

Rb Den Haag, 26 november 2008, Eli Lilly v Staat



GENEESMIDDELENRECHT

Marginale beslissing Minister inzake onderlinge vervangbaarheid Strattera (atomoxetine) en Ritalin (methylfenidaat)

Marginale toetsing

• Bij de beoordeling wordt voorop gesteld dat in deze civiele procedure het besluit van de minister uitsluitend marginaal kan worden getoetst. De Regeling, daaronder begrepen de wijziging daarvan door het aanwijzen van een geregistreerd geneesmiddel op in de Regeling opgenomen bijlagen, moet worden aangemerkt als een algemeen verbindend voorschrift.

Bij het vaststellen daarvan heeft de minister een grote mate van beleidsvrijheid. De vraag die in dit geding dan ook ter beantwoording voorligt, is of de beslissing van de minister om Strattera op de bijlage 1A van de Regeling te plaatsen onmiskenbaar in strijd is met (hogere) wettelijke voorschriften of algemene (ongeschreven) rechtsbeginselen, waaronder de algemene beginselen van behoorlijk bestuur. Het besluit van de minister wordt voorts ex tunc getoetst, te weten naar de maatstaven en literatuur geldend op 28 augustus 2006, zijnde het moment waarop de minister het besluit over de plaatsing van Strattera op de bijlage 1A van de Regeling heeft genomen (zie hiervoor r.o. 2.8.).

• rechtbank neemt het (eind)oordeel van deskundigen-commissie en de conclusies waarop dat oordeel steunt op de hiervoor vermelde punten niet overneemt. Het is dan ook niet komen vast te staan dat het advies van de CFH, en in het verlengde daarvan het besluit van de minister dat daarop is gebaseerd, ondeugdelijk is.

Eli Lilly heeft ook verder geen andere feiten gesteld waaruit volgt dat de beslissing van de minister om Strattera (atomoxetine) en Ritalin (methylfenidaat) als onderling vervangbare geneesmiddelen te beschouwen onzorgvuldig is dan wel in strijd komt met de beginselen van behoorlijk bestuur.

Geen klinisch relevant verschil in bijwerkingen

• Nu de commissie zelf tot de conclusie komt dat de wetenschappelijke ondersteuning voor het bestaan van verschil in bijwerkingen tussen de geneesmiddelen zwak is, kan de rechtbank de commissie dan ook niet volgen in haar eindoordeel dat er op het gebied van bijwerkingen tussen de geneesmiddelen een verschil in eigenschappen bestaat.

• Eli Lilly onvoldoende concrete feiten gesteld waaruit kan volgen dat er op dit punt sprake is van een klinisch relevant verschil in eigenschappen tussen de geneesmiddelen.

Co-Morbiditeit

• onderzoeksgegevens dateren van ná de datum waarop de minister het herbeoordelingsbesluit heeft genomen en zijn, gelet op hetgeen hiervoor in r.o. 4.2. is overwogen, niet beslissend voor de beantwoording van de vraag of de minister in redelijkheid tot zijn besluit heeft kunnen komen. De rechtbank kan reeds daarom de commissie niet in haar oordeel volgen.

• Het Farmacotherapeutisch rapport en de Multi-disciplinaire richtlijn behoren, naar de Staat onbetwist heeft aangevoerd, tot de in artikel 2.39 van de Richtlijn bedoelde objectieve bronnen, zodat die – zonder nadere toelichting die ontbreekt – bij de oordeelsvorming niet zonder meer buiten beschouwing kunnen worden gelaten. De rechtbank acht het toetsingskader van de commissie in dit licht dan ook te beperkt, zodat zij de commissie ook om die reden niet in haar oordeel kan volgen.

• Met de verwijzing naar het deskundigenrapport heeft Eli Lilly haar stelling in elk geval onvoldoende onderbouwd, nu de commissie over de omvang van de subgroep evenmin een concrete indicatie heeft gegeven.

Zij concludeert immers uitsluitend dat de verschillen in eigenschappen zich kunnen voordoen in de gehele patiëntenpopulatie omdat alle patiënten een co-morbide stoornis kunnen ontwikkelen, terwijl nu juist uit het Farmacotherapeutisch rapport en de Multi-disciplinaire richtlijn 2005 volgt dat behandeling met methylfenidaat ook bij co-morbide stoornissen effectief kan zijn. Nu over de omvang van de relevante groep geen gegevens bekend zijn, is in dit geding niet komen vast te staan dat het hierbij om een substantieel deel van de betreffende patiëntenpopulatie gaat, wat artikel 2.40 lid 3 van de Regeling vereist. Bij gebrek aan die gegevens gaat de rechtbank eveneens voorbij aan de door Eli Lilly verstrekte voorbeelden van gelijke gevallen waarnaar Eli Lilly in haar processtukken verwijst. In al die gevallen was in het CFH advies immers vast-gesteld dat er een relevante subgroep bestond, waarover in het onderhavige geval nu juist geen gegevens voor handen zijn.

Vindplaatsen:

Rb Den Haag, 26 november 2008

(D. Aarts, H.M. Boone, J.Th. Walderveen)

RECHTBANK 'S-GRAVENHAGE

Sector civiel recht

zaaknummer / rolnummer: 269838 / HA ZA 06-2479

Vonnis van 26 november 2008

in de zaak van

De besloten vennootschap met beperkte aansprakelijkheid ELI LILLY NEDERLAND B.V.,

gevestigd te Houten,

eiseres,

advocaat: mr. L.Ph.J. baron van Utenhove,
tegen

DE STAAT DER NEDERLANDEN (Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport), zetelende te 's-Gravenhage,

gedaagde,
advocaat: mw. mr. M.F. van der Mersch, te 's-Gravenhage.

