

Aan de Minister van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

Uw brief van  
15 september 2006

Uw kenmerk  
GMT/VDG 2713003

Datum  
26 maart 2007

Ons kenmerk  
PAK/27018173

Behandeld door  
W.G.M. Toenders

Doorkiesnummer  
(020) 797 87 50

Onderwerp  
clopidogrel bij electieve stentplaatsing

Geachte heer Klink,

In de brief van 15 september 2006 heeft uw ambtsvoorganger het CVZ verzocht om, vanwege een aantal bijzondere omstandigheden, de toepassing van clopidogrel (Plavix® en Iscover®) bij stentplaatsing te beoordelen. Het betreft uitsluitend een oordeel over de therapeutische waarde. Mede naar aanleiding van de casus clopidogrel had het CVZ in het rapport 'Vergoeding van extramurale geneesmiddelen buiten de geregistreerde indicaties' op 22 juni 2006 aan uw ambtsvoorganger geadviseerd om in nader overleg met het CBG en VWS de mogelijkheden voor oplossing van deze problematiek te onderzoeken. De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in de bijgevoegde notitie 'Clopidogrel bij electieve stentplaatsing'.

Als eerste stap in deze beoordeling heeft het CVZ aan het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) verzocht om geïnformeerd te worden over de mogelijkheid om gegevens te verkrijgen die kunnen bijdragen aan het beoordelen van de balans tussen werkzaamheid en veiligheid van clopidogrel bij electieve stentplaatsing. Het CBG heeft dit verzoek doorgeleid aan het European Medicines Agency (EMA) omdat clopidogrel een centraal, Europees geregistreerd geneesmiddel betreft.

Onlangs is duidelijk geworden dat de fabrikant van clopidogrel, ondanks herhaald aandringen, nog steeds niet bereid is om registratie aan te vragen voor de indicatie electieve stentplaatsing. De EMA heeft te kennen gegeven voor zichzelf geen rol te zien in het verstrekken van informatie met betrekking tot de werkzaamheid en veiligheid van clopidogrel bij electieve stentplaatsing.

Het CBG heeft er de aandacht op gevestigd dat het feit, dat een indicatie niet in het dossier is ingebracht niet tot een conclusie kan leiden, dat het product niet werkzaam of effectief is voor die toepassingen. Helaas hebben de beoogde autoriteiten niet de mogelijkheid om een onderzoek naar niet-aangemelde toepassingen van een geneesmiddel voor een handelsvergunning af te dwingen. Het zou in het belang van de volksgezondheid zijn om wetenschappelijke informatie over alle mogelijke toepassingen van geneesmiddelen voor handen te hebben. Anderzijds zou uit de (internationale)

professionele behandelrichtlijnen afgeleid kunnen worden dat clopidogrel een bredere toepassing kent dan de goedgekeurde indicaties, aldus het CBG.

Naar het oordeel van de CFH blijkt uit recente literatuurgegevens dat de toepassing van de combinatie clopidogrel en acetylsalicylzuur na een stentplaatsing niet meer ter discussie staat. De discussie spitst zich vooral toe op de behandelduur en de mogelijkheden van een tripeltherapie om een latere stenttrombose te voorkomen. De FDA heeft bij de markttoelating van stents in de productinformatie van stents opgenomen dat de behandeling met clopidogrel gedurende een bepaalde periode noodzakelijk is. In klinische onderzoeken van drug-eluting stents is clopidogrel in combinatie met acetylsalicylzuur onderdeel van de preventie van stenttrombose.

Gezien de gepubliceerde literatuur en de ruime praktijkervaring lijkt het aannemelijk om te veronderstellen dat clopidogrel ook na een stentplaatsing bij een niet-acuut coronair syndroom werkzaam zal zijn. De precieze optimale duur van de behandeling van clopidogrel bij electieve stentplaatsing is nog niet duidelijk. Deze zienswijze wordt gedeeld door het CBG. Gegeven de bijzondere omstandigheden is de CFH dan ook van oordeel dat clopidogrel ook bij electieve stentplaatsing een therapeutische meerwaarde heeft.

