



Zorginstituut Nederland

202101029

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Stichting Klachten en Geschillen Zorgverzekeringen (SKGZ)
T.a.v. de heer
Postbus 291
3700 AG ZEIST

Zorginstituut Nederland

Willem Dudokhof 1
1112ZA Diemen
Postbus 320
1110AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon

2021046241

Datum 3 december 2021
Betreft Advies als bedoeld in artikel 114 van de Zorgverzekeringswet

Zaaknummer
2021029920

Onze referentie
2021046241

Uw referentie
202101029

Uw brieven van
27 julien 23 november 2021

Geachte heer

Zorginstituut Nederland (het Zorginstituut) heeft de aanvullende stukken ontvangen.

Het Zorginstituut merkt het volgende op. Het is aan de verweerder om een preferent geneesmiddel conform de Zvw, Bzv en Rzv aan te wijzen. Het Zorginstituut kan hier geen advies over geven. Vergoeding van een geneesmiddel met terugwerkende kracht gebeurt alleen als de medische noodzaak voldoende door een arts is onderbouwd. Bij de beoordeling van de medische noodzaak wordt onder andere gekeken of de arts voldoende heeft onderbouwd welke klachten er bij bepaald aantal dagen gebruik van het geneesmiddel plaatsvinden. Het Zorginstituut kan niet eenduidig zeggen dat estradiol-valeraat als apart voor te schrijven geneesmiddel in de keuzelijst zal komen te staan.

Het is duidelijk dat de doseringen in Progynova® (valeraat) en Estradiol (als hemidrydraat) niet hetzelfde zijn. Volgens het preferentiebeleid hoeft verweerder maar één sterkte te vergoeden. Een verzekerde heeft geen recht op vergoeding van een ander geneesmiddel dan het preferente geneesmiddel, tenzij er sprake is van 'medische noodzaak'. Dit betekent dat het medisch niet verantwoord is voor de verzekerde om het preferente middel te gebruiken. De voorschrijvend/ behandelend arts dient de 'medische noodzaak' te onderbouwen.

Verzoekster geeft aan overdoseringsbijwerkingen te hebben gekregen van het nieuwe middel. Uit het dossier, verslag hoorzitting en aanvullende stukken blijkt niet dat de overdoseringsbijwerkingen en de medische noodzaak voor het gebruik van Progynova® is vastgesteld door een arts.

Het Zorginstituut komt hierdoor tot een andere conclusie en advies dan in het definitief advies. De gewijzigde conclusie is dat de medische noodzaak niet is onderbouwd door een arts. Verzoekster kan geen ander geneesmiddel dan het preferente geneesmiddel vergoed krijgen. Het gewijzigd advies is dat verzoekster geen aanspraak kan maken op de vergoeding van Progynova®.

Hooachtend,

Zorginstituut Nederland

Datum
3 december 2021

Onze referentie
2021046241



Advies Zorginstituut Nederland in een geschil over de uitvoering van de zorgverzekering

De Stichting Klachten en Geschillen Zorgverzekeringen (SKGZ) heeft op 27 juli 2021 aan Zorginstituut Nederland (het Zorginstituut) advies gevraagd als bedoeld in artikel 114, derde lid, van de Zorgverzekeringswet (Zvw). Verzoekster en verweerder hebben een geschil over de vergoeding van Progynova® 2 mg.

Bij uw adviesaanvraag hebt u ook een kopie van het dossier gestuurd. Op 9 augustus 2021 heeft het Zorginstituut het voorlopig advies aan uw commissie verstuurd. Vervolgens heeft uw commissie op 8 oktober 2021 het hoorzittingsverslag d.d. 6 oktober 2021 aan het Zorginstituut gestuurd met het verzoek om een definitief advies.

In de tussen partijen overeengekomen zorgverzekering is de aanspraak op farmaceutische zorg omschreven. Dit komt overeen met hetgeen daarover bij en krachtens de Zvw is bepaald.