Partijen zullen hierna Eli Lilly en de Staat genoemd worden.

Nu per 1 september 2008 de functie van procureur is vervallen en zich geen andere advocaten hebben gesteld, zijn in de kop van dit vonnis de tot dan voor partijen optredende procureurs als hun advocaten vermeld. Tot 1 september 2008 is voor Eli Lilly mr. C.J.R.A. Schoonderbeek te Amsterdam als advocaat opgetreden.

1. De procedure

1.1. Het verloop van de procedure blijkt uit:

- de dagvaarding van 13 juli 2006;
- de akte houdende overlegging van producties zijdens Eli Lilly van 26 juli 2006 met de producties 1 t/m 10;
- de conclusie van antwoord tevens akte houdende overlegging van producties van 6 september 2006 met de producties 1 t/m 6;
- de conclusie van repliek tevens akte houdende overlegging van producties van 1 november 2006 met de producties 11 t/m 23;
- de conclusie van dupliek tevens akte houdende overlegging van producties van 20 december 2006 met de producties 7 t/m 11;
- de brief van de advocaat van Eli Lilly van 22 juli 2008, ingekomen ter griffie van deze rechtbank op 24 juli 2008, met daaraan gehecht de akte houdende overlegging van producties met de producties 24 t/m 26;
- de fax van de advocaat van Eli Lilly van 4 augustus 2008 met daaraan gehecht de akte houdende wijziging van eis;
- de pleitaantekeningen van de zijde van Eli Lilly;
- de pleitaantekeningen van de zijde van de Staat;
- de aanvullende pleitaantekeningen (repliek) van de zijde van Eli Lilly.

1.2. Ten slotte is vonnis nader bepaald op heden.

2. De feiten

2.1. Eli Lilly is producent van geneesmiddelen, onder meer van een relatief nieuw geneesmiddel met de werkzame stof atomoxetine, door haar op de markt gebracht onder het merk Strattera®. Strattera is geregistreerd voor gebruik bij de behandeling van aandachtsstoornis met hyperactiviteit (Attention Deficit/Hyperactivity Disorder, ADHD) bij kinderen van 6 jaar en ouder en bij adolescenten als onderdeel van een breed behandelprogramma.

2.2. Naast Strattera zijn er andere geneesmiddelen voor de behandeling van ADHD beschikbaar, waaronder Ritalin®. Ritalin is een kortwerkend methylfenidaat van concurrent Novartis Pharma dat al sinds de jaren '60 op de markt is.

2.3. Eli Lilly heeft van het College ter beoordeling van geneesmiddelen op 15 december 2004 een marktregistratie verkregen voor Strattera. Op 17 december 2004

heeft Eli Lilly bij de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (hierna: 'de minister') een aanvraag ingediend om Strattera op grond van de wettelijke criteria met volledige vergoeding (bijlage 1B) op te nemen in het zogenoemde geneesmiddelen vergoedingssysteem (hierna: 'GVS'). Sinds 1 januari 2006 is het GVS opgenomen in het Besluit Zorgverzekering (hierna: 'het Besluit') en de Regeling Zorgverzekering (hierna: 'de Regeling').

2.4. Bij brief van 5 januari 2005 heeft de minister het College voor zorgverzekeringen (hierna: 'CVZ'), hetwelk de minister adviseert over de opname van geneesmiddelen op een van de bijlagen van de Regeling, verzocht een advies uit te brengen over opname van Strattera in het GVS.

2.5. Bij brief van 3 mei 2005 heeft het CVZ de minister geadviseerd Strattera te plaatsen op bijlage 1A van de Regeling. Als bijlage bij deze brief is het rapport van de Commissie Farmaceutische Hulp (hierna: 'CFH') over Strattera van 3 mei 2005 opgenomen (nummer 05/15). Het CFH is binnen het CVZ belast met de taak om aan de hand van beschikbare wetenschappelijke gegevens te beoordelen of een geneesmiddel al dan niet onderling vervangbaar is met een ander geneesmiddel. In het rapport concludeert de CFH onder meer dat atomoxetine onderling vervangbaar is met de diverse presentaties van methylfenidaat. In het hiervoor vermelde rapport is onder meer het volgende vermeld:

“(..)

4.d. Toepasbaarheid

(..)

Conclusie:

Op grond van de contra-indicaties van methylfenidaat in de 1b-tekst heeft atomoxetine een bredere toepasbaarheid dan methylfenidaat. In de praktijk lijken de verschillen voornamelijk minder groot, omdat bij veel contra-indicaties methylfenidaat goed blijkt te kunnen worden toegepast. Bij de overige contra-indicaties is atomoxetine niet specifiek onderzocht. (...)

5. Conclusie:

Onderzoek waarin atomoxetine wordt vergeleken met niet-medicamenteuze therapie of wordt toegevoegd aan een vooraf gestandaardiseerde niet-medicamenteuze behandeling ontbreekt. De werkzaamheid en veiligheid van atomoxetine zijn nog onvoldoende uitgekristalliseerd. Gegevens over de effectiviteit ontbreken. In kortdurend, dubbelblinde onderzoeken is atomoxetine bij kinderen en adolescenten met ADHD (6-18 jaar) significant werkzamer gebleken dan placebo ter vermindering van de ADHD-symptomen. (...)

