



Zorginstituut Nederland

201902344

> 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 I  
Willem Dudokhof 1  
1112 ZA Diemen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
www.zorginstituutnederland.nl  
info@zinl.nl  
T +31 (0)20 797 85 55  
**Contactnummer**

2020041956

Datum 30 september 2020  
Betreft Advies als bedoeld in artikel 114 Zorgverzekeringswet

**Zaaknummer**  
2020004614  
**Onze referentie**  
2020041956

**Uw referentie**  
201902344

**Uw brieven van**  
27 januari en  
15 september 2020

Geachte heer

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

In zijn voorlopig advies van 1 mei 2020 heeft het Zorginstituut geadviseerd nader onderzoek te verrichten of blijkt dat bij verzoekster inderdaad sprake is van een meibomklier dysfunctie en zij daarmee redelijkerwijs is aangewezen op Vita-POS® oogzalf, en dat het vervolgens aan verweerder is om te beoordelen of de verstrekking ook doelmatig is.

Uit het verslag van de hoorzitting en aanvullende stukken blijkt dat de oogarts bevestigt dat bij verzoekster sprake is van een meibomklier dysfunctie. Dit leidt tot droge ogen en gezichtsverlies. Volgens de behandelend arts is deze oogzalf ook de enige adequate behandeling in geval van verzoekster. Verweerder heeft vervolgens aangegeven dat de Vita-Pos® oogzalf zal worden vergoed. Het Zorginstituut merkt op dat het geschil zicht toespitst op het al dan niet kunnen afgeven van een machtiging voor bepaalde duur. Het Zorginstituut is niet bevoegd daarover te adviseren.

Hoogachtend,



Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de Geschillencommissie van  
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**

2020016692

Datum 1 mei 2020  
Betreft Advies als bedoeld in artikel 114 Zorgverzekeringswet

**Zaaknummer**  
2020004614

**Onze referentie**  
2020016692

**Uw referentie**  
201902344

**Uw brief van**  
27 januari 2020

**Bijlage**  
1

Geachte voorzitter, commissie,

U hebt op 27 januari 2020 aan Zorginstituut Nederland (hierna: 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 de kosten van VitA-POS® oogzalf.

Bij uw adviesaanvraag hebt u ons ook een kopie van het dossier gestuurd, maar een verslag van de hoorzitting ontbreekt nog. Het Zorginstituut brengt daarom een voorlopig advies uit, dat nog aangepast kan worden als uit het verslag van de hoorzitting nieuwe feiten of omstandigheden naar voren komen.

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

## **Geschil**

### *Situatie verzoekster*

De huisarts van verzoekster heeft verklaard dat verzoekster ernstige sicca klachten (droge ogen) heeft. Volgens de advocaat van verzoekster zou sprake zijn van een dysfunctie van de Meibomklieren waardoor de talgkliertjes onvoldoende traanvocht aanmaken. Om die reden gebruikt verzoekster al enkele jaren 's nachts VitA-POS® oogzalf. Verzoekster heeft verweerder verzocht VitA-POS® oogzalf te vergoeden vanuit de basisverzekering.

### *Afwijzingsmotivering verweerder*

Verweerder heeft dit verzoek afgewezen met de mededeling dat VitA-POS® oogzalf niet voor vergoeding in aanmerking komt ten laste van de basisverzekering omdat dit middel niet als geneesmiddel is opgenomen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Verzoekster is van mening dat dit niet in de weg staat aan de vergoeding van VitA-POS® oogzalf als hulpmiddel ten laste van de basisverzekering.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg

**Datum**  
1 mei 2020

**Onze referentie**  
2020016692

Ter onderbouwing stelt verzoekster dat VitA-POS® oogzalf onder de functiegerichte omschrijving valt van artikel 2.6 onderdeel f en artikel 2.13, eerste lid, onder a, van de Regeling zorgverzekering (Rzv), aangezien VitA-POS® oogzalf ervoor zorgt dat stoornissen ten aanzien van de Meibomkliertjes van verzoekster worden gecorrigeerd. Ook is zij van mening dat VitA-POS® oogzalf voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk conform artikel 2.1, tweede lid, van het Besluit zorgverzekering (Bzv).

