



Zorginstituut Nederland

202200254

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

**Zorginstituut Nederland
Zorg**

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

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon

Datum 12 december 2022
Betreft Definitief advies als bedoeld in artikel 114 van de
Zorgverzekeringswet

Zaaknummer
2022025995

Onze referentie
2022050914

Uw referentie
202200254

Uw brieven van
27-6-2022 en 28-11-2022

Geachte heer

Zorginstituut Nederland (het Zorginstituut) heeft het verslag van de hoorzitting en de aanvullende stukken ontvangen.

Uit het verslag en de aanvullende stukken komen geen feiten of omstandigheden naar voren die het Zorginstituut aanleiding geven het voorlopig advies te herzien. U kunt het voorlopig advies als definitief beschouwen.

Naar aanleiding van de ontvangen informatie merkt het Zorginstituut het volgende op. De vertegenwoordiger van verzoekster geeft aan dat de situatie van verzoekster uniek is aangezien zij kampt met een 3-tal CYP-polymorfismen. Hij verwijst daarvoor naar de publicatie van Thiele *et al.* (2022).¹ Hieruit blijkt echter dat er bij depressieve volwassenen geen significante associaties werden gevonden tussen fluoxetinebehandeling, functionele CYP2C19 en CYP2D6 genvarianten en verschillende uitkomsten zoals staken van de behandeling en zelfmoordpoging. Deze publicatie kan de rationaliteit van een onderhoudsdosering van 1 mg fluoxetine per dag derhalve niet ondersteunen.

Verder verklaart de vertegenwoordiger van verzoekster dat p-glycoproteïne een rol kan spelen. Wat de p-glycoproteïnewaardes van verzoekster zijn en of deze afwijken van normaal is niet bekend. In de registratietekst van fluoxetine is niet

¹ Clinical Impact of Functional CYP2C19 and CYP2D6 Gene Variants on Treatment with Antidepressants in Young People with Depression: A Danish Cohort Study Liv S. Thiele 1, Kazi Ishtiaq-Ahmed 1,2, Janne P. Thirstrup 1,2,3, Esben Agerbo 4,5, Carin A. T. C. Lunenburg 1,2, Daniël J. Müller 6,7 and Christiane Gasse 1,2,8

beschreven dat p-glycoproteïne betrokken is bij de werking of biotransformatie van deze stof. Op basis hiervan acht het Zorginstituut de p-glycoproteïnewaardes van verzoekster niet relevant voor de beoordeling van het geschil.

Zorginstituut Nederland
Zorg

Datum
12 december 2022

Onze referentie
2022050914

Volgens de vertegenwoordiger van verzoekster is er geen duidelijke dosis-respons relatie voor fluoxetine aangetoond. Volgens hem kan het zijn dat een patiënt bij een dosering van 20 milligram geen respons heeft, terwijl de patiënt wel respons heeft bij een lagere dosering. Dit is niet juist. Als dit wel het geval zou zijn, dan is een doseringsadvies (zoals afgegeven door de registratieautoriteit) onmogelijk en zou dit middel niet geregistreerd zijn. Er is wel degelijk een dosis-effect relatie, echter deze is niet lineair. Fluoxetine heeft een niet-lineair farmacokinetisch profiel met het effect van de eerste leverpassage (first-pass effect). Dit is geen uitzonderlijke situatie binnen de farmacie.

Verzoekster is inmiddels gestopt met fluoxetine 1 mg/dag en gestart met nortriptyline. Vanaf een dosering van 3 mg nortriptyline waren de bijwerkingen dusdanig dat is besloten met het gebruik te stoppen. Om nader onderzoek te doen naar de effecten van de CYP-polymorfisme is een spiegelbepaling bij verzoekster uitgevoerd. Uit het rekenmodel blijkt dat mensen met een CYP-metabolisme stoornis een veel hogere concentratie nortriptyline in hun bloed kunnen opbouwen dan mensen met een normaal metabolisme. Fluoxetine is een selectieve serotonine heropname remmer (SSRI). Nortriptyline is een tricyclisch antidepressivum (TCA). Hoewel beide middelen ingezet kunnen worden bij de behandeling van depressie, gaat het om verschillende stoffen met andere werkingsmechanismen. Het farmacokinetisch model over nortriptyline kan niet geëxtrapoleerd worden naar die van fluoxetine. Het Zorginstituut kan de aangeleverde modellen daarom niet betrekken in het advies.