Van de subgroepen waarvoor de fabrikant voorstelt atomoxetine te reserveren, namelijk kinderen en adolescenten met ADHD, bij wie methylfenidaat niet aanslaat, die geen methylfenidaat kunnen verdragen of bij wie vanwege co-morbiditeit andere medicatie de voorkeur geniet, zijn er onvoldoende onderzoeksgegevens waarin werkzaamheid van atomoxetine wordt aangetoond. Alleen in open onderzoek zijn er beperkte aanwijzingen voor enige werkzaamheid in de subgroep waarin methylfenidaat eerder onvoldoende werkzaam was of niet werd verdragen.

(...)"

2.6. Per 1 augustus 2005 is Strattera op bijlage 1A bij de Regeling (toen nog: farmaceutische hulp 1996) geplaatst in het cluster met de geneesmiddelen die methylfenidaat bevatten, waaronder Ritalin en het van Janssen-Cilag afkomstige Concerta®.

2.7. Op 30 augustus 2005 heeft Eli Lilly de minister verzocht de opname van Strattera op bijlage 1A (in plaats van bijlage 1B) te heroverwegen. Daarbij heeft zij nieuwe onderzoeksgegevens (de LIBY-studie) overgelegd. Bij brief van 2 september 2005 heeft de minister het CVZ ter zake andermaal om advies gevraagd. Met een begeleidende brief van 9 maart 2006 heeft het CVZ de minister het CFH-rapport betreffende de herbeoordeling van Strattera (nummer 06/05) toegezonden. Ten aanzien van de klinisch relevante verschillen in eigenschappen concludeert de CFH uit de nieuwe gegevens die Eli Lilly in het kader van de herbeoordeling heeft ingebracht, voor zover hier relevant, het volgende:

"(...)

4.b. *Conclusies uit de nieuwe gegevens over de werkzaamheid van atomoxetine verschillen de onderzoeken van oordeel. In één onderzoek lijkt atomoxetine statistisch significant minder werkzaam te zijn dan methylfenidaat met verlengde afgifte, maar het is de vraag of het gaat om klinisch relevante verschillen. In een ander onderzoek was de werkzaamheid vergelijkbaar met die van driemaal daags gedoseerd kortwerkend methylfenidaat. Verder lijken er tussen beide middelen geen klinisch relevante verschillen te zijn in tolerantie: atomoxetine geeft meer aanleiding tot moeheid en slaperigheid, maar methylfenidaat meer tot slapeloosheid.*

Vanuit niet-gepubliceerd onderzoek zijn er wel aanwijzingen dat er patiënten zijn die niet reageren op methylfenidaat maar wel op atomoxetine en omgekeerd. Het gaat daarbij echter niet om vooraf te bepalen subgroepen van patiënten met ADHD. Ook gaat het niet om een verschil in werkzaamheid tussen methylfenidaat en atomoxetine als tweedelijnsbehandeling, maar meer om individuele verschillen in gevoeligheid. Tot nu toe zijn individuele verschillen in gevoeligheid niet bestempeld als klinisch relevante verschillen in eigenschappen als het middelen betrof binnen één farmacotherapeutische groep of binnen één cluster.

5. Eindconclusie

Er is onvoldoende bewijs voor een klinisch relevant verschil in eigenschappen tussen atomoxetine en methylfenidaat. Zowel in werkzaamheid als bijwerkingen zijn klinisch relevante verschillen onvoldoende aangetoond. De overige GVS-criteria, namelijk een gelijksoortig indicatiegebied, leeftijdscategorie en toedieningsweg, zijn door de fabrikant niet ter discussie gesteld. (...)"

2.8. In zijn brief van 28 augustus 2006¹ aan Eli Lilly heeft de minister bericht dat hij zich aansluit bij het ad-

vies van het CVZ om atomoxetine te plaatsen op bijlage 1A van de Regeling in de cluster met methylfenidaat.

2.9. Op verzoek van Eli Lilly heeft deze rechtbank bij beschikking van 24 april 2007 overwogen dat een voorlopig deskundigenonderzoek zou worden gelast. Nadat partijen vervolgens overeenstemming hadden bereikt over de te benoemen deskundigen en de aan hen voor te leggen vragen, heeft de rechtbank vervolgens bij beschikking van 15 november 2007 prof. dr. Th. A.H. Doreleijers, prof. dr. P.J.M. Prins, prof. dr. W.J.J. Assendelft, prof. dr. M. Offringa en prof. dr. A.F. Cohen tot deskundigen benoemd. De deskundigen worden hierna aangeduid als: 'de commissie')

2.10. De commissie heeft op 24 juni 2008 gerapporteerd. Dit rapport vermeldt, voor zover hier van belang, het volgende:

"(..)

De opdracht

De commissie is (..) gevraagd de volgende vragen te beantwoorden:

Vraag 1:

Bent u van mening dat op grond van het beschikbare wetenschappelijk bewijs als genoemd in artikel 2.39 Regeling Zorgverzekering en met uitzondering van artikel 2.39 onder e:

a. Verschillen in eigenschappen bestaan tussen Strattera en Ritalin;

b. En zo ja, deze verschillen zich voordoen of kunnen voordoen bij de gehele patiëntenpopulatie, bij welke deze middelen worden toegepast;

c. Deze verschillen in eigenschappen, tezamen genomen, bepalend zijn voor de keuze van het geneesmiddel door de arts; respectievelijk dat deze verschillen voor de voorschrijvende arts op basis van objectieve wetenschappelijke bronnen reden zijn om voor alle of bepaalde subgroepen van patiënten een keuze te maken voor behandeling met Strattera?