### **Juridisch kader**

#### *Polisvoorwaarden*

In dit geschil zijn de volgende bepalingen van de tussen partijen overeengekomen zorgverzekering van belang.

In artikel 1.2 van de tussen partijen overeengekomen zorgverzekering wordt de regelgeving weergegeven met betrekking tot de stand van de wetenschap en praktijk en is bepaald dat slechts aanspraak bestaat op zorg waarop verzekerde redelijkerwijs naar inhoud en omvang aangewezen is.

In artikel 4 van de tussen partijen overeengekomen zorgverzekering wordt de aanspraak op hulpmiddelen omschreven met verwijzing naar het Reglement Hulpmiddelen, behorende bij de zorgverzekering. In het Reglement Hulpmiddelen zijn nadere voorwaarden gesteld aan het verkrijgen van hulpmiddelen. Dit komt overeen met hetgeen daarover bij en krachtens de Zvw is bepaald.

#### *Afbakening farmaceutische zorg*

VitA-POS® oogzalf is niet geregistreerd als geneesmiddel en betreft ook geen apotheekbereiding. Dit betekent dat VitA-POS® oogzalf niet vergoed kan worden als geneesmiddel ten laste van de basisverzekering op grond van artikel 2.8 van het Bzv. Uit de informatie in het dossier blijkt dat VitA-POS® oogzalf een CE gemarkeerd hulpmiddel is sinds 2002.

#### *Centrale vraag*

Nu VitA-POS® oogzalf niet als geneesmiddel kan worden vergoed, is de vraag of VitA-POS® oogzalf als hulpmiddel voor vergoeding in aanmerking kan komen ten laste van de basisverzekering en of verzoekster aanspraak heeft op vergoeding.

Voor het antwoord op de vraag of vergoeding van de kosten van VitA-POS® oogzalf mogelijk is als hulpmiddel op grond van de basisverzekering, is van belang dat:

- VitA-POS® oogzalf valt onder de functiegerichte omschrijving van artikel 2.13 van de Rzv,
- voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk als bedoeld in artikel 2.1, tweede lid, van het Bzv,
- dat verzoekster een functiebeperking heeft als bedoeld in 2.13 van de Rzv
- en hierop redelijkerwijs is aangewezen ingevolge artikel 2.1, derde lid, van het Bzv.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg

**Datum**  
1 mei 2020

**Onze referentie**  
2020016692

#### *Functiegerichte omschrijving*

Uitwendige hulpmiddelen gerelateerd aan stoornissen in de visuele functie vallen onder artikel 2.6, onderdeel f, j<sup>o</sup> artikel 2.13 van de Rzv. Uit de omschrijving in artikel 2.6, onderdeel f, volgt dat er een relatie moet bestaan tussen de aangevraagde voorziening en de stoornis in de visuele functie. Deze relatie moet blijken uit de specifieke functionaliteiten waarover een hulpmiddel beschikt. Een gezichtshulpmiddel valt onder de functiegerichte omschrijving van artikel 2.13, eerste lid, onderdeel a, van de Rzv als het hulpmiddel stoornissen in de visuele functie van het oog en van functies van aan het oog verwante structuren corrigeert of een compensatie biedt voor functieverlies van het ooglid respectievelijk de traanklieren (functies van aan het oog verwante structuren).

#### *Stand van de wetenschap en praktijk*

In artikel 2.1, tweede lid, van het Bzv is bepaald dat de inhoud en omvang van de vormen van zorg of diensten mede worden bepaald door de stand van de wetenschap en praktijk en bij het ontbreken van een zodanige maatstaf, door hetgeen in het betrokken vakgebied geldt als verantwoorde en adequate zorg.

