosiglitazone maleate (marketed as Avandia, Avandamet, and Avandaryl). The updated information includes a new BOXED WARNING, and additional updated WARNINGS, PRECAUTIONS and CONTRAINDICATIONS to emphasize that rosiglitazone may cause or exacerbate heart failure, particularly in certain patient populations. The implications of this new labeling for healthcare professionals who prescribe Avandia, Avandamet, and Avandaryl are summarized below.

Toelichting FDA op de verandering:

FDA's review of adverse event reports found cases of significant weight gain and edema—warning signs of heart failure. In some reports, FDA noted, continuation of therapy has been associated with poor outcomes, including death. The strengthened warning advises health care professionals to observe patients carefully for the signs and symptoms of heart failure, including excessive, rapid weight gain, shortness of breath, and edema after starting drug therapy. Patients with these symptoms who then develop heart failure should receive appropriate management of the heart failure and use of the drug should be reconsidered. People who have questions should contact their health care providers to discuss alternative treatments. The warning also states that these drugs should not be used by people with serious or severe heart failure who have marked limits on their activity and who are comfortable only at rest or who are confined to bed or a chair.

⁴⁾ Volledige indicatie Avandia in de VS:

AVANDIA is indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. AVANDIA is indicated as monotherapy. AVANDIA is also indicated for use in combination with a sulfonylurea, metformin, or insulin when diet, exercise, and a single agent do not result in adequate glycemic control. For patients inadequately controlled with a maximum dose of a sulfonylurea or metformin, AVANDIA should be added to, rather than substituted for, a sulfonylurea or metformin. AVANDIA is also indicated for use in combination with a sulfonylurea plus metformin when diet, exercise, and both agents do not result in adequate glycemic control. Management of type 2 diabetes should include diet control.

Volledige indicatie Nederland:

Rosiglitazon is bestemd voor behandeling van type 2 diabetes mellitus:

Als monotherapie:

- bij patiënten (vooral patiënten met overgewicht) die onvoldoende onder controle worden gebracht door dieet en inspanning en bij wie metformine niet toepasbaar is vanwege contra-indicaties of intolerantie;

Als tweevoudige orale combinatietherapie met:

- metformine, bij patiënten (vooral patiënten met overgewicht) bij wie de bloedglucosespiegel onvoldoende onder controle kan worden gebracht ondanks behandeling met maximaal getolereerde dosering metformine als orale monotherapie

- een sulfonylureumderivaat, alleen bij patiënten die metformine niet verdragen of bij wie metformine is gecontraïndiceerd, en bij wie de bloedglucosespiegel onvoldoende onder controle kan worden gebracht ondanks behandeling met een sulfonylureumderivaat als monotherapie;

Als drievoudige orale combinatietherapie met:

- metformine en een sulfonylureumderivaat, bij patiënten (vooral patiënten met overgewicht) bij wie de bloedglucosespiegel onvoldoende onder controle kan worden gebracht ondanks behandeling met tweevoudige orale combinatietherapie.

5) JAMA, zie noot 1

6) Patients and physicians will need to weigh the benefits and risks of treatment with rosiglitazone. Glycemic control and durability appear to be the major benefits. Rosiglitazone is also associated with significant weight gain, an adverse effect on low-density lipoprotein cholesterol, an increased risk of heart failure, an increased risk of fractures in women, and an apparent increase in the risk of myocardial infarction. Patients should not stop treatment on their own, but if they have concerns, they should consult their physicians. Together, patients and physicians can decide whether they wish to suspend the use of rosiglitazone.