Hoogachtend,



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

De Stichting Klachten en Geschillen Zorgverzekeringen (SKGZ) heeft op 27 juni 2022 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 fluoxetine 1 mg.

Bij de adviesaanvraag heeft de SKGZ een kopie van het dossier gestuurd. Het Zorginstituut heeft vervolgens d.d. 18 juli 2022 geadviseerd tot nader onderzoek. Het nader onderzoek is uitgevoerd en de resultaten daarvan zijn op 20 september 2022 aan het Zorginstituut voorgelegd met het verzoek om een tweede voorlopig advies. Het advies kan nog aangepast worden als uit het verslag van de hoorzitting en/of aanvullende stukken nieuwe feiten of omstandigheden naar voren komen.

In artikel 35 van 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-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.

Situatie van verzoekster

Verzoekster gebruikt sinds 2016 1 mg fluoxetine (oraal) per dag, voorgeschreven door een psychiater. In verband met significante bijwerkingen bij 10 en 5 mg dosering en eerder ook intolerantie voor andere medicatie, werd in 2016 farmacogenetisch onderzoek gedaan in het Erasmus Medisch Centrum naar de fenotypering van Cytochroom P450 eiwitten (CYP-eiwitten) van verzoekster. De apotheekhoudend huisarts verklaart dat dit farmacogenetisch onderzoek uitwees dat bij verzoekster:

- Het CYP2C19 metabolisme enigszins verlaagd is;
- Het CYP2C9 metabolisme vertraagd is, en;
- Het CYP2D6 metabolisme verlaagd is.

Met 1 mg fluoxetine per dag ervaart verzoekster een acceptabele situatie ten aanzien van toxiciteit en balans met betrekking tot haar mentale toestand. De echtgenoot van verzoekster, die tevens arts (internist) is, geeft aan dat bij hogere sterkte van fluoxetine er significante kans is op bijwerkingen, met complicaties die kunnen leiden tot ziekenhuisbezoek/opname en daaraan gekoppeld extra ziektekosten en een disfunctionerende patiënt/persoon.

De apotheekhoudend huisarts wijst naar algemene informatie uit het Farmacotherapeutisch Kompas waarin staat dat rekening gehouden dient te worden met een lange eliminatiehalfwaardetijd bij de beoordelingen van interacties. Fluoxetine en zijn metaboliet zijn sterke remmers van CYP2D6 en CYP2C19. Daarnaast is fluoxetine een substraat voor CYP2D6 (hoofdroute), CYP2C9 en CYP2C19. De apotheekhoudend huisarts concludeert dat in het geval



van verzoekster, de concentratie fluoxetine in het bloed van verzoekster bij een standaard dosering veel hoger wordt dan bij patiënten die geen afwijkingen hebben in het cytochroom P450 metabolisme en dat hogere concentratie leidt tot meer bijwerkingen. In de praktijk ervaart verzoekster bij standaard dosering extreme bijwerkingen. Dit pleit volgens de apothekhoudend huisarts voor aangepaste doseringen, die dus veel lager uitvallen dan normaal. Dit vergt speciale apothekbereiding. Verzoekster kan op dit moment met dit speciaal bereide middel goed functioneren op geestelijk vlak zonder bijwerkingen en goed maatschappelijk participeren.

Het geneesmiddel wordt bereid door een apotheek die het vervolgens doorlevert aan de apothekhoudend huisarts van verzoekster. Sinds 2021 declareert de apothekhoudend huisarts de kosten voor fluoxetine 1 mg bij verweerder. Omdat de bereiding uitbesteed wordt door de apothekhoudend huisarts en verweerder alleen de grondstoffen en het bereidingstarief vergoedt, worden niet alle kosten gedekt. De apothekhoudend huisarts heeft daarom bij verweerder een verzoek ingediend voor volledige vergoeding van het middel (een deel op basis van coulance).

Naar aanleiding van het verzoek heeft verweerder beoordeeld of sprake is van rationele farmacotherapie. In de brief d.d. 23 maart 2022 geeft verweerder aan dat geen sprake is van rationele farmacotherapie. De kosten van fluoxetine 1 mg worden derhalve helemaal niet meer vergoed door verweerder.