Concluderend adviseert het CVZ u om de nadere voorwaarden ten aanzien van de vergoeding van clopidogrel uit te breiden met de indicatie stentplaatsing buiten het kader van een acuut coronair syndroom.

Hoogachtend,

**College voor zorgverzekeringen**

M. van Brouwershaven MPA RA  
*Plv. Voorzitter Raad van Bestuur*

## Clopidogrel bij electieve stentplaatsing

De vergoeding van clopidogrel (Plavix® en Iscover®) is geregeld door middel van nadere voorwaarden. Het middel komt uitsluitend voor vergoeding in aanmerking voor een verzekerde die:

- a. na een doorgemaakt myocardinfarct of ischemisch cerebrovasculair accident of bij een vastgestelde perifere arteriële aandoening, niet behandeld kan worden met acetylsalicylzuur vanwege overgevoeligheid voor acetylsalicylzuur of een andere absolute contra-indicatie voor acetylsalicylzuur heeft, of
- b. voor de behandeling van een acuut coronair syndroom zonder ST-segmentstijging is aangewezen op het middel in combinatie met acetylsalicylzuur.

Het gevolg van het stellen van deze nadere voorwaarden is dat clopidogrel niet wordt vergoed voor niet genoemde, niet-geregistreerde indicaties. De Nederlandse Vereniging voor Cardiologie en de patiëntenvereniging Stichting Hoofd Hart en Vaten hebben meerdere malen aangegeven dat er bij de toepassing van clopidogrel na een electieve stentplaatsing, dus buiten het kader van een acuut coronair syndroom, een probleem bestaat. Deze toepassing is niet geregistreerd, maar wordt wel aanbevolen in cardiologische richtlijnen.

De behandelrichtlijnen zijn gebaseerd op de richtlijn van de European Society of Cardiology.<sup>1</sup> In deze richtlijn wordt aanbevolen om clopidogrel in combinatie met acetylsalicylzuur toe te dienen na een stent implantatie bij een stabiele coronaire hartziekte om latere vaattrombose te voorkomen. De auteurs van de richtlijn geven zelf aan dat deze aanbeveling is gebaseerd op consensus van meningen van de experts en/of kleine onderzoeken, retrospectieve onderzoeken en registraties. In een Amerikaanse richtlijn (the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic therapy<sup>2</sup>) wordt eveneens aanbevolen na het plaatsen van een stent de combinatie acetylsalicylzuur en clopidogrel te gebruiken in plaats van systemische anticoagulant therapie.

Op 25 maart 2004 heeft er op verzoek van de fabrikant een herbeoordeling plaatsgevonden van clopidogrel door de CFH. Het ging om de volgende geregistreerde indicaties: de profylaxe van atherotrombotische complicaties bij: 1) patiënten na een doorgemaakt myocardinfarct (van enkele dagen tot minder dan 35 dagen), na een doorgemaakt ischemisch cerebrovasculair accident (van 7 dagen tot minder dan 6 maanden) of die lijden aan een vastgestelde perifere arteriële aandoening; 2) patiënten die lijden aan een acuut coronair syndroom: acuut coronair syndroom zonder ST-segmentstijging (instabiele angina of myocardinfarct zonder Q-golf) in combinatie met acetylsalicylzuur (ASA). Ten aanzien van de eerste, reeds eerder beoordeelde geregistreerde indicatie had de fabrikant geen nieuwe gepubliceerde resultaten van klinische onderzoeken overgelegd. Ten aanzien van de tweede geregistreerde indicatie heeft de fabrikant het CURE-onderzoek overgelegd. Deze gegevens hebben ertoe geleid de nadere voorwaarden uit te bereiden. Ten aanzien van deze indicatie is het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) geraadpleegd die heeft laten weten dat het plaatsen van een stent buiten de acute situatie niet gezien kan worden als een geregistreerde indicatie. Om die reden zijn het PCI-CURE<sup>3</sup>- en CREDO<sup>4</sup>-onderzoek buiten beschouwing gelaten in de beoordeling door de CFH. Overigens is inmiddels nog een derde indicatie geregistreerd die momenteel bij het CVZ in beoordeling is: 3) patiënten die lijden aan een acuut coronair syndroom: acuut myocardinfarct met ST-segmentstijging in combinatie met ASA in medisch behandelde patiënten die geschikt zijn voor trombolytische therapie.