Vraag 2

Indien u van mening bent dat sprake is van de onder vraag 1 bedoelde Klinisch Relevante Verschillen in Eigenschappen, bent u dan van mening dat deze verschillen tegelijkertijd ook betekenen dat Strattera een therapeutische meerwaarde heeft boven Ritalin voor alle of bepaalde subgroepen van patiënten?

(...)

De aanpak

Tijdens overleg van de commissie (..) is besloten om de al dan niet aanwezige verschillen in eigenschappen te beoordelen aan de hand van 4 "clusters"

A. Onderlinge vergelijking van de effectiviteit van de beide behandelingen;

B. 'Verskil in individuele gevoeligheid': is voldoende overtuigend vastgesteld dat non-respons op de ene therapie betekent dat er een redelijke kans bestaat op respons bij de andere therapie?

C. Bijwerkingen van de middelen, met name het optreden van slaapproblemen.

D. Het bestaan van co-morbiditeit bij ADHD, bijvoorbeeld een ticstoornis of het syndroom van Gilles de la Tourette.

¹ Kennelijk per abuis vermeldt bedoelde brief de datum 28 augustus 2005.

Resultaten

Ad A: Onderlinge vergelijking effectiviteit

(..)

5. De commissie concludeert dat er op basis van de thans voorliggende gegevens geen overtuigend bewijs is dat er op populatieniveau een verschil in effectiviteit bestaat tussen atomoxetine en methylfenidaat.

Ad B: 'Verschil in individuele gevoeligheid'

(..)

5. De commissie concludeert dat moet worden vastgesteld dat (nog) onvoldoende bewijs aanwezig is dat het gepostuleerde "verschil in individuele gevoeligheid" bestaat, hoewel hier wel aanwijzingen voor zijn.

Ad C: Bijwerkingen

(..)

5. De commissie concludeert dat de wetenschappelijke gegevens over het verschil in bijwerkingen tussen methylfenidaat en atomoxetine, met name het effect op de slaap, niet zonder meer kunnen worden verworpen, maar ook niet conclusief zijn. De gegevens uit bijwerkingenregistratie zijn consistent met de slaapstudie van Sangal. Een en ander wordt verder ondersteund door het werkingsmechanisme van de middelen dat een dergelijk verschil op neurofarmacologische gronden voorspelt. Dat de 2 middelen zich verschillend lijken te gedragen voor wat betreft het optreden van slaapstoornissen wordt verder ondersteund door de bevindingen in de studie van Wang, waarin juist slaperigheid optrad in de atomoxetine-arm.

Ad D: co-morbide stoornissen

1. Van ADHD is bekend dat diverse aandoeningen als co-morbiditeit voorkomen zoals gedragsstoornis, oppositioneel-opstandige gedragsstoornis, depressie, angststoornis en ticstoornis/Tourette.

2. Methylfenidaat is volgens het Farmacotherapeutisch Kompas 2008 en/of de IB-tekst van Ritalin gecontraïndiceerd bij:

- (..)

- Psychotische symptomen

- Angst- en spanningstoestanden

- Depressies

- Syndroom van Gilles de la Tourette (ook indien deze ziekte in de familie voorkomt).

De commissie acht hierbij voornamelijk de laatste 4 genoemde contra-indicaties van belang: deze co-morbiditeit komt in de ADHD-populatie namelijk voldoende vaak voor om van klinische betekenis te zijn. Behalve de hierboven genoemde contra-indicaties bestaan er naar het oordeel van de commissie ook relatieve contra-indicaties voor gebruik van methylfenidaat bij gelijktijdig voorkomen van een gedragsstoornis of (risico op) middelenmisbruik.

(..)

6. De commissie concludeert dat het lijkt dat de doelgroep van atomoxetine afwijkt van die van methylfenidaat, gezien de in de IB-tekst opgenomen (voor deze populatie relevante) contra-indicaties. Atomoxetine blijkt daarentegen veilig en effectief te kunnen worden toegepast in populaties waarvoor methylfenidaat gecontraïndiceerd is. (..)

Eindconclusies

De commissie concludeert dat er geen overtuigend bewijs is voor het bestaan van een verschil in effectiviteit tussen methylfenidaat en atomoxetine voor wat betreft de verbetering van de bij ADHD behorende symptomen. Als het verschil al bestaat, lijkt methylfenidaat effectiever dan atomoxetine. Er zijn aanwijzingen voor het bestaan van subgroepen van patiënten die wel op atomoxetine reageren en niet op methylfenidaat en vice versa. De wetenschappelijke onderbouwing hiervoor is vooralsnog echter zwak.

Er zijn aanwijzingen voor het bestaan van een verschil in het bijwerkingenprofiel van de twee middelen. Met name de mate waarin de middelen slaapstoornissen veroorzaken wordt hierbij relevant geacht. Hoewel de wetenschappelijke ondersteuning voor het bestaan van dit verschil tot op heden zwak is, komt het wel overeen met wat men zou verwachten op grond van de werkingsmechanismen van beide middelen: methylfenidaat is een psychostimulantium, atomoxetine is dat niet. Gezien dit laatste is de commissie van mening dat er aanwijzingen zijn voor een verschil in het bijwerkingenprofiel van de twee middelen. Er zijn diverse psychiatrische stoornissen die zich manifesteren in een substantieel gedeelte van de ADHD patiëntenpopulatie, zoals depressie en ticstoornis. Daar waar van atomoxetine is aangetoond dat het effectief en veilig toegepast kan worden bij het gelijktijdig voorkomen van verschillende comorbide stoornissen, blijkt volgens het Farmacotherapeutisch Kompas methylfenidaat bij meerdere co-morbide stoornissen juist (relatief) gecontraïndiceerd. Gezien de verschillen in het bijwerkingenprofiel, alsmede het gegeven dat methylfenidaat gecontraïndiceerd is bij het voorkomen van diverse co-morbide stoornissen, waar van atomoxetine is aangetoond dat het effectief en veilig kan worden toegepast bij deze zelfde co-morbide stoornissen, komt de commissie tot de conclusie dat er klinisch relevante verschillen in eigenschappen tussen atomoxetine en methylfenidaat bestaan. Zowel voor de genoemde bijwerkingen als voor de comorbide stoornissen geldt, dat deze verschillen zich kunnen voordoen in de gehele patiëntenpopulatie: alle patiënten kunnen last krijgen van slaapstoornissen, of kunnen een comorbide stoornis (zoals bijvoorbeeld een depressie of angststoornis) ontwikkelen. Het voorkomen van slaapstoornissen of een co-morbide stoornis waarvan methylfenidaat gecontraïndiceerd is bij een patiënt, zal gezien de gegevens in de beschikbare wetenschappelijke bronnen waarschijnlijk medebepalend zijn voor de keuze van de arts die deze patiënt behandelt. (..)"