Naar aanleiding van het advies tot nader onderzoek van het Zorginstituut is informatie aangeleverd met betrekking tot de indicatie van verzoekster en andere medicatie welke verzoekster gebruikt. Fluoxetine is voorgeschreven vanwege persisterende depressieve stoornis en sociale angststoornis. Verzoekster bleek veel bijwerkingen te vertonen, zelfs op de lage startdosis van 2,5 mg. Ze werd duizelig, suf en kon niet meer functioneren. Uiteindelijk is na veel proberen een dosering van fluoxetine 1 mg per dag het beste gebleken. De behandelend arts van verzoekster (arts GGZ psychiatrie) verklaart dat verzoekster in die tijd geen andere medicatie erbij gebruikte.

De man van verzoekster verklaart dat verzoekster naast fluoxetine nu ook eenmaal daags 1 sachet macrogol en oxazepam 10 mg (zo nodig een tot tweemaal per dag 2,5 mg) gebruikt.

Juridisch kader

Fluoxetine 1 mg, een selectieve serotonineheropnameremmer (SSRI), is een apothekbereiding. Fluoxetine (als hydrochloride) is, in de vorm van een geregistreerd geneesmiddel, beschikbaar als capsule en disperseerbare tablet (beiden 20 mg). De geregistreerde dosering varieert van 20 tot 60 mg per dag, afhankelijk van de indicatie. De sterkte van 20 mg is opgenomen in het geneesmiddelenvergoedingssysteem en wordt vergoed uit het basispakket.

Op grond van het Besluit zorgverzekering (Bzv) komen apothekbereidingen voor vergoeding in aanmerking indien er sprake is van rationele farmacotherapie en er geen geregistreerd (nagenoeg) gelijkwaardig geneesmiddel beschikbaar is.

Rationele farmacotherapie is een behandeling, preventie of diagnostiek van een aandoening met een geneesmiddel in een voor de patiënt geschikte vorm, waarvan de werkzaamheid en effectiviteit blijkt uit wetenschappelijke literatuur en die tevens het meest economisch is voor de zorgverzekering.



Beoordeling

De informatie in het dossier is farmacotherapeutisch en juridisch beoordeeld.

Verzoekster kreeg 1 mg fluoxetine per dag voorschreven vanwege persisterende depressieve stoornis en sociale angststoornis. De aanbevolen dosering bij depressie is 20 mg per dag, indien nodig kan dit worden verhoogd tot maximaal 60 mg per dag.¹ Behandeling met een geneesmiddel in een dosering lager dan de therapeutische dosering en lager dan geregistreerde sterktes kan in sommige individuele gevallen aangewezen zijn. Er is dan wetenschappelijk bewijs nodig dat de verzekerde niet kan uitkomen met geregistreerde doseringen en doseringen zoals voorgesteld in de richtlijnen.

Richtlijnen

Er is gezocht naar richtlijnen die adviseren over het gebruik van fluoxetine bij patiënten met polymorfismen in CYP2D6, CYP2C9 en/of CYP2C19. Het Zorginstituut heeft de volgende richtlijnen geraadpleegd:

- 'SSRI (Selectieve Serotonine Heropnameremmers)' van de Nederlandse Vereniging voor Ziekenhuisapothekers (NVZA) (2018)²
- 'Informatorium Medicamentorum' van de Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP)³
- 'Leidraad farmacogenetica voor de dagelijkse psychiatrische praktijk' van de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (NVvP) (2020)⁴
- NHG-Standpunt 'Farmacogenetisch onderzoek in de huisartsenpraktijk' van het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)⁵

Literatuuronderzoek

Het Zorginstituut heeft een literatuursearch uitgevoerd in PubMed. Het doel van deze literatuursearch is om nieuwe publicaties te vinden die niet zijn meegenomen door de richtlijnen, met daarin bewijs over de werkzaamheid en effectiviteit van 1 mg fluoxetine per dag bij patiënten met een polymorfisme in CYP2D6, CYP2C9 en/of CYP2C19.⁶ Er werden in totaal 11 artikelen gevonden (zie bijlage 1 voor de literatuurlijst). Er is geen enkele publicatie gevonden die informatie geeft over dosering van fluoxetine lager dan de therapeutische dosering bij patiënten met polymorfismen in CYP2D6, CYP2C9 en/of CYP2C19 en die aantoont dat 1 mg fluoxetine in dat geval effectief is.

Situatie van verzoekster

Bij verzoekster zijn polymorfismen in verschillende CYP 450 genen aangetoond. De apotheekhoudend huisarts van verzoekster concludeert dat daardoor de concentratie fluoxetine in het bloed van verzoekster bij een standaarddosering veel hoger wordt dan bij patiënten die geen afwijkingen hebben in het cytochroom P450 metabolisme en dat hogere concentratie leidt tot meer bijwerkingen.