Het criterium 'stand van wetenschap en praktijk' heeft tot doel het basispakket te beperken tot die vormen van zorg waarvan op de effectiviteit mag worden vertrouwd.<sup>1</sup>

#### *Indicatie*

##### Algemeen

In artikel 2.1, derde lid, van het Bzv is bepaald dat een verzekerde slechts recht heeft op een vorm van zorg of een dienst voor zover hij daarop naar inhoud en omvang redelijkerwijs is aangewezen.

##### Specifiek

Om in aanmerking te komen voor een visueel hulpmiddel moet sprake zijn van een stoornis in de visuele functie, c.q. een stoornis in de visuele functie van het oog en van functies van aan het oog verwante structuren als bedoeld in artikel 2.13, van de Rzv. Met verwijzing naar eerdere adviezen<sup>2</sup> gaat het hierbij doorgaans om chronische aandoeningen. Droge ogen bij normaal functioneren van het oog en aanverwante structuren, maar bij 'verkeerde' omstandigheden / omgeving, vormen geen functiestoornis als bedoeld in de regelgeving.

##### *Doelmatigheid*

<sup>1</sup> Zie voor beoordeling van de stand van wetenschap en praktijk:  
[www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/rapport/2015/01/15/beeoordeling-stand-van-de-wetenschap-en-praktijk](http://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/rapport/2015/01/15/beeoordeling-stand-van-de-wetenschap-en-praktijk)

<sup>2</sup> [www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/standpunten/2019/06/27/zvw-geschil-vergoeding-kosten-oogdruppels-met-hyaluronzuur-ter-bevochtiging-van-de-ogen](http://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/standpunten/2019/06/27/zvw-geschil-vergoeding-kosten-oogdruppels-met-hyaluronzuur-ter-bevochtiging-van-de-ogen)

Vervolgens is het, gelet op de Memorie van Toelichting bij artikel 14 van de Zvw, uitgangspunt dat de doelmatigheid een onderwerp is dat behoort tot de verantwoordelijkheid van de zorgverzekeraar. Hierbij kunnen de kosten in overweging worden genomen. Een verstrekking wordt onnodig duur geacht wanneer zij duurder is dan een gezien de medische noodzaak en de zorgbehoefte van verzekerde gelijkwaardige verstrekking.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg

**Datum**  
1 mei 2020

**Onze referentie**  
2020016692

### **Medische beoordeling**

Na kennisneming van het geschil heeft het Zorginstituut dit dossier voor een medische beoordeling voorgelegd aan zijn medisch adviseur. Deze heeft de stukken bestudeerd en deelt het volgende mee.

#### *Valt Vita-POS® oogzalf onder de functiegerichte omschrijving?*

VitA-POS® is een oogzalf, bestaande uit 250 I.E./g Retinolpalmitaat (vitamine A), vloeibare en licht vloeibare paraffine, wolvet en witte vaseline.

Volgens de informatie bij de CE-markering is VitA-POS® geclassificeerd als klasse IIb hulpmiddel, toegepast op het oogoppervlak.

Volgens de informatie uit het bij de voorliggende stukken gevoegde *Clinical Evaluation Report\_rev.005\_14-03-2018 Vita POS* van de fabrikant Ursapharm is VitA POS® oogzalf bedoeld om de traanfilm te verbeteren en het oogoppervlak te beschermen. De in VitA-POS® oogzalf aanwezige ingrediënten paraffine, vaseline en wolvet komen ook voor in een in het GVS opgenomen indifferente oogzalf,<sup>3</sup> die onder meer wordt toegepast bij droge ogen. In het bij de voorliggende stukken gevoegde *Clinical Evaluation Report\_rev.005\_14-03-2018 Vita POS* is in hoofdstuk 3 aangegeven 'The underlying disease to be treated with Vita POS is nowadays termed as "dry eye disease (DED)". Hiervoor worden ook de termen 'keratoconjunctivitis sicca' of 'sicca syndroom' gebruikt.