3. Het geschil

3.1. Eli Lilly vordert – na wijziging van eis waartegen de Staat zich niet heeft verzet – bij vonnis uitvoerbaar bij voorraad:

1. voor recht te verklaren dat Strattera (atomoxetine) niet onderling vervangbaar is met de middelen in het cluster nummer 0N06BAAO, omdat sprake is van klinisch relevante verschillen in eigenschappen tussen Strattera (atomoxetine) en Ritalin (methylfenidaat);

2. voor recht te verklaren dat Strattera (atomoxetine) een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van Ritalin (methylfenidaat);

3. de Staat te gelasten om binnen 1 maand na het in deze te wijzen vonnis Strattera (atomoxetine) op te nemen op Bijlage 1B van de Regeling;

4. de Staat te gelasten om binnen 1 maand na het in deze te wijzen vonnis de volgende tekst met betrekking tot Strattera (atomoxetine) op te nemen op bijlage 2 van de Regeling:

“Uitsluitend voor een verzekerde van 6 jaar of ouder die lijdt aan ADHD en die:

a. methylfenidaat vanwege bijwerkingen niet verdraagt; of

b. een (relatieve) contra-indicatie kent voor methylfenidaat; of

c. bij wie een risico bestaat voor het ontwikkelen van middelenmisbruik en waarbij uit veiligheidsoverwegingen de voorkeur uitgaat naar een niet-stimulerend middel.”;

5. de Staat te veroordelen in de kosten van deze procedure.

3.2 Eli Lilly stelt dat de staat onzorgvuldig en onrechtmatig heeft gehandeld door Strattera op bijlage 1A van de Regeling te plaatsen. Volgens Eli Lilly is Strattera op grond van de wettelijke criteria en consistent toegepaste beleidscriteria niet onderling vervangbaar met methylfenidaat, omdat sprake is van klinisch relevante verschillen in eigenschappen, die bepalend zijn voor de keuze van de arts nu een substantieel deel van de patiëntenpopulatie op het middel is aangewezen. Dit bepaalt tevens de therapeutische meerwaarde van Strattera. Ter onderbouwing van haar stelling verwijst Eli Lilly naar het hiervoor onder 2.10 vermelde deskundigenrapport. Het advies van het CVZ is daarom ondeugdelijk en zodoende is de beslissing van de minister, dat op voornoemd advies is gebaseerd, in strijd met de wettelijke criteria en de beginselen van behoorlijk bestuur. Subsidiair stelt Eli Lilly zich op het standpunt dat de minister ten onrechte de in artikel 2.48 van de Regeling opgenomen hardheidsclausule niet heeft toegepast.

3.3. De Staat voert gemotiveerd verweer. Op de stellingen van partijen wordt hierna, voor zover van belang, nader ingegaan.

4. De beoordeling

Toetsingskader

4.1. Het gaat in dit geding om de vraag of de Staat onrechtmatig heeft gehandeld door het geneesmiddel Strattera (atomoxetine) als onderling vervangbaar met de geneesmiddelen die methylfenidaat bevatten te beschouwen. Krachtens de hoofdregel van artikel 2.40 lid 1 van de Regeling worden geneesmiddelen als onderling vervangbaar aangemerkt indien zij:

a. bij een gelijksoortig indicatiegebied kunnen worden toegepast,

b. via een gelijke toedieningsweg worden toegediend, en

c. in het algemeen voor dezelfde leeftijdscategorie zijn bestemd.

Het derde lid van artikel 2.40 maakt hierop een belangrijke uitzondering door te bepalen dat geneesmiddelen niet als onderling vervangbaar worden aangemerkt, indien:

a. tussen die geneesmiddelen verschillen in eigenschappen bestaan,

b. deze verschillen in eigenschappen zich voordoen of kunnen voordoen bij de gehele patiëntenpopulatie, bij welke de geneesmiddelen kunnen worden toegepast, en

c. uit de gegevens en bescheiden, bedoeld in artikel 2.39, blijkt dat deze verschillen in eigenschappen, tezamen genomen, bepalend zijn voor de keuze van het geneesmiddelen door de arts.

Alleen de verschillen in eigenschappen van methylfenidaat en atomoxetine die ingevolge de in artikel 2.39 van de Regeling vermelde objectieve bronnen met voldoende zekerheid vaststaan, worden in de beoordeling van de onderlinge vervangbaarheid van de geneesmiddelen betrokken.

