

ANONIEM BINDEND ADVIES

Partijen : A te B, vertegenwoordigd door C te B, tegen VGZ Zorgverzekeraar N.V. te Arnhem
Zaak : Farmaceutische zorg, fluoxetine 1 mg, magistrale receptuur, rationele farmacotherapie
Regelgeving : Voorwaarden zorgverzekering 2017-2021, artt. 10 en 11 Zvw, 2.8 Bzv, 2.5 en bijlagen 1 en 2 Rzv
Zaaknummer : 202200254
Zittingsdatum : 16 november 2022

1. Partijen

A te B, hierna te noemen: verzoekster, vertegenwoordigd door C te B,

tegen

VGZ Zorgverzekeraar N.V. te Arnhem, hierna te noemen: de ziektekostenverzekeraar.

2. Verloop van de procedure

- 2.1. Bij klachtenformulier van 9 februari 2022 heeft verzoekster de SKGZ benaderd. Op 1 april 2022 heeft zij per e-mail de Geschillencommissie Zorgverzekeringen (hierna: de commissie) gevraagd een bindend advies uit te brengen. De commissie heeft verzoekster verzocht het entreegeld van € 37,- te betalen en aanvullende informatie op te sturen. Verzoekster heeft hieraan voldaan. Op 25 april 2022 was het dossier gereed voor inhoudelijke behandeling.
- 2.2. Bij brief van 23 juni 2022 heeft de ziektekostenverzekeraar zijn standpunt aan de commissie uiteengezet. Een kopie van deze brief is op 27 juni 2022 aan verzoekster gestuurd.
- 2.3. Bij brief van 18 juli 2022 heeft het Zorginstituut Nederland (hierna: het Zorginstituut) (zaaknummer: 2022025995) aan de commissie een voorlopig advies uitgebracht. Hierbij is de commissie geadviseerd nader onderzoek te laten uitvoeren. De commissie heeft besloten dit advies te volgen. Een kopie van het voorlopig advies van het Zorginstituut is op 18 juli 2022 aan partijen gestuurd. Hierbij heeft de commissie verzoekster verzocht aanvullende informatie aan te leveren over eventuele andere gebruikte medicatie en andere nog in het advies genoemde ontbrekende informatie. Op 30 augustus 2022 heeft verzoekster per e-mail nadere stukken aan de commissie gezonden. Een kopie van dit e-mailbericht is op 1 september 2022 aan de ziektekostenverzekeraar gestuurd, waarbij hem de mogelijkheid is geboden hierop te reageren. Van de geboden mogelijkheid heeft de ziektekostenverzekeraar geen gebruik gemaakt.
- 2.4. Bij brief van 20 september 2022 heeft de commissie het e-mailbericht van verzoekster van 30 augustus 2022 aan het Zorginstituut gestuurd, met de vraag of deze informatie voldoende is om een inhoudelijk advies te geven. Bij brief van 18 oktober 2022 heeft het Zorginstituut een aanvullend advies uitgebracht. Een afschrift hiervan is, eveneens op 18 oktober 2022, aan partijen gestuurd.
- 2.5. Verzoekster en de ziektekostenverzekeraar zijn op 16 november 2022 door de commissie gehoord. Van de zitting zijn aantekeningen gemaakt die ter kennisname aan partijen zijn gestuurd.
- 2.6. Verzoekster heeft de commissie bij e-mailbericht van 16 november 2022 aanvullende informatie doen toekomen. Na afloop van de hoorzitting heeft de commissie de ziektekostenverzekeraar in de gelegenheid gesteld op deze informatie te reageren. Bij brief van 25 november 2022 heeft de ziektekostenverzekeraar van de geboden mogelijkheid gebruik gemaakt. Een kopie van deze reactie is ter kennisname aan verzoekster gestuurd.
- 2.7. De aantekeningen van de hoorzitting alsmede kopieën van de reacties van 16 en 25 november 2022 zijn op 28 november 2022 aan het Zorginstituut gestuurd met het verzoek de commissie mee te delen of het voorlopig advies van 18 oktober 2022 aanpassing behoeft.

Bij brief van 12 december 2022 heeft het Zorginstituut aan de commissie een definitief advies uitgebracht. Een kopie hiervan is op 13 december 2022 aan partijen gestuurd, waarbij zij in de gelegenheid zijn gesteld hierop te reageren. Van de geboden mogelijkheid hebben zij geen gebruik gemaakt.