Indifferente oogzalf zoals VitA POS®, toegepast bij droge ogen, kan vallen onder artikel 2.13, eerste lid, onderdeel a, van de Rzv: hulpmiddelen ter correctie van stoornissen in de visuele functie van het oog en van functies van aan het oog verwante structuren. Indifferente oogzalf biedt dan, evenals bijvoorbeeld de kappenbril, compensatie voor functieverlies van het ooglid (in geval van onvermogen te knippen en daardoor te snelle verdamping van het traanvocht) respectievelijk voor een stoornis in de functie van de traanklieren.

#### *Stand van de wetenschap en praktijk*

Een hulpmiddel moet voldoen aan de stand van de wetenschap en praktijk. Het Zorginstituut heeft dit beoordeeld, zie bijlage 1.

Indifferente oogzalf, bestaande uit paraffine, wolvet en witte vaseline, zoals opgenomen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem, voldoet, indien toegepast bij droge ogen, aan de stand van de wetenschap en praktijk.

De conclusie is dat VitA-pos® oogzalf kan worden beschouwd als indifferente oogzalf met toevoeging van 250 IE/g retinol palmitaat. Deze toevoeging heeft geen effect in de behandeling van droge ogen en heeft dan ook geen aangetoonde meerwaarde ten opzichte van indifferente oogzalf zonder retinol palmitaat.

---

<sup>3</sup> [www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/p/paraffine\\_vaseline\\_wolvet](http://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/p/paraffine_vaseline_wolvet)

Hoewel de toevoeging van 250 IE/g retinol palmitaat aan de indifferente oogzalf geen effect heeft, is er geen reden om te concluderen dat VitA-pos® oogzalf geen positief effect zou hebben op droge ogen, nu de (basis)ingrediënten paraffine, wolvet en witte vaseline wel effectief zijn.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg

**Datum**  
1 mei 2020

**Onze referentie**  
2020016692

*Heeft verzoekster een indicatie?*

De huisarts geeft aan dat bij verzoekster sprake is van sicca klachten (droge ogen). Verdere medische informatie ontbreekt. Volgens de gemachtigde van verzoekster zou sprake zijn van dysfunctie van de meibomklieren. Dit wordt niet bevestigd door informatie van bijvoorbeeld een oogarts.

Aan 'droge ogen' kunnen verschillende stoornissen van functies van aan het oog verwante structuren ten grondslag liggen, zoals onvoldoende traanproductie (bijvoorbeeld door de ziekte van Sjögren), slechte kwaliteit van de traanfilm (door stoornissen in de traan producerende klieren, waaronder meibomklier dysfunctie<sup>4</sup>) of verhoogde uitdroging (bijvoorbeeld door beschadiging of verlamming van het ooglid waardoor het oog niet goed gesloten kan worden).

Bij externe factoren, zoals beeldschermwerk (waardoor minder oogknipperen), droge lucht en het dragen van contactlenzen is geen sprake van droge ogen als gevolg van een stoornis in de functie van aan het oog verwante structuren. Droge ogen bij normaal functioneren van oog en aanverwante structuren, maar bij 'verkeerde' omstandigheden/omgeving, vormen geen functiestoornis als bedoeld in de regelgeving.

De bij de voorliggende stukken gevoegde medische informatie is summier. Informatie van de oogarts ontbreekt.

Dat in geval van verzoekster sprake zou zijn van dysfunctie van de meibomklieren, of dat er andere, eventueel ook niet-medische, oorzaken voor de droge ogen zijn, wordt uit de bij het dossier gevoegde medische informatie niet duidelijk. Meibomklier dysfunctie wordt door de huisarts niet vermeld. Dit zou nader onderzocht moeten worden.

**Advies van Zorginstituut Nederland**

Gelet op al het voorgaande adviseert het Zorginstituut u om nader onderzoek te laten verrichten met inachtneming van het vorenstaande. Wanneer blijkt dat bij verzoekster inderdaad sprake is van een meibomklier dysfunctie en zij daarmee redelijkerwijs is aangewezen op VitA-POS® oogzalf, dan is het aan verweerder om te beoordelen of de verstrekking ook doelmatig is.