4.2. Bij de beoordeling wordt voorop gesteld dat in deze civiele procedure het besluit van de minister uitsluitend marginaal kan worden getoetst. De Regeling, daaronder begrepen de wijziging daarvan door het aanwijzen van een geregistreerd geneesmiddel op in de Regeling opgenomen bijlagen, moet worden aangemerkt als een algemeen verbindend voorschrift. Bij het vaststellen daarvan heeft de minister een grote mate van beleidsvrijheid. De vraag die in dit geding dan ook ter beantwoording voorligt, is of de beslissing van de minister om Strattera op de bijlage 1A van de Regeling te plaatsen onmiskenbaar in strijd is met (hogere) wettelijke voorschriften of algemene (ongeschreven) rechtsbeginselen, waaronder de algemene beginselen van behoorlijk bestuur. Het besluit van de minister wordt voorts ex tunc getoetst, te weten naar de maatstaven en literatuur geldend op 28 augustus 2006, zijnde het moment waarop de minister het besluit over de plaatsing van Strattera op de bijlage 1A van de Regeling heeft genomen (zie hiervoor r.o. 2.8.).

4.3. Eli Lilly stelt zich op het standpunt dat Strattera (atomoxetine) en Ritalin (methylfenidaat) onderling niet vervangbare geneesmiddelen zijn. Zij beroept zich in dat verband vooral op het hiervoor onder 2.10. weergegeven deskundigenbericht. In dit deskundigenbericht heeft de commissie de (al dan niet aanwezige) verschillen in eigenschappen tussen atomoxetine en methylfenidaat beoordeeld aan de hand van de volgende 4 ‘clusters’:

A. onderlinge vergelijking van de effectiviteit van de beide behandelingen;

B. ‘verschil in individuele gevoeligheid’: is voldoende overtuigend vastgesteld dat non-respons op de ene therapie betekent dat er een redelijke kans bestaat op respons bij de andere therapie?

C. bijwerkingen van de middelen, met name het optreden van slaapproblemen.

D. het bestaan van co-morbiditeit bij ADHD, bijvoorbeeld een ticstoornis of het syndroom van Gilles de la Tourette.

4.4. De rechtbank zal de stellingen en weren van partijen over de al dan niet onderlinge vervangbaarheid van

de beide geneesmiddelen eveneens aan de hand van deze clusters beoordelen. Daarbij zullen de geneesmiddelen worden aangeduid door middel van hun werkzame stoffen, te weten atomoxetine (Strattera) en methylfenidaat (Ritalin en andere merken). Ad A) effectiviteit en ad B) individuele gevoeligheid

4.5. Het CFH advies, waarop de beslissing van de minister is gebaseerd, vermeldt ten aanzien van de effectiviteit en individuele gevoeligheid dat er geen overtuigend bewijs is dat daarin op populatieniveau tussen atomoxetine en methylfenidaat verschil bestaat. Blijkens haar rapport deelt de commissie op die punten het oordeel van het CFH. Gelet hierop, alsmede op het feit dat Eli Lilly haar andersluidende stelling na het voorlopig deskundigenbericht niet anderszins heeft onderbouwd, is de rechtbank van oordeel dat de minister ten aanzien van deze twee punten in redelijkheid tot het oordeel heeft kunnen komen dat de geneesmiddelen wat dat betreft als onderling vervangbaar kunnen worden aangemerkt.

Ad C) bijwerkingen

4.6. De commissie concludeert dat de wetenschappelijke gegevens over het verschil in bijwerkingen tussen methylfenidaat en atomoxetine niet zonder meer kunnen worden verworpen, maar ook niet conclusief zijn. In haar eindconclusie stelt de commissie dat er aanwijzingen zijn voor het bestaan van een verschil in het bijwerkingenprofiel van de twee middelen, hoewel zij tegelijkertijd toegeeft dat de wetenschappelijke ondersteuning voor het bestaan van dat verschil zwak is. Met deze overwegingen verhoudt zich niet het eindoordeel van de commissie dat er ten aanzien van dit cluster een verschil in eigenschappen bestaat. Het rapport van de commissie is op dit punt dan ook innerlijk tegenstrijdig. Daarbij komt dat op grond van artikel 2.39 van de Regeling verschillen in klinische eigenschappen met voldoende zekerheid dienen vast te staan. Nu de commissie zelf tot de conclusie komt dat de wetenschappelijke ondersteuning voor het bestaan van verschil in bijwerkingen tussen de geneesmiddelen zwak is, kan de rechtbank de commissie dan ook niet volgen in haar eindoordeel dat er op het gebied van bijwerkingen tussen de geneesmiddelen een verschil in eigenschappen bestaat.

4.7. Indien al vast zou staan dat er ten aanzien van de bijwerkingen een verschil in eigenschappen tussen de geneesmiddelen bestaat, dan heeft Eli Lilly bovendien niets gesteld over de ernst van de belasting van die bijwerkingen. Volgens de in het deskundigenrapport vermelde onderzoeken zou atomoxetine tot slaperigheid en 's nachts vaker wakker worden en methylfenidaat vooral tot inslaapproblemen leiden. Uit de toelichting bij artikel 2.40 lid 3 sub b van de Regeling volgt dat de verschillen in eigenschappen van de geneesmiddelen, tezamen genomen, van dusdanig gewicht moeten zijn dat zij bepalend kunnen worden geacht voor de keuze van het geneesmiddel door de arts. De Staat heeft op dit punt onbetwist aangevoerd dat de bijwerkingen van de geneesmiddelen niet als ernstig belastend zijn aan te merken omdat in de praktijk de therapie daardoor niet wordt gestaakt. Ook op

dat punt heeft Eli Lilly onvoldoende concrete feiten gesteld waaruit kan volgen dat er op dit punt sprake is van een klinisch relevant verschil in eigenschappen tussen de geneesmiddelen.