In een brief van het CBG d.d. 23 maart 2006 aan het ministerie van VWS heeft het CBG er de aandacht op gevestigd dat het feit, dat een indicatie niet in het dossier is ingebracht niet tot een conclusie kan leiden, dat het product niet werkzaam of effectief is voor die toepassingen. Helaas hebben de beoogde autoriteiten niet de mogelijkheid om een onderzoek naar niet-aangemelde toepassingen van een geneesmiddel voor een

handelsvergunning af te dwingen. Het zou in het belang van de volksgezondheid zijn om wetenschappelijke informatie over alle mogelijke toepassingen van geneesmiddelen voor handen te hebben. Anderzijds zou uit de (internationale) professionele behandelrichtlijnen afgeleid kunnen worden dat clopidogrel een bredere toepassing kent dan de goedgekeurde indicaties, aldus het CBG.

Mede naar aanleiding van de casus clopidogrel heeft het CVZ in het rapport 'Vergoeding van extramurale geneesmiddelen buiten de geregistreerde indicaties' op 22 juni 2006 aan de minister van VWS geadviseerd om in nader overleg met het CBG en VWS de mogelijkheden voor oplossing van deze problematiek te onderzoeken.

De NVVC heeft in een brief d.d. 3 augustus 2006 aan de minister van VWS verzocht om clopidogrel voor 12 maanden te vergoeden voor de niet-geregistreerde indicatie: stentplaatsing bij acuut en niet acuut coronair lijden. De minister van VWS heeft in een brief d.d. 15 september 2006 het CVZ verzocht om de therapeutische waarde van clopidogrel bij stentplaatsing te beoordelen. Daarbij geeft hij aan hiertoe te hebben besloten vanwege de volgende omstandigheden:

- de bijzondere registratieprocedure die in de VS is gevolgd rondom stents;
- de reële kans dat clopidogrel niet (meer) officieel geregistreerd kan worden voor deze indicatie;
- clopidogrel in nationale en internationale richtlijnen is opgenomen voor deze indicatie;
- volgens de beroepsgroep er geen alternatief geneesmiddel beschikbaar is met een zelfde therapeutische waarde bij deze indicatie;
- clopidogrel een geregistreerd geneesmiddel is dat al een aantal jaren op de markt is en (ook) wereldwijd zeer veel toegepast wordt.

Het CVZ heeft daarop in een brief d.d. 6 oktober 2006 aan het CBG verzocht om geïnformeerd te worden over de mogelijkheid om gegevens te verkrijgen die kunnen bijdragen aan het beoordelen van de balans tussen werkzaamheid en veiligheid van clopidogrel bij electieve stentplaatsing. Het CBG heeft in een brief d.d. 25 oktober 2006 dit verzoek doorgeleid aan de EMEA omdat clopidogrel een centraal, Europees geregistreerd geneesmiddel betreft.

Volgens een brief van het CBG d.d. 21 december 2006 aan de CFH zijn er met betrekking tot de indicatie acuut coronair syndroom behandeld met een percutane coronaire interventie (waaronder ook stentplaatsing) inmiddels nieuwe ontwikkelingen. Na een recent overleg met de rapporteur van clopidogrel meldt het CBG dat de registratiehouder binnenkort een wijziging van de registratie zal aanvragen. Het gaat om de onderstreepte toevoeging aan de reeds geregistreerde indicatie: 'non-ST segment elevation acute coronary syndrome (unstable angina or non Q-wave myocardial infarction), including patients with stent following PCI, in combination with acetylsalicylic acid (ASA)'. De wetenschappelijke onderbouwing van deze wijziging wordt door de rapporteur geëvalueerd waarna de CHMP tot een oordeel zal komen. Tot die tijd kan het CBG niet tot een oordeel komen aangezien de onderbouwing nog niet ter beschikking is gesteld. Zodra de procedure is afgerond zal er een openbaar beoordelingsrapport worden gepubliceerd.