Vooraf merkt het Zorginstituut nog op dat zijn adviestaak beperkt is tot de vraag of verzoekster aanspraak heeft op een verstrekking of een vergoeding op grond van de basisverzekering. Dit betekent dat het Zorginstituut twee vragen beantwoordt. Namelijk, of de zorg in geschil onderdeel is van het basispakket en vervolgens of verzoekster op deze zorg is aangewezen. Dit laatste is een medische beoordeling. Er is een BIG-geregistreerde medisch adviseur betrokken bij de beoordeling van het geschil. Het Zorginstituut baseert het advies op de beschikbare informatie in het toegezonden dossier.

Het advies van het Zorginstituut kan geen betrekking hebben op een beslissing van verweerder op basis van de aanvullende verzekering of coulance.

Het voorlopig advies d.d. 9 augustus 2021 wordt hieronder voor de volledigheid herhaald.

Voorlopig advies

Situatie van verzoekster

Verzoekster heeft na omzetting van Progynova® (valeraat) 2 mg van Bayer naar estradiol 2 mg van Sandoz klachten die zij duidt als oestrogeen overdosering. Het gaat met name om een slechtere huid met een hogere frequentie aan puistvorming, brozere nagels en droger haar. Verzoekster is van mening dat er tussen beide middelen grote verschillen bestaan in opname karakteristiek.

Verweerder voert een preferentiebeleid en vergoedt Progynova® 2 mg van Bayer niet (meer). Verweerder voert hierbij aan dat Progynova® en estradiol van Sandoz als onderling vervangbaar zijn aangemerkt. Volgens verweerder mag daarom een preferentiebeleid gevoerd worden.

Juridisch kader

De Zvw en aanverwante regelgeving biedt de zorgverzekeraar de mogelijkheid van preferentiebeleid bij geneesmiddelen.¹ Preferentiebeleid is alleen mogelijk bij geneesmiddelen in het geneesmiddelenvergoedingssysteem met dezelfde werkzame stof en dezelfde toedieningsvorm (oraal, dermaal, injectie) die door meer fabrikanten worden gemaakt, de zogenaamde generieke geneesmiddelen.

¹ Artikel 2.8 lid 1 sub a jo. Lid 3 Besluit zorgverzekering



Preferentiebeleid betekent dat de zorgverzekeraar een voorkeur heeft voor het geneesmiddel van een bepaalde fabrikant (preferent geneesmiddel), mits het geneesmiddel dezelfde werkzame stof en dezelfde toedieningsvorm heeft. De zorgverzekeraar vergoedt de preferente geneesmiddelen. Een verzekerde heeft geen recht op vergoeding van een ander geneesmiddel dan het preferente geneesmiddel, tenzij er sprake is van 'medische noodzaak'. Dit betekent dat het medisch niet verantwoord is voor de verzekerde om het preferente middel te gebruiken. De voorschrijvend/ behandelend arts dient de 'medische noodzaak' te onderbouwen.

Beoordeling

De informatie in het dossier is medisch en juridisch beoordeeld.

Verzoekster geeft aan dat de middelen niet 1:1 uitwisselbaar zijn. De geneesmiddelen Progynova® 2 mg en estradiol 2 mg van Sandoz bevatten hetzelfde werkzame bestandsdeel, namelijk synthetisch 17β-estradiol. 17β-estradiol is chemisch en biologisch identiek aan het natuurlijke humane vrouwelijke geslachtshormoon oestradiol.

Uit de SmPC's van beide middelen is te concluderen dat de middelen nagenoeg bio-equivalent zijn, waarbij Progynova® een hogere eliminatie halfwaardetijd heeft dan estradiol 2 mg van Sandoz. Bio-equivalentie is overigens een voorwaarde van de registratieautoriteiten om een generieke variant goed te keuren voor de markt.