Hoogachtend,

---

<sup>4</sup> De meibomklieren scheiden een vetachtige substantie af, die de buitenste laag van de traanfilm vormt. Bij het ontbreken (of verminderd zijn) van dit vetlaagje verdampt het waterige (middelste) deel van de traanfilm sneller. Oorzaken van deze dysfunctie kunnen o.a. zijn, chronische blefaritis (ooglidrandontsteking), toenemende leeftijd, en ook contactlens dragen (dit kan vermindering van het aantal functionerende kliertjes tot gevolg hebben).

### Productinformatie VitA-POS®<sup>5</sup>

VitA-POS® is een steriele oogzalf, bestaande uit 250 IE/g retinolpalmitaat (vitamine A palmitaat), vloeibare en licht vloeibaar paraffine, wolvet (lanoline) en witte vaseline.

**Datum**  
1 mei 2020

**Onze referentie**  
2020016692

VitA POS® is bedoeld om de traanfilm te verbeteren en het oogoppervlak te beschermen.

VitA POS® moet eenmaal daags, 's avonds, in een smalle strook van ongeveer een halve centimeter in de conjunctivale zak toegediend worden. In geval van ernstige symptomen van droge ogen mag de oogzalf tot 3 maal daags gebruikt worden.

Volgens de fabrikant is VitA POS® een medisch hulpmiddel als bedoeld in de EU Medical Device Directive 93/42/EEC en de nieuwe Medical Device Regulation MDR 2017/745, nu het hoofdingrediënt van het product, retinol palmitaat, geen farmacologische, immunologische of metabole activiteit heeft in de concentratie van deze oftalmologische toedieningsvorm.

VitA POS® wordt geclassificeerd als een klasse IIb hulpmiddel volgens de classificatie criteria van annex IX, Directive 93/42/EEC.

### Paraffine, wolvet, vaseline

Volgens het bij de voorliggende stukken gevoegde evaluatierapport van de fabrikant Ursapharm, B. *Clinical Evaluation Report\_rev.005\_14-03-2018 VitA POS* (2018) zijn de vloeibare paraffine, licht vloeibare paraffine, wolvet en witte vaseline in VitA POS® standaard ingrediënten van watervrije, conserveermiddelvrije oogzalven die in veel hulpmiddelen of medicinale producten gebruikt worden.<sup>6</sup>

De formule van VitA POS® is volgens dit evaluatierapport in lijn met de standaard formules voor oogzalf zoals beschikbaar in internationale pharmacopoeia. Over de vloeibare paraffine, licht vloeibare paraffine, wolvet en witte vaseline in VitA-POS® wordt expliciet aangegeven dat deze overeenstemmen met de huidige Europese Farmacopoe.

Oogzalf met paraffine, vaseline en wolvet, zonder toevoeging van vitamine A palmitaat, is in Nederland opgenomen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS).<sup>7</sup>

Dit betreft een vette, indifferente oogzalf, die onder meer wordt toegepast bij droge ogen door verminderde traanproductie of door verminderd oogsluiten door ooglidbeschadiging of ooglidverlamming.

<sup>5</sup> Evaluatierapport "B. Clinical Evaluation Report\_rev.005\_14-03-2018 VitA POS" (2018), rapport van fabrikant Ursapharm (bij de voorliggende stukken gevoegd), en "Gebruiksaanwijzing VitA-POS®", geraadpleegd maart 2020 via [http://downloads.ursapharm.eu/trockene-augen/hylo-eye-care/vita-pos/PB-VITA-Pos-BF\\_NL\\_LU-32.1549\\_gesch1.pdf](http://downloads.ursapharm.eu/trockene-augen/hylo-eye-care/vita-pos/PB-VITA-Pos-BF_NL_LU-32.1549_gesch1.pdf)

<sup>6</sup> De auteurs verwijzen hierbij naar Dolder R, Skinner FS (1990) Ophthalmika - Pharmakologie, Biopharmazie und Galenik der Augenarzneimittel.

<sup>7</sup> Merknaam Duratears Z. Zie ook Farmacotherapeutisch Kompas, geraadpleegd maart 2020 via [www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/p/paraffine\\_vaseline\\_wolvet](http://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/p/paraffine_vaseline_wolvet). Merkloze namen zijn o.a. oogzalfbasis en oculentum simplex FNA.