3. Vaststaande feiten

- 3.1. Verzoekster is tot op heden bij de ziektekostenverzekeraar verzekerd tegen ziektekosten op grond van de IZZ Basisverzekering Variant Natura (hierna: de zorgverzekering) en de aanvullende ziektekostenverzekering IZZ Zorg voor de Zorg + Extra 3 (hierna: de aanvullende ziektekostenverzekering). De aanvullende ziektekostenverzekering is niet in geschil en blijft daarom verder onbesproken.
- 3.2. Verzoekster gebruikt sinds 2016 fluoxetine 1 mg/dag. Dit geneesmiddel wordt magistraal bereid door een apotheek die het doorlevert aan de apotheekhoudend huisarts van verzoekster. Laatstgenoemde brengt hiervoor een bedrag in rekening dat in eerste instantie niet volledig door de ziektekostenverzekeraar werd vergoed. Deze situatie bestond sinds 2017. In 2021 is wederom verzocht de kosten geheel te vergoeden. De ziektekostenverzekeraar heeft toen een beoordeling uitgevoerd en verdere vergoeding van het magistraal bereide geneesmiddel geweigerd.
- 3.3. De apotheekhoudend huisarts heeft namens verzoekster bij brief van 13 september 2021 om heroverweging van deze beslissing gevraagd. Bij e-mailbericht van 24 december 2021 stuurde de ziektekostenverzekeraar een ontvangstbevestiging, waarvan niet duidelijk is of dit een reactie is op voornoemde brief dan wel op een later verzoek om heroverweging. Vervolgcorrespondentie ontbreekt in het dossier. Op 7 februari 2022 is er telefonisch contact geweest met de ziektekostenverzekeraar, bij welke gelegenheid is meegedeeld dat de afwijzende beslissing gehandhaafd blijft. Bij brief van 23 maart 2022 heeft de ziektekostenverzekeraar de afwijzing schriftelijk onderbouwd en bevestigd.
- 3.4. Bij brief van 18 juli 2022 heeft het Zorginstituut in zijn voorlopig advies aan de commissie, voor zover hier van belang, het volgende verklaard:

"Op basis van de beschikbare informatie in het dossier is onduidelijk voor welke indicatie fluoxetine bij verzoekster is voorgeschreven. In het Farmacotherapeutisch Kompas (FK) staat dat de dagdosering van fluoxetine tussen de 20 mg tot 60 mg per dag ligt, afhankelijk van de indicatie (depressieve episode, obsessieve compulsieve stoornis, boulimia nervosa). Behandeling met een geneesmiddel in een dosering lager dan de therapeutische dosering en lager dan geregistreerde doseringen 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.

(...)

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. 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

Verzoekster gebruikt 1 mg fluoxetine (oraal) per dag. Bij hogere sterktes ervaart verzoekster extreme bijwerkingen. Dit wordt bevestigd door de huisarts. De aard van deze bijwerkingen is onbekend. Bij een dosering van 1 mg fluoxetine per dag

ervaart verzoekster een acceptabele situatie ten aanzien van toxiciteit en balans met betrekking tot de mentale toestand.

Bij verzoekster zijn polymorfismen in verschillende CYP 450 genen aangetoond. De apothekhoudend huisarts van verzoekster concludeert dat daardoor 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. 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 beïnvloedt, waardoor interacties met andere geneesmiddelen kunnen ontstaan. Het is echter onduidelijk of verzoekster naast fluoxetine andere geneesmiddelen gebruikt die tot bijwerkingen kunnen leiden.

Nader onderzoek

Op basis van de beschikbare informatie in het dossier kan niet beoordeeld worden of sprake is van rationele farmacotherapie. Daartoe dient informatie aan het dossier toegevoegd te worden met betrekking tot andere medicatie dan fluoxetine die verzoekster eventueel gebruikt. Interacties met andere geneesmiddelen kunnen mogelijk aanleiding geven om tot het oordeel rationele farmacotherapie te komen.

Het advies

Het Zorginstituut adviseert om nader onderzoek te laten uitvoeren waarbij u rekening houdt met het bovenstaande."

- 3.5. Bij brief van 18 oktober 2022 heeft het Zorginstituut in zijn hernieuwde voorlopig advies aan de commissie, voor zover hier van belang, het volgende verklaard:

"(...)

Bij verzoekster zijn polymorfismen in verschillende CYP 450 genen aangetoond. De apothekhoudend 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. 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 beïnvloedt, 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 sacht 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. 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 comedicaties, 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."