Ook heeft het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) orale estradiol niet opgenomen op de lijst van geneesmiddelen waarbij switchen ongewenst is.²

Conclusie

Progynova® 2 mg en estradiol 2 mg van Sandoz zijn onderling vervangbaar. Verweerder mag derhalve een preferentiebeleid voeren. Verzoekster kan alleen aanspraak maken op vergoeding van Progynova® ten laste van de basisverzekering indien sprake is van een medische noodzaak. Er is echter niet aangevoerd en onderbouwd dat sprake is van een medische noodzaak voor het gebruik van Progynova®. Verzoekster kan daarom geen aanspraak maken op vergoeding ten laste van de basisverzekering.

Het advies

Het Zorginstituut adviseert op basis van de beschikbare informatie in het dossier het volgende:

Verzoekster kan geen aanspraak maken op vergoeding van Progynova® 2 mg ten laste van de basisverzekering.

Definitief advies

Aanvullende informatie

Verzoekster stelt tijdens de hoorzitting dat de middelen Progynova (Estradiol valeraat) en Sandoz (Estradiol hemihydraat) niet met elkaar zijn te vergelijken. Enerzijds komt dat volgens haar doordat de hoeveelheid Estradiol per gram medicijn verschillend is. Daarnaast is geen onderzoek gedaan naar het

² Lijst 'Wisselen ongewenst' zie <https://www.cbq-meb.nl/actueel/nieuws/2021/03/30/lijst-%E2%80%98wisselen-ongewenst%E2%80%99-overhandigd-aan-vws>



opnameprofiel. U heeft ons gevraagd hierop te reageren en de onderbouwing van verzoekster van 28 april 2021 en 30 juli 2021 hierin mee te nemen.

Beoordeling

De informatie in het dossier is medisch beoordeeld.

Dosering

Progynova® bevat 2 mg estradiolvaleraat. Estradiovaleraat heeft een molecuulgewicht van 356,5 g/mol en estradiol heeft een molecuulgewicht van 272,4 g/mol. Daarom is 2 mg estradiolvaleraat gelijk aan 1,53 mg estradiol (berekening: $(2/356,5) \times 272,4$). Het preparaat van Sandoz bevat 2 mg estradiol als estradiolhemihydraat. Het molecuulgewicht van estradiolhemihydraat is 562,78 g/mol. In dit preparaat zit dus 4,13 mg estradiolhemihydraat wat gelijk is aan 2 mg estradiol (berekening: $(2/272,4) \times 562,78$).

Er is een andere hoeveelheid estradiol in Progynova® vergeleken met het preparaat van Sandoz. Het CBG geeft tevens aan dat bio equivalentie niet officieel is aangetoond en vanwege het verschil van >20% in hoeveelheid estradiol kunnen de doseringen niet als gelijk worden geacht.

Opnameprofiel

Tevens kan er gekeken worden of de verschillende doseringen estradiol effect hebben op de bloedspiegels. In de SmPC van Progynova® kan worden gevonden dat de maximale concentratie (C_{max}) in het bloed na een enkele toediening ongeveer 30 pg/ml is en na 4-8 wordt bereikt. Na herhaaldelijke toediening wordt de gemiddelde concentratie (C_{av}) verhoogd naar 40 pg/ml (C_{min}:30 – C_{max}:60 pg/ml).

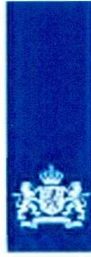
In de SmPC van Sandoz wordt aangegeven dat de C_{max} 46 pg/ml (\pm 45 pg/ml) betreft en na 8,2 uur (\pm 7,3 uur) wordt bereikt. Dit gaat om een enkele toediening. Wat de gemiddelde concentratie is na herhaaldelijke toediening, is niet weergegeven in de SmPC.

In de SmPC van een ander preparaat, namelijk Zumenon® (van fabrikant Mylan), wat tevens 2 mg estradiol (als hemihydraat) bevat net als het preparaat van Sandoz, is meer informatie over de farmacokinetiek te vinden. Na het bereiken van steady state (dus bij herhaaldelijke toediening) is de gemiddelde concentratie (C_{av}) 62,9 pg/ml (C_{min}:35,0 – C_{max}:89).

