

Minister van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ 's-Gravenhage

Uw brief van  
10 september 2008

Uw kenmerk  
Farmactec/FZ-2877616

Datum  
5 februari 2009

Ons kenmerk  
PAK/29012536

Behandeld door  
M. van der Graaff

Doorkiesnummer  
(020) 797 8892

Onderwerp  
CFH-rapport 09/04: clopidogrel (Plavix)

Geachte heer Klink,

In de brief van 10 september 2008 verzoekt u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) te adviseren over de door de fabrikant verzochte uitbreiding van de vergoedingsvoorwaarden voor het product clopidogrel (Plavix).

De uitbreiding betreft de hoogrisicopatiënten. Dit zijn patiënten die reeds twee atherothrombotische manifestaties hebben doorgemaakt en waarbij men een volgende wil voorkomen.

De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het CFH-rapport 09/04 dat als bijlage is toegevoegd.

Alhoewel het aannemelijk is dat hoog-risicopatiënten met twee of meer doorgemaakte cardiovasculaire complicaties meer baat kunnen hebben bij clopidogrel (met name combinatietherapie clopidogrel + acetylsalicylzuur) is er vanwege methodologische bezwaren en het ontbreken van gegevens een te grote onzekerheid over de effectiviteit en veiligheid van clopidogrel (al dan niet in combinatie met acetylsalicylzuur) bij hoog-risicopatiënten met ten minste twee doorgemaakte atherosclerotische complicaties (niet-acuut ziektebeeld).

2/Pak/29012536

Hierdoor kan geen meerwaarde worden toegekend aan clopidogrel bij deze (sub)populatie.

Concluderend adviseren wij u dan ook om de vergoedingsvoorwaarden niet uit te breiden.

Hoogachtend,

dr. P.C. Hermans  
Voorzitter Raad van Bestuur

*Rapport*

## **CFH-rapport 09/04**

**clopidogrel (Plavix®)**

**vastgesteld in de CFH-vergadering van 26  
januari 2009**

***Uitgave***

College voor zorgverzekeringen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
Fax (020) 797 85 00  
E-mail info@cvz.nl  
Internet www.cvz.nl

***Volgnummer***

28081029

***Afdeling***

Pakket

***Auteur***

dr. M. van der Graaff

***Doorkiesnummer***

Tel. (020) 797 8892

***Bestellingen***

CFH-rapporten staan op de website ([www.cvz.nl](http://www.cvz.nl)).

## Inhoud:

*pag.*

1	1. Inleiding
2	2. Herbeoordeling clopidogrel (Plavix®)
2	2.a. Gegevens geneesmiddel
2	2.b. Motivatie
2	2.c. Uitgangspunten
4	2.d. Therapeutische waardebeoordeling
5	2.d.1. Effectiviteit
6	2.d.2. Bijwerkingen
7	2.d.3. Toepasbaarheid
7	2.d.4. Gebruiksgemak
7	2.d.5. Ervaring
7	2.d.6. Beschouwing
9	2.d.7. Conclusie therapeutische waarde
9	2.d.8. Literatuur

### ***Bijlage(n)***

1. Brief van de minister van Volksgezondheid Welzijn en Sport d.d. 10 september 2008

## 1. Inleiding

In de brief van 10 september 2008 verzoekt de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport het College voor zorgverzekeringen uitbreiding van de nadere voorwaarden voor clopidogrel (Plavix®).

Clopidogrel is in het GeneesmiddelenVergoedingsSysteem geplaatst op bijlage 1A in cluster 0B01ACDO V met alleen andere clopidogrel-bevattende geneesmiddelen.

De huidige nadere voorwaarden van clopidogrel luiden als volgt:

‘Uitsluitend voor een verzekerde die:

- 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

- is aangewezen op het geneesmiddel in combinatie met acetylsalicylzuur bij:

- een acuut coronair syndroom zonder ST-segmentstijging,
- een acuut coronair syndroom op basis van een acuut myocardinfarct met ST-segmentstijging, of
- een stentplaatsing in het kader van een niet-acuut coronair syndroom.