- 3.6. Bij brief van 12 december 2022 heeft het Zorginstituut in zijn definitief advies aan de commissie, voor zover hier van belang, het volgende verklaard:

"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). 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 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.

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 CYPmetabolisme 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."

4. Het geschil

4.1. Verzoekster heeft aan de commissie gevraagd te beslissen dat de ziektekostenverzekeraar de kosten van het magistraal bereide geneesmiddel fluoxetine 1 mg/dag vanaf 2017 volledig moet vergoeden.

5. Bevoegdheid van de commissie

5.1. De commissie is bevoegd van het geschil kennis te nemen en daarover bindend advies uit te brengen. Dit blijkt uit artikel 10.1 van de voorwaarden van de zorgverzekering.

6. Beoordeling

6.1. De relevante bepalingen uit de Zorgverzekeringswet (Zvw), het Besluit zorgverzekering (Bzv) en de Regeling zorgverzekering (Rzv) over geneesmiddelen zijn vermeld in de bijlage bij dit bindend advies.

Verder zijn hierin de toepasselijke verzekeringsvoorwaarden opgenomen. De bijlage maakt deel uit van het bindend advies.

Standpunt verzoekster

6.2. Verzoekster maakt aanspraak op volledige vergoeding van het magistraal bereide geneesmiddel fluoxetine 1 mg/dag. Zij gebruikt dit geneesmiddel sinds 2016, op voorschrift van de behandelend psychiater. Van de regulier verkrijgbare sterktes 10 mg/dag en 5 mg/dag kreeg zij bijwerkingen, en alternatieven werden door haar niet verdragen.

Verzoekster heeft - tegen die achtergrond - farmacogenetisch onderzoek ondergaan in het Erasmus MC, waarbij is gebleken dat het Cyp2C19 metabolisme enigszins is verlaagd, het Cyp2C9 metabolisme is vertraagd, en het Cyp2D6 metabolisme is verlaagd. Door de apothekhoudend huisarts is toegelicht dat uit het Farmacotherapeutisch Kompas blijkt dat fluoxetine en zijn metaboliet sterke remmers zijn voor Cyp2D6 en Cyp2C19. Voorts blijkt hieruit dat fluoxetine substraat is voor Cyp2D6 (hoofdroute), Cyp2C9 en Cyp2C19. Als gevolg hiervan wordt de concentratie fluoxetine in het bloed van verzoekster veel hoger dan bij patiënten die geen afwijking hebben in het P450 metabolisme. De hogere concentratie leidt bij verzoekster tot extreme bijwerkingen, met hogere kosten en disfunctioneren tot gevolg.

De apothekhoudend huisarts verklaart dat de theoretische onderbouwing en zijn symptomatische waarneming van de problemen van verzoekster met elkaar in overeenstemming zijn en dat om die reden het gebruik van de lagere dosering is aangewezen voor haar lichamelijke, geestelijke en maatschappelijke gezondheid. Het niet vergoeden van het magistraal bereide geneesmiddel is dan ook in strijd met de zorgplicht.

Volgens verzoekster is haar eerder verteld dat als de apothekhoudend huisarts vergoeding van het geneesmiddel zou aanvragen, de kosten van de grondstoffen en het bereidingstarief worden vergoed. In 2021 heeft de ziektekostenverzekeraar evenwel besloten tot volledige afwijzing. Hoe tot het oordeel is gekomen dat het hier geen rationele farmacotherapie betreft is verzoekster niet duidelijk. Zij meent dat de ziektekostenverzekeraar niet consequent is door de kosten van het farmacogenetisch onderzoek wél te vergoeden, maar de gevolgen hiervan - in de vorm van de hogere kosten van de apotheekbereiding - niet te aanvaarden.

Verzoekster licht toe dat de apothekhoudend huisarts de bereiding van het geneesmiddel heeft uitbesteed. Hierdoor zijn de kosten hoger. Het lijkt erop dat de ziektekostenverzekeraar een verkeerd beeld heeft van de rol van de huisarts.

Tot slot stelt verzoekster dat haar situatie uitzonderlijk is en dat zij hierover graag zou spreken met de medisch adviseur van de ziektekostenverzekeraar. Een dergelijk gesprek wordt haar echter geweigerd.