Een indifferente oogzalf geeft langer bescherming tegen klachten van droge ogen dan bevochtigende oogdruppels, maar geeft wazig zicht en wordt daarom bij voorkeur 's nachts toegediend. Bij keratoconjunctivitis sicca wordt altijd een indifferente oogzalf voor de nacht geadviseerd.<sup>8</sup>

Zorginstituut Nederland  
Zorg

**Datum**  
1 mei 2020

**Onze referentie**  
2020016692

Op basis van de ingrediënten paraffine, wolvet en witte vaseline in VitA-POS®, en het gegeven dat deze overeenstemmen met de Europese Farmacopee, is het aannemelijk dat deze oogzalf qua werking en veiligheid vergelijkbaar is met de indifferente paraffine, witte vaseline en wolvet bevattende oogzalf uit het GVS, en dat deze, indien toegepast voor de indicatie 'droge ogen', voor wat betreft de ingrediënten paraffine, wolvet en witte vaseline, voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

### **Vitamine A palmitaat**

Volgens de fabrikant is retinol palmitaat (vitamine A palmitaat) het hoofdbestanddeel van VitA-POS®.<sup>9</sup>

De vraag die beantwoord moet worden is of bij de behandeling van droge ogen de toevoeging van vitamine A palmitaat in VitA-POS® een toegevoegde waarde heeft boven de gebruikelijke behandeling, namelijk vette, indifferente oogzalf zoals opgenomen in het GVS, bestaande uit paraffine, wolvet en witte vaseline maar *zonder* vitamine A palmitaat.

Over vitamine A palmitaat geeft de fabrikant in het evaluatierapport aan: "The retinol palmitate in Vita POS is very low dosed and only physically acts by its epithelium protective property to improve the spreading and adherence of the ointment on the ocular surface. No retinol palmitate reaches circulation in a measurable amount so that any pharmacological effect can be excluded".

### **Onderzoeksvraag**

Wat is de toegevoegde waarde van 250 IE/g retinol palmitaat (vitamine A palmitaat) aan vette, indifferente oogzalf bestaande uit vloeibaar paraffine, wolvet en witte vaseline?

### **PICOT**

PICOT ten behoeve van literatuursearch naar oogzalf met vitamine A (retinol palmitaat):

P: patiënten met droge ogen (door een medische oorzaak zoals meibomdysfunctie)

I: indifferente oogzalf (wolvet, paraffine, witte vaseline) met 250 IE/g vitamine A palmitaat (retinol palmitaat), zonder andere toevoegingen.

C: indifferente vette oogzalf (met wolvet, paraffine, witte vaseline, zonder andere toevoegingen)

---

<sup>8</sup> Zie o.a. het Farmacotherapeutisch Kompas en NHG-standaard Rood oog en oogtrauma (2017, [www.nhg.org/standaarden/samenvatting/rood-oog-en-oogtrauma](http://www.nhg.org/standaarden/samenvatting/rood-oog-en-oogtrauma))

<sup>9</sup> Evaluatierapport van Ursapharm, pag 4: "VITA POS is a medical device within the meaning of EU Medical Device Directive

93/42/EEC and the new Medical Device Regulation MDR 2017/745 since the main substance of the product, retinol palmitate, has no pharmacologic, immunologic or metabolic action in the concentration and ophthalmologic application form used.", en pag 58: "The main ingredient which is responsible for the lubricating effect of the eye ointment is retinol palmitate."



O: vermindering klachten, oogvochtigheid, voorkómen problemen cornea, complicaties / bijwerkingen

Meetinstrumenten voor uitkomstmaten, onder andere:

Symptomen/klachten: DESS (Dry eye symptom score)

Vochtigheid ogen: (T)BUT: (tear) break up time; Schirmer's 1 test; FCT (fluorescein clearance test); OSDI: Ocular Surface Disease Index

T: Ten minste een maand voor effectiviteit en veiligheid. Bij langdurig gebruik: follow-up van 1 jaar in verband met lange termijn effecten.