Aan de clustering en de formulering van de huidige nadere voorwaarden liggen de volgende CFH-rapporten ten grondslag: CFH-rapport 99/05, 07/17 en 04/06 en een notitie van de CFH over clopidogrel bij electieve stentplaatsing.<sup>5,6,7,8</sup>

## 2. Herbeoordeling clopidogrel (Plavix®)

### 2.a. Gegevens geneesmiddel

#### **Samenstelling**

Clopidogrel (als waterstofsulfaat); tablet 75 mg.

#### **Geregistreeerde indicatie**

Profylaxe van atherotrombotische complicaties 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 bij een vastgestelde perifere arteriële aandoening.

Acuut coronair syndroom zonder ST-segmentstijging (instabiele angina of myocardinfarct zonder Q-golf), met inbegrip van patiënten die een plaatsing van een stent ondergaan na een percutane coronaire interventie, in combinatie met acetylsalicylzuur (ASA).

Acuut myocardinfarct met ST-segmentstijging in combinatie met ASA in medisch behandelde patiënten die geschikt zijn voor trombolytische therapie.

#### **Werkingsmechanisme**

Bloedplaatjesaggregatieremmer die specifiek de ADP-receptor van het bloedplaatje blokkeert. Daardoor wordt de ADP-afhankelijke activatie van het GPIIb-IIIa-complex, de belangrijkste receptor voor fibrinogeen op het bloedplaatjesoppervlak, geremd en daarmee de bloedplaatjesaggregatie. De wijziging van de ADP-receptor is irreversibel en de snelheid van het herstel van de normale bloedplaatjesfunctie komt overeen met die waarmee bloedplaatjes worden vernieuwd ( $\pm$  7 dagen).

### 2.b. Motivatie

#### **Claim fabrikant**

De fabrikant vraagt om uitbreiding van de nadere voorwaarden genoemd op bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering. De uitbreiding betreft hoogrisicopatiënten ter preventie van een volgende atherotrombotische complicatie na *twee of meer* eerder doorgemaakte complicaties. Op grond van gepubliceerde onderzoeksgegevens meent de fabrikant te kunnen stellen dat clopidogrel (al dan niet in combinatie met acetylsalicylzuur) bij deze subgroep van patiënten een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van acetylsalicylzuur monotherapie.

Het gaat hier dus om de toepassing van clopidogrel bij een subgroep van patiënten die vallen onder de geregistreeerde indicatie als eerste genoemd onder 2.a.

### 2.c. Uitgangspunten

#### **Onderbouwing claim fabrikant**

De onderbouwing voor de claim zijn de resultaten van gepubliceerde subgroepanalyses van twee gerandomiseerde, direct vergelijkende fase 3 onderzoeken: het CAPRIE-

onderzoek en het CHARISMA-onderzoek.<sup>1,2 en 3,4</sup> Deze resultaten zijn niet eerder door de CFH beoordeeld.

**Inclusiecriteria  
CAPRIE- en  
CHARISMA-  
onderzoek**

De onderzoekspopulatie van het CAPRIE-onderzoek bestond uit patiënten met een aangetoonde recente ischemische beroerte, myocardinfarct of perifere vaatlijden.<sup>1</sup> In het CHARISMA-onderzoek waren hoog-risico patiënten zonder symptomen geïncludeerd of patiënten met symptomen als gevolg van een vastgestelde coronaire aandoening, beroerte (ischemisch, hemorrhagisch) of perifere vaatlijden.<sup>3</sup> Hoog-risico patiënten zonder symptomen waren patiënten waarbij risicofactoren voor hart- en vaatziekten aanwezig waren zoals diabetes mellitus, diabetische nefropathie, verhoogde systolische bloeddruk, primaire hypercholesterolemie en roken.