Ad D) co-morbiditeit

4.8. De rechtbank stelt voorop dat de commissie het oordeel van de CFH onderschrijft dat de vraag of methylfenidaat contrageïndiceerd is zich uitsluitend voordoet in de gevallen van de psychotische symptomen: angst- en spanningstoestanden, depressies, het syndroom van Gilles de la Tourette en tics. De commissie overweegt vervolgens dat 'het lijkt' dat de doelgroep van atomoxetine afwijkt van die van methylfenidaat, gezien de in deel 1B van het registratiedossier (de zogenaamde IB1- tekst) van methylfenidaat opgenomen (voor deze populatie relevante) contra-indicaties en het feit dat atomoxetine veilig en effectief blijkt te kunnen worden toegepast in populaties waarvoor methylfenidaat contrageïndiceerd is. Ten aanzien van de wetenschappelijke onderbouwing van deze conclusie blijkt dat de commissie haar oordeel onder meer heeft gebaseerd op een aantal onderzoeken uit 2008 en 2007.² Deze onderzoeksgegevens dateren van ná 28 augustus 2006, zijnde de datum waarop de minister het herbeoordelingsbesluit heeft genomen en zijn, gelet op hetgeen hiervoor in r.o. 4.2. is overwogen, niet beslissend voor de beantwoording van de vraag of de minister in redelijkheid tot zijn besluit heeft kunnen komen. De rechtbank kan reeds daarom de commissie niet in haar oordeel volgen.

4.9. Daarnaast blijkt uit het deskundigenrapport dat de commissie het Farmacotherapeutisch rapport over atomoxetine niet in haar oordeelsvorming heeft betrokken. In dit rapport wordt geconcludeerd dat de verschillen in toepasbaarheid in de praktijk minder groot zijn dan ze op grond van de contra-indicaties van methylfenidaat in de de IB1-tekst lijken omdat bij veel contra-indicaties methylfenidaat goed blijkt te kunnen worden toegepast. Evenmin heeft de commissie bij haar oordeel acht geslagen op de Multidisciplinaire richtlijn van de beroepsgroep voor ADHD, waarin methylfenidaat ook bij voornoemde contra-indicaties eerste keus van behandeling is. Strattera (atomoxetine) was ten tijde van het opstellen van deze richtlijn in 2005 reeds een geregistreerd geneesmiddel zodat de behandeling met atomoxetine bij de vaststelling van de Multidisciplinaire richtlijn is meegenomen. Het Farmacotherapeutisch rapport en de Multidisciplinaire richtlijn behoren, naar de Staat onbetwist heeft aangevoerd, tot de in artikel 2.39 van de Richtlijn bedoelde objectieve bronnen, zodat die – zonder nadere toelichting die ontbreekt – bij de oordeelsvorming niet zonder meer buiten beschouwing kunnen worden gelaten. De rechtbank acht het toetsingskader van de commissie in dit licht dan ook te

² waaronder: Atomoxetine treatment of ADHD in children with comorbid tourette syndrome van T.J. Spencer c.s. en Efficacy and safety of atomoxetine in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and major depression van M.E. Bangs c.s. en Effect of comorbid symptoms of oppositional defiant disorder on responses to atomoxetine in children with ADHD, van J. Biederman c.s. en zo meer – vide de noten in het rapport)

beperkt, zodat zij de commissie ook om die reden niet in haar oordeel kan volgen.

4.10. Voor de vraag of op het gebied van comorbiditeit, i.e. het hebben van twee of meer stoornissen of aandoeningen bij een patiënt, verschil in eigenschappen bestaat tussen atomoxetine en methylfenidaat is eveneens relevant of dit verschil zich voordoet bij een relevant deel van de patiëntenpopulatie. In het CFH rapport (zie r.o. 2.5. en 2.7.), waarop de beslissing van de minister is gebaseerd, wordt geconcludeerd dat op grond van de contra-indicaties van methylfenidaat in de IBI-tekst atomoxetine een bredere toepasbaarheid heeft dan methylfenidaat, maar dat nog niet duidelijk is in hoeverre deze verschillen in werkzaamheid en bijwerkingen significant zijn en ook klinisch relevant zijn.

4.11. Eli Lilly stelt hiertegenover dat het door haar gestelde verschil in eigenschappen tussen methylfenidaat en atomoxetine met betrekking tot de comorbiditeit zich kan voordoen bij de gehele patiëntenpopulatie. Over de omvang van de groep in de relevante patiëntenpopulatie waarbij sprake is van contra-indicatie en bij wie behandeling met methylfenidaat geen effect sorteert, heeft Eli Lilly niets concreets gesteld. De Staat heeft onbetwist aangevoerd dat uit het Farmacotherapeutisch rapport en de Multidisciplinaire richtlijn 2005 volgt dat ook in geval van contra-indicaties behandeling met methylfenidaat effect kan sorteren én dat ook in dat geval behandeling met methylfenidaat de eerste keus is.