S: Studie design: Gezien het feit dat droge ogen frequent voorkomen en de te onderzoeken behandeling uitwendig (weliswaar op oogoppervlak) wordt toegepast en eenvoudig toepasbaar is, zijn gerandomiseerde vergelijkende studies (RCT's) nodig. Daarbij zijn kwalitatief goede systematische reviews/meta-analyses van RCT's primair aan de orde. De studies dienen te zijn gepubliceerd in peer-reviewed tijdschriften.<sup>10</sup>

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg

**Datum**  
1 mei 2020

**Onze referentie**  
2020016692

### **Literatuursearch, resultaten**

Op 11 februari 2020 is een literatuur search gedaan (30 maart 2020 herhaald) in Medline via PubMed, met zoektermen "VitA-POS" OR "vitamin A" OR "retinol" AND ("dry eye" OR meibom OR "meibomian gland dysfunction") AND (ointment OR tears OR "artificial tears")

Hieruit kwamen 25 artikelen, waarvan drie studies gingen over vitamine A in oogmiddelen bij droge ogen (Toshida 2017), Tseng (1985), Kobayashi (1997). De andere publicaties bleken niet van toepassing te zijn: deze betroffen andere aandoeningen/indicaties, andere middelen zoals combinatiepreparaten en autoloog serum, orale suppletie van vitamine A of retinol palmitaat in dierproeven.

In de gerandomiseerde vergelijkende studie van Toshida et al (2017)<sup>11</sup> werden zes maal per dag oogdruppels met 500 IU/ml vitamine A palmitaat toegediend gedurende 4 weken. Deze studie blijkt niet bruikbaar te zijn om een uitspraak te doen over VitA-POS®, aangezien zowel de concentratie vitamine A palmitaat, de samenstelling van het middel (vitamine A palmitaat, tocoferol acetaat en hypermellose oogdruppels) als toedieningsfrequentie (zes keer per dag) duidelijk verschillen van de in geschil zijnde VitA-POS®.

In de studie van Tseng et al (1989)<sup>12</sup> werd oogzalf met retinolzuur (all-trans-retinoic acid, een metabooliet van vitamine A) onderzocht bij 22 patiënten, van wie zes keratoconjunctivitis sicca hadden (de overige achttien patiënten hadden andere oogdoeningen). Naast het feit dat sprake was van een ander bestanddeel dan vitamine A palmitaat, bleek dit een niet-vergelijkende studie te zijn. Op basis van deze studie is geen uitspraak te doen over de werkzaamheid van vitamine A palmitaat in VitA-POS®.

<sup>10</sup> Zie ook beoordelingskader 'Rapport Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk', ZIN, 2015.

<sup>11</sup> Toshida H, Funaki T, Ono K, et al. Efficacy and safety of retinol palmitate ophthalmic solution in the treatment of dry eye: a Japanese Phase II clinical trial. Drug Des Devel Ther. 2017 Jun 23;11:1871-1879.

<sup>12</sup> Tseng SC, Maumenee AE, Stark WJ, Maumenee IH, Jensen AD, Green WR, Kenyon KR. Topical retinoid treatment for various dry-eye disorders. Ophthalmology. 1985 Jun;92(6):717-27. Erratum in: Ophthalmology 1989 May;96(5):730.

De studie van Kobayashi et al (1997)<sup>13</sup> betrof een cytologische evaluatie van de werkzaamheid van retinol palmitaat in waterige oplossing bij droge ogen. Ook dit betrof een niet-vergelijkende studie, waarbij de interventie een andere was dan VitA-POS® (retinol palmitaat in een waterige oplossing in plaats van in vette oogzalf) en de uitkomsten veranderingen op celniveau betroffen, geen klinische uitkomstmaten. Ook op basis van deze studie is geen uitspraak mogelijk over de werkzaamheid van VitA-POS®.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg

**Datum**  
1 mei 2020

**Onze referentie**  
2020016692

### **Studies aangedragen door fabrikant**

In het door de fabrikant opgestelde evaluatierapport worden, naast de genoemde studie van Toshiida (2017), enkele andere studies genoemd.