Uit de bovenstaande gegevens blijkt dus dat de estradiolconcentratie gemiddeld hoger ligt na herhaaldelijke toediening bij Progynova® vergeleken met de andere preparaten met 2 mg estradiol (als hemihydraat).

Literatuur

Om te kijken of de verschillende spiegels voor een verschil in klinisch effect en dus voor bijvoorbeeld meer bijwerkingen kunnen zorgen, is er tevens in de literatuur gezocht.



Uit een studie naar 344 vrouwen die orale menopauzale hormoontherapie kregen, bleek dat estradiolspiegels van formuleringen met estradiohemihydraat en estradiolvaleraat niet significant verschilden; 64,6 vs. 76,3 pg/ml voor 1 mg (n=99) en 104,5 vs. 108,8 pg/ml voor 2 mg (n=73).³ Het is echter opvallend dat de estradiolspiegels van de patiënten die 2 mg gebruikten, significant hoger liggen dan de concentraties die in de SmPCs worden genoemd.

In het artikel van Timmer et al. wordt aangegeven dat een dosering van 1,5 mg estradiol bio-equivalent is aan 2,0 mg estradiovaleraat.⁴ Beide preparaten tonen een Cmax van ongeveer 38,0 pg/ml. Het is niet onderzocht wat de Cmax zou zijn bij een dosering van 2,0 mg estradiol. Tevens is dit onderzoek uitgevoerd bij slechts 18 post-menopausale vrouwen.

In een artikel van Düsterberg et al. wordt genoemd dat estradiolvaleraat en 17 β -oestradiol (oftewel estradiolhemihydraat) 'virtually' dosis-equivalent zijn.⁵ Het is echter een zeer oud en onduidelijk artikel; er worden resultaten uit verschillende onderzoeken met enkele proefpersonen genoemd. Na toediening van 2 mg estradiolvaleraat loopt de Cmax van 30 tot 140 en de Tmax van 1 tot 12 uur dus daar kan men ook niet goed conclusies uit trekken.

Het CBG haalt nog een studie van Banker et al. aan, maar dat is bij de indicatie IVF en dat betreft een heel ander doseringsschema (2x per dag 2 mg gedurende 4 dagen en daarna 2x per dag 4 mg voor 10 dagen) dus deze gegevens moet met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd in het kader van deze casus.⁶ Echter; 'During oral treatment, the peak levels of estradiol obtained with either 2 mg estradiol hemihydrate or estradiol valerate were 40 pg/mL on day 1 and 80 pg/mL on day 21. In terms of indication, AUC (area under the curve), dosing behavior, and adverse effects, there is no difference between both the molecules. Therefore, after oral administration, the pharmacokinetics of estradiol valerate or micronized estradiol remain comparable and the bioavailability is about 5%. Accordingly, estradiol hemihydrate and the valerate are dose equivalent. Although there are clear differences in the physicochemical properties of these formulations of estradiol, whether these translate into a clinically discernible difference is debatable.'

³ Kim SM, Kim SE, Lee DY, et al. 'Serum estradiol level according to dose and formulation of oral estrogens in postmenopausal women.' *Sci Rep* 2021; 11: 3585.

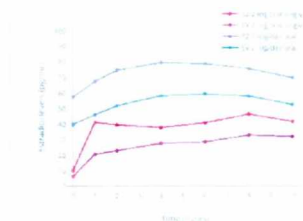
⁴ Timmer CJ and Geurts TB. 'Bioequivalence assessment of three different estradiol formulations in postmenopausal women in an open, randomized, single-dose, 3-way cross-over study.' *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1999; 24: 47-53.

⁵ Düsterberg B and Nishino Y., 'Pharmacokinetic and pharmacological features of oestradiol valerate.' *Maturitas* 1982; 4: 315-24.

⁶ Banker M, Arora P, Banker J, et al., 'A Comparative Study to Assess the Efficacy of Two Different Estradiol Formulations during In Vitro Fertilization.' *Int J Reprod Med* 2021; 2021: 3153307.