Tegen deze achtergrond had het op de weg van Eli Lilly gelegen voldoende concrete feiten te stellen over de omvang van de groep binnen de relevante patiëntenpopulatie waarbij sprake is van contra-indicaties en bij wie behandeling met methylfenidaat geen effect sorteert om te kunnen vast stellen dat het verschil in eigenschappen op het gebied van comorbiditeit zich voordoet bij een relevant deel van de patiëntenpopulatie. Met de verwijzing naar het deskundigenrapport heeft Eli Lilly haar stelling in elk geval onvoldoende onderbouwd, nu de commissie over de omvang van de subgroep evenmin een concrete indicatie heeft gegeven. Zij concludeert immers uitsluitend dat de verschillen in eigenschappen zich kunnen voordoen in de gehele patiëntenpopulatie omdat alle patiënten een co-morbide stoornis kunnen ontwikkelen, terwijl nu juist uit het Farmacotherapeutisch rapport en de Multidisciplinaire richtlijn 2005 volgt dat behandeling met methylfenidaat ook bij co-morbidestoornissen effectief kan zijn. Nu over de omvang van de relevante groep geen gegevens bekend zijn, is in dit geding niet komen vast te staan dat het hierbij om een substantieel deel van de betreffende patiëntenpopulatie gaat, wat artikel 2.40 lid 3 van de Regeling vereist. Bij gebrek aan die gegevens gaat de rechtbank eveneens voorbij aan de door Eli Lilly verstrekte voorbeelden van gelijke gevallen waarnaar Eli Lilly in haar processtukken verwijst. In al die gevallen was in het CFH advies immers vastgesteld dat er een relevante subgroep bestond, waarover in het onderhavige geval nu juist geen gegevens voor handen zijn.

4.12. Zo al een klinisch relevant verschil in eigenschappen tussen methylfenidaat en atomoxetine zou

bestaan ten aanzien van de co-morbiditeit dient dit verschil voorts bepalend te zijn voor de keuze van de arts om atomoxetine voor te schrijven bij de behandeling van de patiënt met een co-morbide stoornis waarvoor methylfenidaat contrageïndiceerd is. Op dit punt concludeert de commissie dat het voorkomen van een co-morbide stoornis waarvoor methylfenidaat contrageïndiceerd is bij een patiënt “waarschijnlijk medebepalend” is voor de keuze van de arts die deze patiënt behandelt. Artikel 2.40 lid 3 Regeling bepaalt echter dat de verschillen in eigenschappen van de geneesmiddelen bepalend zijn voor de keuze van de arts voor één van de geneesmiddelen bij de behandeling van de patiënt. In het licht van deze bepaling is de conclusie van de commissie dat het verschil in eigenschappen waarschijnlijk van invloed is op de keuze van het voor te schrijven geneesmiddel onvoldoende.

4.13. Het vorenstaande leidt er toe dat de rechtbank het (eind)oordeel van de commissie en de conclusies waarop dat oordeel steunt op de hiervoor vermelde punten niet overneemt. Het is dan ook niet komen vast te staan dat het advies van de CFH, en in het verlengde daarvan het besluit van de minister dat daarop is gebaseerd, ondeugdelijk is. Eli Lilly heeft ook verder geen andere feiten gesteld waaruit volgt dat de beslissing van de minister om Strattera (atomoxetine) en Ritalin (methylfenidaat) als onderling vervangbare geneesmiddelen te beschouwen onzorgvuldig is dan wel in strijd komt met de beginselen van behoorlijk bestuur. De vordering sub 1 van het petitum is op de primaire grondslag daarom niet toewijsbaar.

4.14. Subsidiair stelt Eli Lilly zich op het standpunt dat zij gelet op het gevoerde beleid, erop mocht vertrouwen dat de minister de hardheidsclausule zou toepassen en zou bewerkstelligen dat Strattera ook daadwerkelijk verkrijgbaar is voor de patiënten die er baat bij hebben. De enkele omstandigheid dat de minister in andere gevallen is afgeweken van het advies van het CVZ is onvoldoende om te kunnen concluderen dat sprake is van een bij Eli Lilly opgewekt vertrouwen, te meer nu artikel 2.48 van de Regeling de minister een grote mate van beleidsvrijheid geeft. Van opgewekt vertrouwen kan in die situatie uitsluitend sprake zijn indien de minister jegens Eli Lilly specifieke toezeggingen heeft gedaan. Eli Lilly heeft daarover echter niets gesteld, zodat haar vordering sub 1 van het petitum ook op de subsidiaire grondslag niet kan worden toegewezen.

4.15. Hierop stuiten voorts de vorderingen sub 2, 3 en 4 van het petitum af. Ten aanzien van de vordering sub 2 van het petitum wordt ten overvloede nog overwogen dat deze, zelfs als de vordering sub 1 van het petitum wel toewijsbaar zou zijn geweest, ook in dat geval niet kan worden toegewezen omdat de minister de therapeutische meerwaarde en doelmatigheid van Atomoxetine boven andere geneesmiddelen nog niet heeft beoordeeld, zodat de rechtbank daar niet in kan treden.

4.16. Uit het vorenstaande volgt dat de vorderingen van Eli Lilly worden afgewezen. Eli Lilly zal als de in het ongelijk gestelde partij in de proceskosten worden veroordeeld, waaronder begrepen de kosten van het voorlopig deskundigenbericht (begroot op € 40.300,-

incl. BTW), welke kosten Eli Lilly (bij wijze van voorschot) reeds heeft voldaan.

5. De beslissing

De rechtbank:

- wijst de vorderingen af;
- veroordeelt Eli Lilly Nederland in de proceskosten, aan de zijde van de staat tot op heden begroot op € 248,00 aan verschotten en € 1.808,00 aan salaris van de advocaat;
- verklaart dit vonnis wat betreft de kostenveroordeling uitvoerbaar bij voorraad.

Dit vonnis is gewezen door mrs. D. Aarts, H.M. Boone en J.Th. Walderveen en in het openbaar uitgesproken op 26 november 2008.