Ter zitting is door verzoekster ter aanvulling aangevoerd dat zij thans geen gebruik meer maakt van fluoxetine. Om die reden vraagt verzoekster de commissie niet meer te bepalen dat de ziektekostenverzekeraar haar in de gelegenheid moet stellen fluoxetine voortaan rechtstreeks te betrekken bij de apotheek die het bereidt.

Standpunt ziektekostenverzekeraar

- 6.3. De ziektekostenverzekeraar verklaart dat door de apothekhoudend huisarts is beoordeeld dat sprake is van rationele farmacotherapie. Op basis hiervan konden de kosten van de grondstoffen en het bereidingstarief worden vergoed. De werkelijke kosten lagen echter hoger, en door verzoekster is verzocht om volledige vergoeding. In het kader van dit coulanceverzoek heeft de medisch adviseur nader onderzoek gedaan, en hierbij is gebleken dat geen sprake is van rationele farmacotherapie. Verdere vergoeding is om die reden geweigerd.

Overwegingen commissie

- 6.4. Verzoekster gebruikt het geneesmiddel fluoxetine 1 mg/dag. Dit geneesmiddel wordt magistraal bereid door een apotheek, die het vervolgens doorlevert aan de apothekhoudend huisarts. Tussen partijen is in geschil of verzoekster aanspraak heeft op vergoeding van de kosten van de apotheekbereiding, en zo ja tot welk bedrag. De commissie overweegt hierover het volgende.
- 6.5. Onderling vervangbare geregistreerde geneesmiddelen die in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS) zijn opgenomen alsmede bepaalde niet-onderling vervangbare geregistreerde geneesmiddelen die door de minister zijn aangewezen, komen voor vergoeding in aanmerking. Dit volgt uit artikel 2.8, eerste lid, onder a, Bzv. Deze geneesmiddelen zijn vermeld op bijlage 1 en bijlage 2 Rzv. Niet geregistreerde geneesmiddelen komen alleen voor vergoeding in aanmerking als het gaat om (i) geneesmiddelen die zijn bereid door een apotheek of (ii) geneesmiddelen die op verzoek van een arts in Nederland zijn bereid door een fabrikant als bedoeld in artikel 1, eerste lid, onder mm van de Geneesmiddelenwet dan wel (iii) geneesmiddelen die in de handel zijn in een ander land en bestemd zijn voor een patiënt die lijdt aan een ziekte die in Nederland niet vaker voorkomt dan bij 1 op de 150.000 inwoners.
- 6.6. Een magistraal bereid middel, zoals de door verzoekster gebruikte fluoxetine 1 mg/dag, kan onder de dekking van de zorgverzekering vallen als sprake is van rationele farmacotherapie als bedoeld in artikel 2.8, eerste lid, onder b, Rzv. Dit houdt in de behandeling, preventie of diagnostiek van een aandoening met een geneesmiddel in een voor de patiënt meest geschikte vorm, waarvan de werkzaamheid en effectiviteit blijkt uit wetenschappelijke literatuur en die tevens het meest economisch is voor de zorgverzekering. Het voorgaande is terug te vinden in artikel 35 van de voorwaarden van de zorgverzekering.
- 6.7. Het Zorginstituut concludeert in het voorlopig advies van 18 oktober 2022 dat geen sprake is van rationele farmacotherapie. Daarom wordt geadviseerd tot afwijzing van het verzoek. De commissie ziet, mede gelet op hetgeen het Zorginstituut in zijn definitief advies van 12 december 2022 heeft verklaard, in hetgeen door verzoekster is aangevoerd - met name ten aanzien van het afwijkend P450 metabolisme, de zorgplicht, de eerdere vergoeding van het geneesmiddel, en de vergoeding van het farmacogenetisch onderzoek - geen aanleiding van het advies af te wijken en maakt de conclusie hiervan tot de hare. Dit betekent dat verzoekster geen aanspraak heeft op fluoxetine 1 mg/dag. Aan de vraag naar de hoogte van de vergoeding wordt niet toegekomen. Een eventueel geschil hierover tussen verzoekster en de apothekhoudend huisarts valt buiten de bevoegdheid van de commissie.
- 6.8. Dit leidt tot de navolgende beslissing.

7. **Bindend advies**

7.1. De commissie wijst het verzoek af.

Zeist, 30 december 2022,

J.W. Heringa

BIJLAGEN

1. Polisvoorwaarden

2. Nationale wet- en regelgeving
(bron: <https://wetten.overheid.nl/zoeken>)