¹ Geraadpleegd via:

<https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/paracetamolteksten/f/fluoxetine#dosering>

² Geraadpleegd via: <https://tdm-monografie.org/ssri-selectieve-serotonine-heropnameremmers/>

³ Geraadpleegd via de KNMP kennisbank, (na inlog)

⁴ Geraadpleegd via: <https://www.nvvp.net/website/nieuws/2020/leidraad-farmacogenetica-voor-de-dagelijkse-psychiatrische-praktijk>

⁵ Geraadpleegd via: <https://richtlijnen.nhg.org/medisch-inhoudelijke-nhg-standpunten/farmacogenetisch-onderzoek-de-huisartspraktijk>

⁶ Literatuursearch op 1 juli 2022 in PubMed met de zoektermen: Fluoxetine AND (CYP2D6 OR CYP2C9 OR CYP2C19) AND (metabolizer OR metaboliser) AND pharmacogen* From 2018/5/14 - 2022/7/1. Artikelen sinds het verschijnen van advlezen op TDM-monografie.org (10-10-2018) en het Informatorium Medicamentorum (beoordelingsdatum: 14-05-2018)).



Volgens de NVZA en KNMP neemt bij *poor metabolizers* van CYP2D6 de verhouding tussen fluoxetine/norfluoxetine toe, maar is er onvoldoende onderbouwing voor een effect op bijwerkingen of respons. Dit standpunt is overgenomen door de NvvP. Het NHG geeft ook geen doseringsadvies voor fluoxetine op grond van het farmacogenetisch profiel. De aanvullende literatuursearch die het Zorginstituut heeft uitgevoerd levert eveneens geen onderbouwing op.

Bekend is dat fluoxetine de werking van CYP2D6, CYP2C9 en CYP2C19 beïnvloed, waardoor interacties met andere geneesmiddelen kunnen ontstaan. De behandelend arts van verzoekster verklaart dat verzoekster bij start van de behandeling met fluoxetine direct veel bijwerkingen vertoonde en dat verzoekster in die tijd geen andere medicatie erbij gebruikte. De echtgenoot van verzoekster verklaart dat verzoekster momenteel eenmaal daags 1 sachet macrogol gebruikt. Daarnaast gebruikt verzoekster oxazepam 10 mg (zo nodig 1-2 maal per d 2,5 mg).

Uit de literatuur blijkt niet dat macrogol en/of oxazepam interacteren met fluoxetine.^{7,8} Beïnvloeding van het effect van fluoxetine door deze twee comedities kan om die reden worden uitgesloten.

Conclusie

Het Zorginstituut concludeert op basis van de beschikbare informatie in het dossier dat er geen sprake is van rationele farmacotherapie voor een onderhoudsdosering van 1 mg fluoxetine per dag. De farmacogenetische eigenschappen van verzoekster kunnen een verhoogd risico op bijwerkingen, en de daarom geïndiceerde lage dosering van 1 mg fluoxetine per dag, niet verklaren. Ook de gebruikte comedities, die geen interactie hebben met fluoxetine, verklaren niet waarom een onderhoudsdosering van 1 mg fluoxetine per dag rationeel is.

Het advies

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

Verzoekster kan geen aanspraak maken op de vergoeding van fluoxetine 1 mg ten laste van de basisverzekering, omdat geen sprake is van rationele farmacotherapie.

⁷ SmPC macrogol (Forlax®) geraadpleegd via:
https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h23013_smpc.pdf

⁸ SmPC oxazepam (Seresta®) geraadpleegd via:
https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h05181_smpc.pdf



Bijlage 1: Literatuurlijst

1 Milosavljevic F, Bukvic N, Pavlovic Z, Miljevic C, Pešic V, Molden E, Ingelman-Sundberg M, Leucht S, Jukic MM. [Association of CYP2C19 and CYP2D6 Poor and Intermediate Metabolizer Status With Antidepressant and Antipsychotic Exposure: A Systematic Review and Meta-analysis](#). JAMA Psychiatry. 2021 Mar 1;78(3):270-280. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2020.3643.PMID: 33237321 **Free PMC article**.

2 Dean L. [Atomoxetine Therapy and CYP2D6 Genotype](#). 2015 Sep 10 [updated 2020 Jun 29]. In: Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, Esquivel B, Kane MS, Kattman BL, Malheiro AJ, editors. Medical Genetics Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012-. PMID: 28520366 **Free Books & Documents**. Review.
Reden exclusie: atomoxetine i.p.v. fluoxetine.