Het artikel waar de verzoekster naar verwijst (zie afb), gaat over Trisequens® vs Sisare® en wordt daarom niet meegenomen in de beoordeling.



Estradiol levels after a single oral dose of 2 mg estradiol valerate or 2 mg estradiol valerate and 1.53 mg estradiol valerate (at steady state) in postmenopausal women. (Source was: Ziegler et al. (2011) F108)

(Bron: [Thieme E-Journals - Zentralblatt für Gynäkologie / Abstract \(thieme-connect.com\)](https://www.thieme-connect.com))

Conclusie

In Progynova® en het estradiolpreparaat van Sandoz zitten verschillende hoeveelheden estradiol (1,53 mg vs 2 mg). Dit leidt waarschijnlijk ook tot andere estradiolspiegels in het bloed, gebaseerd op de informatie uit de SmPC. Dit literatuur is hier echter niet eenduidig over. Het is daarnaast ook niet duidelijk of dit ook tot klinisch relevante verschillen in effect leidt. De verzoekster ervaart verschillende klachten (slechtere huid met puistvorming, droog haar en bozer nagels), die zij relateert aan overdosering. Acné en huidproblemen kunnen inderdaad veroorzaakt worden door te hoge estradiolspiegels. Droog haar en broze nagels zijn echter eerder een indicatie van te lage estradiolspiegels. Omdat bio-equivalentie niet is aangetoond (dit wordt tevens onderschreven door het CBG), is het Zorginstituut van mening veranderd. Het Zorginstituut is van mening dat de preparaten niet zomaar gesubstitueerd kunnen worden. Of de klachten van de verzoekster zijn toe te schrijven aan de hogere estradioldosering is niet met zekerheid vast te stellen.

Het advies

Het Zorginstituut adviseert op basis van de beschikbare informatie in het dossier het volgende:

Verzoekster kan wel aanspraak maken op vergoeding van Progynova® 2 mg ten laste van de basisverzekering.



Advies Zorginstituut Nederland in een geschil over de uitvoering van de zorgverzekering

De Stichting Klachten en Geschillen Zorgverzekeringen (SKGZ) heeft op 27 juli 2021 aan Zorginstituut Nederland (het Zorginstituut) advies gevraagd als bedoeld in artikel 114, derde lid, van de Zorgverzekeringswet (Zvw). Verzoekster en verweerder hebben een geschil over de vergoeding van Progynova® 2 mg.

Bij de adviesaanvraag heeft de SKGZ een kopie van het dossier gestuurd. Het Zorginstituut brengt een voorlopig advies uit, dat nog aangepast kan worden als uit het verslag van de hoorzitting en/of aanvullende stukken nieuwe feiten of omstandigheden naar voren komen.

In de tussen partijen overeengekomen zorgverzekering is de aanspraak op farmaceutische zorg omschreven. Dit komt overeen met de Zvw.

Vooraf merkt het Zorginstituut nog op dat zijn adviestaak beperkt is tot de vraag of verzoekster aanspraak heeft op een verstrekking of een vergoeding op grond van de basisverzekering. Dit betekent dat het Zorginstituut twee vragen beantwoordt. Namelijk, of de zorg in geschil onderdeel is van het basispakket en vervolgens of verzoekster op deze zorg is aangewezen. Dit laatste is een medische beoordeling. Er is een BIG-geregistreeerde medisch adviseur betrokken bij de beoordeling van het geschil. Het Zorginstituut baseert het advies op de beschikbare informatie in het toegezonden dossier.

Het advies van het Zorginstituut kan geen betrekking hebben op een beslissing van verweerder op basis van de aanvullende verzekering of coulance.