*Eerst zullen de twee oorspronkelijke onderzoeken kort worden besproken. In paragraaf 2.d. zullen vervolgens de opzet en resultaten van de gepubliceerde subgroepanalyses worden behandeld.*

**Resultaten CAPRIE-  
en CHARISMA-  
onderzoek**

De resultaten van het **CAPRIE-onderzoek** zijn eerder door de CFH beoordeeld.<sup>5</sup> In dit gerandomiseerde, dubbelblinde, direct vergelijkende onderzoek met 19.185 patiënten werd een klein, maar statistisch significant verschil gevonden tussen clopidogrel (75 mg per dag) en acetylsalicylzuur (325 mg per dag) in het voorkomen van atherosclerotische complicaties (vasculaire sterfte, niet-letale ischemische beroerte of niet-letaal hartinfarct).<sup>1</sup> De gemiddelde onderzoeksduur was 1,9 jaar. Per jaar was het eerste optreden van een atherosclerotische complicatie 5,32% voor clopidogrel *versus* 5,83% voor acetylsalicylzuur. De absolute risicoreductie was dus 0,51% in het voordeel van clopidogrel. De relatieve risicoreductie was 8,7% [95% CI: 0,3 - 16% met p=0,043]. Een *post hoc* subgroepanalyse gaf het grootste verschil in effectiviteit aan bij patiënten met perifere vaatlijden. De frequentie van ernstige bijwerkingen verschilde niet tussen clopidogrel en acetylsalicylzuur (40,4% vs 41,4%). Eveneens verschilde het aantal patiënten (ca 11%) dat de behandeling afbrak op grond van de bijwerkingen niet. Acetylsalicylzuur had meer bijwerkingen op het maagdarmkanaal (misselijkheid, braken, ernstige bloedingen in het maagdarmkanaal), en clopidogrel meer diarree en rash. De in dit onderzoek gebruikte dosering acetylsalicylzuur was echter hoger dan in Nederland gebruikelijk. Verschillende aspecten afwegende kwam de CFH in het betreffende rapport tot de conclusie dat clopidogrel bij deze indicatie therapeutisch gelijkwaardig is aan acetylsalicylzuur.<sup>5</sup>

De resultaten van het **CHARISMA-onderzoek** zijn nog niet eerder door de CFH beoordeeld. In dit gerandomiseerde, dubbelblinde onderzoek werden 15.603 patiënten gerandomiseerd en werd de combinatie clopidogrel (75 mg per dag) + acetylsalicylzuur (75-162 mg per dag) vergeleken

met placebo + acetyl-salicylzuur (monotherapie, 75-162 mg per dag).<sup>3</sup> Een eerste myocardinfarct of beroerte (ischemisch, hemorrhagisch), of overlijden door cardiovasculaire oorzaken trad over de gehele onderzoeksduur op bij 6,8 % voor de combinatietherapie *versus* 7,3% voor acetylsalicylzuur monotherapie. De absolute risicoreductie was dus 0,5% in het voordeel van de combinatietherapie. De hazard ratio was 0,93 [95% CI: 0,83-1,05, p = 0,22]. Het secundaire eindpunt (een eerste myocardinfarct, beroerte of overlijden door cardiovasculaire oorzaken, of hospitalisatie in verband met cardiovasculaire gebeurtenissen) was wel statistisch significant met een p-waarde van 0,04. De mediane onderzoeksduur was 2,3 jaar (28 maanden). Een vooraf geplande subgroepanalyse gaf aan dat alleen de symptomatische patiënten een verbetering toonden op de combinatietherapie ten opzichte van acetylsalicylzuur; bij de asymptomatische patiënten was er sprake van een verslechtering. Er was geen statistisch significant verschil in het optreden van ernstige bloedingen (1,7% combinatie *versus* 1,3% acetylsalicylzuur monotherapie) en intracranieële bloedingen (beide 0,3%). Matig ernstige bloedingen kwamen statistisch significant vaker voor bij gebruik van de combinatie (2,1% *versus* 1,3%, met relatieve risico 1,62 [95% CI: 1,27-2,10, p < 0,001]).