3 Deodhar M, Rihani SBA, Darakjian L, Turgeon J, Michaud V. [Assessing the Mechanism of Fluoxetine-Mediated CYP2D6 Inhibition](#). Pharmaceutics. 2021 Jan 23;13(2):148. doi: 10.3390/pharmaceutics13020148.PMID: 33498694 **Free PMC article**. Review.

4 Dean L. [Deutetrabenazine Therapy and CYP2D6 Genotype](#). 2019 May 1. In: Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, Esquivel B, Kane MS, Kattman BL, Malheiro AJ, editors. Medical Genetics Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012-. PMID: 31046213 **Free Books & Documents**. Review.
Reden van exclusie: deutetrabenazine i.p.v. fluoxetine.

5 Sagahón-Azúa J, Medellín-Garibay SE, Chávez-Castillo CE, González-Salinas CG, Milán-Segovia RDC, Romano-Moreno S. [Factors associated with fluoxetine and norfluoxetine plasma concentrations and clinical response in Mexican patients with mental disorders](#). Pharmacol Res Perspect. 2021 Oct;9(5):e00864. doi: 10.1002/prp2.864.PMID: 34523245 **Free PMC article**.
Reden exclusie: *poor* metabolizers van CYP2D6 (1,67%) en CYP2C19 (3,33%) zeer laag vertegenwoordigd.

6 Austin-Zimmerman I, Wronska M, Wang B, Irizar H, Thygesen JH, Bhat A, Denaxas S, Fatemifar G, Finan C, Harju-Seppänen J, Giannakopoulou O, Kuchenbaecker K, Zartaloudi E, McQuillin A, Bramon E. [The Influence of CYP2D6 and CYP2C19 Genetic Variation on Diabetes Mellitus Risk in People Taking Antidepressants and Antipsychotics](#). Genes (Basel). 2021 Nov 3;12(11):1758. doi: 10.3390/genes12111758.PMID: 34828364 **Free PMC article**.
Reden van exclusie: Andere onderzoeksvraag.

7 Dücker C, Brockmöller J. [How precise is quantitative prediction of pharmacokinetic effects due to drug-drug interactions and genotype from in vitro data? A comprehensive analysis on the example CYP2D6 and CYP2C19 substrates](#). Pharmacol Ther. 2021 Jan;217:107629. doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107629. Epub 2020 Jul 17.PMID: 32682785

8 Magalhães P, Alves G, Fortuna A, Llerena A, Falcão A; Clinical Collaborators of the GnG-PK/PD-AD Study. [Pharmacogenetics and therapeutic drug monitoring of fluoxetine in a real-world setting: A PK/PD analysis of the influence of \(non-\)genetic factors](#). Exp Clin Psychopharmacol. 2020 Oct;28(5):589-600. doi: 10.1037/pha0000334. Epub 2019 Nov 21.PMID: 31750687
Quote: "Lastly, the presence of nervous system comorbidities was associated with a higher severity of adverse effects and ..." Maar dat zegt nog niets over of een lagere fluoxetinedosering dan ook effectief is.



9 de Leon J. Precision psychiatry: The complexity of personalizing antipsychotic dosing. Eur Neuropsychopharmacol. 2022 May;58:80-85. doi: 10.1016/j.euroneuro.2022.03.001. Epub 2022 Mar 18. PMID: 35314415
Reden van exclusie: andere onderzoeksvraag.

10 Koren G, Ornoy A. Clinical implications of selective serotonin reuptake inhibitors-selective serotonin norepinephrine reuptake inhibitors pharmacogenetics during pregnancy and lactation. Pharmacogenomics. 2018 Sep 1;19(14):1139-1145. doi: 10.2217/pgs-2018-0076. Epub 2018 Aug 14. PMID: 30105921 Review.
Reden van exclusie: Niet juiste patiëntgroep.

11 Eugene AR. Optimizing drug selection in psychopharmacology based on 40 significant CYP2C19- and CYP2D6-biased adverse drug reactions of selective serotonin reuptake inhibitors. PeerJ. 2019 Oct 9;7:e7860. doi: 10.7717/peerj.7860. eCollection 2019. PMID: 31616600 **Free PMC article.**
Reden exclusie: niet gekeken naar metabolizer status. Verder interessant omdat het naar type bijwerkingen kijkt, maar onbekend of dit bij poor metabolizers anders is.