Situatie van verzoekster

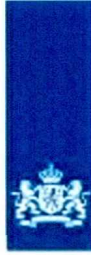
Verzoekster heeft na omzetting van Progynova® (valeraat) 2 mg van Bayer naar estradiol 2 mg van Sandoz klachten die zij duidt als oestrogeen overdosering. Het gaat met name om een slechtere huid met een hogere frequentie aan puistvorming, brozere nagels en droger haar. Verzoekster is van mening dat er tussen beide middelen grote verschillen bestaan in opname karakteristiek.

Verweerder voert een preferentiebeleid en vergoedt Progynova® 2 mg van Bayer niet (meer). Verweerder voert hierbij aan dat Progynova® en estradiol van Sandoz als onderling vervangbaar zijn aangemerkt. Volgens verweerder mag daarom een preferentiebeleid gevoerd worden.

Juridisch kader

De Zvw en aanverwante regelgeving biedt de zorgverzekeraar de mogelijkheid van preferentiebeleid bij geneesmiddelen.¹ Preferentiebeleid is alleen mogelijk bij geneesmiddelen in het geneesmiddelenvergoedingssysteem met dezelfde werkzame stof en dezelfde toedieningsvorm (oraal, dermaal, injectie) die door meer fabrikanten worden gemaakt, de zogenaamde generieke geneesmiddelen. Preferentiebeleid betekent dat de zorgverzekeraar een voorkeur heeft voor het geneesmiddel van een bepaalde fabrikant (preferent geneesmiddel), mits het geneesmiddel dezelfde werkzame stof en dezelfde toedieningsvorm heeft. De zorgverzekeraar vergoedt de preferente geneesmiddelen.

¹ artikel 2.8 lid 1 sub a jo. lid 3 Besluit zorgverzekering



Een verzekerde heeft geen recht op vergoeding van een ander geneesmiddel dan het preferente geneesmiddel, tenzij er sprake is van 'medische noodzaak'. Dit betekent dat het medisch niet verantwoord is voor de verzekerde om het preferente middel te gebruiken. De voorschrijvend/ behandelend arts dient de 'medische noodzaak' te onderbouwen.

Beoordeling

De informatie in het dossier is medisch en juridisch beoordeeld.

Verzoekster geeft aan dat de middelen niet 1:1 uitwisselbaar zijn. De geneesmiddelen Progynova® 2 mg en estradiol 2 mg van Sandoz bevatten hetzelfde werkzame bestandsdeel, namelijk synthetisch 17β-estradiol. 17β-estradiol is chemisch en biologisch identiek aan het natuurlijke humane vrouwelijke geslachtshormoon oestradiol.

Uit de SmPC's van beide middelen is te concluderen dat de middelen nagenoeg bio-equivalent zijn, waarbij Progynova® een hogere eliminatie halfwaardetijd heeft dan estradiol 2 mg van Sandoz. Bio-equivalentie is overigens een voorwaarde van de registratieautoriteiten om een generieke variant goed te keuren voor de markt.

Ook heeft het College ter Beoordeling van Geneesmiddel (CBG) orale estradiol niet opgenomen op de lijst van geneesmiddelen waarbij switchen ongewenst is.²

Conclusie

Progynova® 2 mg en estradiol 2 mg van Sandoz zijn onderling vervangbaar. Verweerder mag derhalve een preferentiebeleid voeren. Verzoekster kan alleen aanspraak maken op vergoeding van Progynova® ten laste van de basisverzekering indien sprake is van een medische noodzaak. Er is echter niet aangevoerd en onderbouwd dat sprake is van een medische noodzaak voor het gebruik van Progynova®. Verzoekster kan daarom geen aanspraak maken op vergoeding ten laste van de basisverzekering.

Het advies

Het Zorginstituut adviseert op basis van de beschikbare informatie in het dossier het volgende:

Verzoekster kan geen aanspraak maken op vergoeding van Progynova® 2 mg ten laste van de basisverzekering.

² Lijst 'Wisselen ongewenst' zie <https://www.cbq-meb.nl/actueel/nieuws/2021/03/30/lijs-t-%E2%80%98wisselen-ongewenst%E2%80%99-overhandigd-aan-vws>