## **2.d. Therapeutische waardebeoordeling**

Voor de therapeutische waardebeoordeling van clopidogrel (al dan niet in combinatie met acetylsalicylzuur) bij hoog-risico patiënten met een niet-acuut ziektebeeld (twee of meer eerder doorgemaakte complicaties) worden nu de *post hoc* subgroep analyses besproken.

### **Beschrijving subgroepanalyses**

Ringleb et al. onderzochten de uitkomsten van clopidogrel en van acetylsalicylzuur bij een sub-groep van patiënten van het **CAPRIE-onderzoek**, die naast de (recente) atherosclerotische complicatie waarop inclusie was gebaseerd, ook al eerder een ischemische beroerte of myocardinfarct hadden gehad.<sup>2</sup> Deze eerdere atherosclerotische complicaties zijn gerapporteerd door de patiënten zelf en zijn niet geverifieerd. Het betreft een *post hoc* subgroepanalyse. De subpopulatie omvatte 4496 patiënten, ca. 23% van de oorspronkelijke CAPRIE onderzoekspopulatie. Van de subpopulatie hadden 2249 patiënten clopidogrel gebruikt en 2247 acetylsalicylzuur (in totaal). Uitgezonderd een klein verschil in etniciteit waren er binnen de subgroep geen verschillen in basis karakteristieken en atherosclerotische risicofactoren tussen de twee groepen. Ongeveer tweederde had eerder een myocardinfarct gehad en eenderde een ischemische beroerte. In de publicatie worden geen gegevens verstrekt over eventuele uitvallers.

De inclusiecriteria van de subgroep van patiënten van het **CHARISMA-onderzoek** waren anders dan die van de subgroep van patiënten van het CAPRIE-onderzoek.<sup>4</sup> Er werden niet



alleen patiënten met een eerder doorgemaakt myocardinfarct of ischemische beroerte in de analyse meegenomen, maar ook patiënten met alleen perifeer vaatlijden. Daarmee komt deze subpopulatie in grote lijnen overeen met de oorspronkelijke populatie van het CAPRIE-onderzoek. Van de oorspronkelijke CHARISMA-onderzoeksgroep werd uiteindelijk 61% (9.478 patiënten) in de subgroepanalyse meegenomen. Hiervan hadden 4.735 patiënten de combinatie clopidogrel en acetylsalicylzuur gebruikt en 4.743 patiënten acetylsalicylzuur monotherapie. De basis karakteristieken en relevante comedicaatie tussen deze twee groepen waren niet verschillend, uitgezonderd het gebruik van nitraten (iets minder in de groep met combinatietherapie). Ongeveer 40% had eerder een myocardinfarct doorgemaakt, 34% een ischemische beroerte en 30% perifeer vaatlijden. In de publicatie worden geen gegevens verstrekt over eventuele uitvallers. Het betreft ook bij deze analyse een *post hoc* subgroepanalyse.

In het CHARISMA-onderzoek waren maar relatief weinig patiënten geïncludeerd met ten minste twee doorgemaakte atherosclerotische complicaties (ischemische beroerte, myocardinfarct of perifeer vaatlijden), namelijk 443 patiënten overeenkomend met ca. 5% van de subgroep populatie en ca. 3% van de oorspronkelijke populatie. In de publicatie worden geen gegevens verstrekt over verschillen in basiskarakteristieken of eventuele uitvallers tussen de twee onderzoeksgroepen binnen deze sub-subgroep.

#### 2.d.1. Effectiviteit

##### **Resultaten van de subgroepanalyses**

##### **CAPRIE-subgroep:**

Voor de analyse waren twee eindpunten gedefinieerd. Eén kwam overeen met het primaire eindpunt van het oorspronkelijke onderzoek. Het andere eindpunt is een nieuw geformuleerd eindpunt. De uitkomsten zijn respectievelijk de volgende:

1. Per jaar was het eerste optreden van een atherosclerotische complicatie (vasculaire sterfte, niet-letale ischemische beroerte of niet-letaal hartinfarct) 8,8% voor clopidogrel *versus* 10,2% voor acetylsalicylzuur. De absolute risicoreductie is daarmee 1,4% [95% CI: - 0,3 - 3,0%] in het voordeel van clopidogrel. Per 3 jaar zijn de uitkomsten 20,4% voor clopidogrel *versus* 23,8% voor acetylsalicylzuur met een absolute risicoreductie van 3,4% [95%CI: -0,2 - 7,0%]. De relatieve risicoreductie was 14,9 % [95% CI: 0,3 - 27,3%, p = 0,045].
2. Voor het andere eindpunt (niet-letale ischemische beroerte, niet-letaal hartinfarct of rehospitalisatie voor ischemie) waren de uitkomsten: per 1 jaar 16,1% voor clopidogrel *versus* 18,5% voor acetylsalicylzuur met een absolute risicoreductie van 2,4% [95%CI: 0,3-4,6%], en per 3 jaar respectievelijk 32,7% *versus* 36,6% [95%CI: -0,4 - 8,1%]. De relatieve risicoreductie was 12,0 % [95%, CI: 0,6 - 22,1, p = 0,039].

### **CHARISMA-subgroep:**

Het eerste optreden van myocardinfarct, beroerte (ischemisch, hemorrhagisch) of overlijden door cardiovasculaire oorzaken (primaire eindpunt) trad over de gehele onderzoeksduur van 2,3 jaar op bij 7,3% voor de combinatietherapie *versus* 8,8% voor acetylsalicylzuur monotherapie. De absolute risicoreductie is hiermee 1,5% in het voordeel van de combinatietherapie; de hazard ratio is: 0,83 [95% CI: 0,72-0,96 met  $p=0,01$ ].

### **Subgroep van de CHARISMA-subgroep (ten minste twee doorgemaakte atherosclerotische complicaties):**

Bij de analyse over de relatief kleine subgroep van patiënten met twee of meer doorgemaakte atherosclerotische complicaties waren de waarden voor het primaire eindpunt 10,6% voor de combinatie therapie *versus* 18,5% voor acetylsalicylzuur monotherapie. De absolute risicoreductie is 7,9%. De hazard ratio hierbij is 0,55 [95% CI: 0,33-0,91,  $p=0,018$ ].

### *2.d.2. Bijwerkingen*

#### **Resultaten van de subgroepanalyses**

Van het meeste belang is het optreden van ernstige en matig ernstige bloedingen (gedefinieerd volgens de GUSTO criteria).

### **CAPRIE-subgroepanalyse**

Bij de subgroepanalyse van het CAPRIE-onderzoek is niet gekeken naar eventuele verschillen in het optreden van bijwerkingen en waren er dus geen safety eindpunten. De fabrikant heeft op aanvraag veiligheidsgegevens verstrekt. Op het oog lijken de bijwerkingen tussen de hoog-risico patiënten en de algehele CAPRIE-populatie vergelijkbaar. De bloedingen waren niet gedefinieerd volgens de GUSTO-criteria zoals bij het CHARISMA-onderzoek. Ernstige bloedingen kwamen bij de oorspronkelijke populatie bij clopidogrel 1,4% voor en bij acetylsalicylzuur 1,6%; voor de hoog-risico patiënten waren de percentages bij zowel clopidogrel als acetylsalicylzuur 1,5%. Intracranieële bloedingen kwamen bij de oorspronkelijke populatie bij clopidogrel 0,3% voor en bij acetylsalicylzuur 0,4%; voor de hoog-risico patiënten waren de percentages bij clopidogrel 0,5% en bij acetylsalicylzuur 0,3%. De verschillen tussen de oorspronkelijke populatie en de hoog-risico patiënten waren niet statistisch significant. De veiligheid was echter geen klinisch eindpunt. **CHARISMA-subgroep**  
In de subgroepanalyse van het CHARISMA-onderzoek was het optreden van ernstige bloedingen een primair safety eindpunt en het optreden van matig ernstige bloedingen een secundair safety eindpunt.