Tegelijkertijd maakt de brief duidelijk dat de fabrikant van clopidogrel, ondanks herhaald aandringen, nog steeds niet bereid is om registratie aan te vragen voor de indicatie electieve stentplaatsing. In een brief van de EMEA d.d. 24 januari 2007 aan het CBG heeft de EMEA te kennen gegeven voor zichzelf geen rol te zien in het verstrekken van informatie met betrekking tot de werkzaamheid en veiligheid van clopidogrel bij electieve stentplaatsing. Dit is een belangrijk nieuw gegeven.

Een acuut coronair syndroom omvat een instabiele angina pectoris en een myocard infarct met of zonder ST-segment stijging. De pathologie van acuut coronair syndroom omvat erosie, fissuren of ruptuur van een atherosclerotische coronaire plaque die gepaard gaat met plaatjesaggregatie, leidend tot subtotale of totale trombotische coronaire occlusie. Geactiveerde plaatjes produceren enkele vasoconstrictors, hetgeen weer van invloed is op de coronaire flow. Na een stentplaatsing bij een acuut coronair syndroom wordt de activatie van bloedplaatjes geremd door de toediening van acetylsalicylzuur in combinatie met

clopidogrel. Bij een acuut coronair syndroom verschilt de pathologie vergeleken met die van een niet-acuut coronair syndroom. Er is immers al sprake van erosie of ruptuur waardoor een acute situatie is ontstaan. Tijdens de acute situatie worden direct maatregelen genomen om de stolling en de daarmee gepaard gaande reacties tegen te gaan. Plaatjesremming door middel van clopidogrel en acetylsalicylzuur is echter bedoeld om een latere vaattrombose te voorkomen, ongeacht de onderliggende pathologie (acuut of niet-acuut coronair syndroom). Immers bij het plaatsen van een stent vindt er eveneens endotheelbeschadiging plaats waarbij de plaatjes worden geactiveerd en dezelfde cascade wordt gestart. Om dit proces tegen te gaan worden clopidogrel en acetylsalicylzuur langdurend toegediend omdat dit proces langzamer plaatsvindt.

Uit recente literatuurgegevens (zie bijlage) blijkt dat de toepassing van de combinatie clopidogrel en acetylsalicylzuur na een stentplaatsing niet meer ter discussie staat. De discussie spitst zich vooral toe op de behandelduur en de mogelijkheden van een tripeltherapie om een latere stenttrombose te voorkomen. De FDA heeft bij de markttoelating van stents in de productinformatie van stents opgenomen dat de behandeling met clopidogrel gedurende een bepaalde periode noodzakelijk is. In klinische onderzoeken van drug-eluting stents is clopidogrel in combinatie met acetylsalicylzuur onderdeel van de preventie van stenttrombose.

In verschillende onderzoeken wordt een directe relatie gelegd met het vroegtijdig stoppen van de behandeling met plaatjesremmers (clopidogrel) en een significant hoger risico op een stenttrombose. Eisenstein et al stellen dat na een percutane coronaire interventie het lange termijn risico op sterfte en grote cardiale gebeurtenissen significant was toegenomen in de groep die een drug-eluting stent heeft ontvangen en gestopt is met clopidogrel therapie tussen 6-12 maanden. Dit lijkt ook zo te zijn in de subgroep die acetylsalicylzuur heeft gecontinueerd. Een verlengde toepassing (langer dan 3 jaar) van clopidogrel wordt geassocieerd met een lagere incidentie van sterfte of een myocard infarct. Om het effect op de langere termijn aan te tonen is echter wel een veel groter onderzoek vereist (n = 10000).<sup>5</sup> In een kritische editorial wordt het onderzoek van Eisenstein et al besproken en hierin wordt aangegeven dat de veiligheid en de effectiviteit van de aanbevelingen voor stenttrombose formeel dienen te worden onderzocht.<sup>6</sup> In een onderzoek van Iakovou et al wordt geconcludeerd dat de cumulatieve incidentie van stenttrombose negen maanden na een implantatie van een drug eluting stent substantieel hoger was dan de percentages waargenomen in klinische onderzoeken. Als reden wordt onder andere aangegeven vroegtijdig stoppen van de therapie met plaatjesremmers.<sup>7</sup>