Over de gehele onderzoeksperiode en de gehele subpopulatie was er geen verschil in het optreden van ernstige bloedingen: 1,7% voor de combinatietherapie *versus* 1,5% voor acetylsalicylzuur monotherapie, met hazard ratio 1,11 [95% CI,

0,81-1,54,  $p = 0,509$ ]. De uitkomsten voor het optreden van matig ernstige bloedingen waren: 2,0% voor de combinatietherapie *versus* 1,3% voor acetylsalicylzuur monotherapie, met hazard ratio 1,60 [95% CI, 1,16-2,20,  $p = 0,004$ ].

**Subgroep van de CHARISMA-subgroep** (ten minste twee doorgemaakte atherosclerotische complicaties)

Er worden geen gegevens verstrekt over de uitkomsten bij de populatie van van patiënten met twee of meer doorgemaakte atherosclerotische voorvallen (443 patiënten).

#### *2.d.3. Toepasbaarheid*

Van belang voor de toepasbaarheid zijn vooral de contra-indicaties, het interactieprofiel en het gebruik door ouderen. Acetylsalicylzuur heeft wat meer *contra-indicaties*. Verschillen ten opzichte van clopidogrel zijn ernstige nierinsufficiëntie, overgevoeligheid voor salicylzuurderivaten, en maagklachten of maagpijn bij eerder gebruik.

Acetylsalicylzuur heeft ten opzichte van clopidogrel nog additionele *interactierisico's* met insuline, orale bloedglucoseverlagende middelen en met methotrexaat. In combinatie met de laatste is er een vergroot risico van ernstige bloedbeeldafwijkingen. De meeste interacties zijn onder controle te houden door goede controle of verandering van comedicatie.

Zowel acetylsalicylzuur als clopidogrel kunnen worden toegepast bij ouderen.

*Conclusie:* In grote lijnen is de toepasbaarheid van clopidogrel en acetylsalicylzuur vergelijkbaar.

#### *2.d.4. Gebruiksgemak*

Beide geneesmiddelen worden oraal eenmaal per dag ingenomen.

*Conclusie:* het gebruiksgemak tussen clopidogrel en acetylsalicylzuur is vergelijkbaar.

#### *2.d.5. Ervaring*

Zowel met clopidogrel als met acetylsalicylzuur is inmiddels meer dan 10 jaar wereldwijd ervaring opgedaan.

*Conclusie:* met beide geneesmiddelen is ruime ervaring opgedaan.

#### *2.d.6. Beschouwing*

De absolute- en de relatieve risicoreducties zijn alle in de hoog-risico populaties (ten minste twee doorgemaakte atherosclerotische complicaties) groter dan in de oorspronkelijke populaties. De geconstateerde verschillen tussen de onderzoeksgroepen lijken klinisch relevant. Hieruit zou de conclusie kunnen worden getrokken dat toepassing

van clopidogrel al dan niet in combinatie bij patiënten met ten minste twee doorgemaakte atherosclerotische complicaties een toegevoegde waarde heeft.

Bij de analyses van de CAPRIE-subgroep en de subgroep van de CHARISMA-subgroep zijn echter een aantal kanttekeningen te plaatsen.

Bij beide analyses betreft het een *post hoc* analyse van een niet vooraf gedefinieerde subgroep. Omdat bij dergelijke analyses vaak sprake is van een powerprobleem kunnen de uitkomsten een toevalstreffer zijn, zeker indien de p-waarde niet duidelijk significant is. Bij beide relevante analyses zijn de gevonden statistische significante verschillen 'klein'.

De absolute risicoreducties zijn niet statistisch significant.

Deze worden wel statistisch significant indien de rehospitalisaties in het gecombineerde eindpunt worden meegenomen. Het is echter ongewoon om bij een subgroep analyse ten opzichte van het oorspronkelijke onderzoek een nieuw (primaire) samengesteld eindpunt te formuleren; de bewijskracht ervan is meestal gering.

Er is veel onzekerheid over de conclusies die kunnen worden getrokken uit een statistisch significant postief verschil ten aanzien van het primaire eindpunt van effectiviteit van een (post hoc) subgroepenanalyse terwijl het verschil ten aanzien van hetzelfde eindpunt in het oorspronkelijke onderzoek niet statistisch significant is (CHARISMA-onderzoek).

Er zijn geen statistische interactie testen voor subgroepenanalyses uitgevoerd, waardoor de uitkomsten minder goed zijn te interpreteren.

Er ontbreken gegevens over de basiskarakteristieken tussen onderzoekarmen (subgroep van de CHARISMA-subgroep) en over de uitvallers.

Er ontbreken veiligheidsgegevens bij de analyse van de subgroep van de CHARISMA-subgroep.

De auteurs van de twee publicaties geven zelf aan dat de bevindingen van de subgroepenanalyses in nieuwe onderzoeken zouden moeten worden bevestigd. Bij de gegevens van het CHARISMA-onderzoek gaat het bovendien nog om een subgroepenanalyse van de subgroep. De twee subgroepenanalyses kunnen niet gezien worden als elkaars bevestiging omdat de interventies tussen de twee onderzoeken verschillen (monotherapie vs monotherapie en combinatietherapie vs monotherapie) evenals de dosering acetylsalicylzuur (325 mg vs 75-162 mg per dag). Het is niet bewezen dat er verschillen zijn in het optreden van ernstige bloedingen tussen clopidogrel en acetylsalicylzuur bij patiënten met twee of meer cardiovasculaire voorvallen.

Er zijn geen veiligheidsgegevens beschikbaar over het gebruik van de combinatietherapie bij deze patiënten.

### *2.d.7. Conclusie therapeutische waarde*

Alhoewel het aannemelijk is dat hoog-risicopatiënten met twee of meer doorgemaakte cardiovasculaire complicaties meer baat kunnen hebben bij clopidogrel (met name combinatietherapie clopidogrel + acetylsalicylzuur) is er vanwege methodologische bezwaren en het ontbreken van gegevens een te grote onzekerheid over de effectiviteit en veiligheid van clopidogrel (al dan niet in combinatie met acetylsalicylzuur) bij hoog-risico patiënten met ten minste twee doorgemaakte atherosclerotische complicaties (niet-acuut ziektebeeld).

Hierdoor kan geen meerwaarde worden toegekend aan clopidogrel bij deze (sub)populatie.

### *2.d.8. Literatuur*

<sup>1</sup>CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329-39

<sup>2</sup>Ringleb PA, Bhatt DL, Hirsch AT et al. Benefit of clopidogrel over aspirin is amplified in patients with a history of ischemic events. *Stroke* 2004; 35: 528-32

<sup>3</sup>Bhatt DL, Fox KAA, Hacke W et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354: 1706-17

<sup>4</sup>Bhatt DL, Flather MD, Hacke W et al. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1982-8

<sup>5</sup>College voor zorgverzekeringen. Clopidogrel (Plavix®), ferrioxidesaccharaat (Venofer®), Lactulose granulaat (Legendal®). CFH-rapport 99/05. CVZ, Amstelveen; december 1999

<sup>6</sup>College voor zorgverzekeringen. Clopidogrel (Plavix®), herbeoordeling. CFH-rapport 04/06. CVZ, Diemen; maart 2004

<sup>7</sup>College voor zorgverzekeringen. Clopidogrel (Plavix®). CFH-rapport 07/17. CVZ, Diemen; mei 2007

<sup>8</sup>College voor zorgverzekeringen. Clopidogrel bij stentplaatsing, Notitie. CVZ, Diemen; maart 2007, [www.cvz.nl](http://www.cvz.nl)

<sup>9</sup>Assmann SF, Pocock SJ, Enos LE et al. Subgroup analysis and other (mis)uses of baseline data in clinical trials. *Lancet* 2000; 355: 1064-9

De Voorzitter van de Commissie  
Farmaceutische Hulp

Prof. dr. J.H.M. Schellens

De Secretaris van de Commissie  
Farmaceutische Hulp

Dr. M. van der Graaff