Concluderend lijkt het, gezien de gepubliceerde literatuur en de ruime praktijkervaring, aannemelijk om te veronderstellen dat clopidogrel ook na een stentplaatsing bij een niet-acuut coronair syndroom werkzaam zal zijn. De precieze optimale duur van de behandeling van clopidogrel bij electieve stentplaatsing is nog niet duidelijk.

#### Conclusie en samenvatting:

Vanwege een aantal bijzondere omstandigheden heeft de minister van VWS aan het CVZ verzocht om de therapeutische waarde van clopidogrel bij de niet-geregistreerde indicatie electieve stentplaatsing te beoordelen. Het CVZ heeft daarop het CBG verzocht om geïnformeerd te worden over de mogelijkheid om gegevens te verkrijgen die kunnen bijdragen aan het beoordelen van de balans tussen werkzaamheid en veiligheid van clopidogrel bij electieve stentplaatsing. Het CBG heeft dit verzoek doorgeleid aan de EMEA omdat clopidogrel een centraal, Europees geregistreerd geneesmiddel betreft. Onlangs is duidelijk geworden dat de fabrikant van clopidogrel, ondanks herhaald aandringen, nog steeds niet bereid is om registratie aan te vragen voor de indicatie electieve stentplaatsing. De EMEA heeft te kennen gegeven voor zichzelf geen rol te zien in het verstrekken van informatie met betrekking tot de werkzaamheid en veiligheid van clopidogrel bij electieve stentplaatsing. Het CBG heeft er de aandacht op gevestigd dat het feit, dat een indicatie niet in het dossier is ingebracht niet tot een conclusie kan leiden, dat het product niet werkzaam of effectief is voor die toepassingen. Helaas hebben de beoogde autoriteiten niet de mogelijkheid om een

onderzoek naar niet-aangemelde toepassingen van een geneesmiddel voor een handelsvergunning af te dwingen. Het zou in het belang van de volksgezondheid zijn om wetenschappelijke informatie over alle mogelijke toepassingen van geneesmiddelen voor handen te hebben. Anderzijds zou uit de (internationale) professionele behandelrichtlijnen afgeleid kunnen worden dat clopidogrel een bredere toepassing kent dan de goedgekeurde indicaties, aldus het CBG.

Concluderend lijkt het, gezien de gepubliceerde literatuur en de ruime praktijkervaring, aannemelijk om te veronderstellen dat clopidogrel ook na een stentplaatsing bij een niet-acuut coronair syndroom werkzaam zal zijn. De precieze optimale duur van de behandeling van clopidogrel bij electieve stentplaatsing is nog niet duidelijk. Deze zienswijze wordt gedeeld door het CBG. Gegeven de uitzonderlijke omstandigheden is de CFH dan ook van oordeel dat clopidogrel ook bij electieve stentplaatsing een therapeutische meerwaarde heeft.

---

<sup>1</sup> ESC Guidelines. Guidelines for Percutaneous Coronary Interventions; The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 2005 (March 29)

<sup>2</sup> Popma JJ, Berger P, Ohman EM. Antithrombotic therapy during percutaneous coronary intervention: the seventh ACCP Conference on Antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004;p 126: 576S-599S

<sup>3</sup> Mehta SR, Yusuf S, Peters RJG. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet*. 2001 358: 527-33

<sup>4</sup> Steinhubl SR, Berger PB, Mann, JT et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention. A randomized controlled trial. *JAMA*. 2002 288; 2411-20

<sup>5</sup> Einstein EL, Anstrom KJ, Kong DG et al. Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA* 2007; 297: 159-68

<sup>6</sup> Kereiakas DJ. Does clopidogrel each day keep stent thrombosis away? *JAMA* 2007; 297: 209-11

<sup>7</sup> Iakovou I, Schmidt T, Bonizonni E, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005; 293: 2126-30