Een studie van Ursapharm (2014)<sup>14</sup> was een prospectieve, open-label klinische studie waarbij VitA-POS® werd vergeleken met Lacri-lube (oogzalf met minerale olie en witte vaseline) bij 34 patiënten met droge ogen (17 patiënten in de interventiegroep en 17 patiënten in de controlegroep) en waarbij oogonderzoek zou worden gedaan en een vragenlijst zou worden afgenomen bij t = 1, 2 en 3 maanden.

Van deze 34 patiënten voltooiden slechts 14 patiënten uit de VitA-POS® groep en 3 patiënten uit de controlegroep de studie. Redenen voor deze aanzienlijke loss-to-follow-up werden niet vermeld. Daarnaast bleek de studie niet gepubliceerd te zijn.

Deze studie is dan ook niet bruikbaar in de beoordeling of vitamine A palmitaat een toegevoegde waarde zou hebben.

De studie van Chelala en Dirani (2013)<sup>15</sup> betreft een prospectief vergelijkende (tussen linker en rechter oog) studie onder 32 patiënten die een ooglasersbehandeling (PRK) ondergingen. Doel was het beoordelen van het effect van VitA-POS® op onder meer de corneale re-epithelialisatie na PRK en postoperatieve pijn. Hiertoe werd bij patiënten gedurende twee weken viermaal daags 250 IE/g retinol palmitaat toegediend. Uit de resultaten bleek dat VitA POS geen invloed had op de duur van re-epithelialisatie, pijn en andere uitkomstmaten. Volgens de fabrikant bevestigt deze studie dat 250 IE/g retinol palmitaat geen farmacologisch effect heeft.

Verder wordt in het evaluatierapport een review aangehaald van Samarawickrama en Chew e.a. (2015).<sup>16</sup> Hierin wordt een overzicht gegeven van oftalmologische toepassing van met name retinoïnezuur (all-transretinoïnezuur, vitamine A zuur). De auteurs identificeerden slechts enkele klinische studies naar retinol palmitaat met oogheelkundige toepassingen. In het evaluatierapport wordt aangegeven dat volgens de betreffende auteurs vroege resultaten van de weinige studies laten zien dat retinol palmitaat alleen binnen bepaalde concentraties effectief is (500 – 1000 IE/ml), en dat te lage concentraties (minder dan 500 IE/ml) en te hoge (meer dan 0,5%) niet effectief zijn.

<sup>13</sup> Kobayashi TK, Tsubota K, Takamura E, Sawa M, Ohashi Y, Usui M. Effect of retinol palmitate as a treatment for dry eye: a cytological evaluation. *Ophthalmologica*. 1997;211(6):358-61.

<sup>14</sup> URSAPHARM (2014i). "Final report of comparison of VitA-POS versus LacriLube in Dry eye Syndrome study." English translation, unpublished.

<sup>15</sup> Chelala E, Dirani A, Fadlallah A, Fahd S (2013) The role of topical vitamin A in promoting healing in surface refractive procedures: a prospective randomized controlled study. *Clin Ophthalmol* 7:1913-1918.

<sup>16</sup> Samarawickrama C, Chew S, Watson S, 2015. Retinoic acid and the ocular surface. *Survey of Ophthalmology* 60((2015)): 183-195.

In het evaluatierapport van de fabrikant zijn (eveneens niet elders gepubliceerde) data van de Post-Marketing Surveillance opgenomen. Vanaf dat VitA-POS® in 2003 op de markt werd gebracht tot december 2017 zijn ruim 18,5 miljoen eenheden van VitA-POS® oogzalf verkocht.

Hierover ontving de fabrikant medische klachten bij 99 patiënten (met name oogirritatie, jeuk, brandend gevoel). Drie hiervan werden gemeld als incident / medisch relevante bijwerking (één betrof een gebroken tip van de tube, twee betroffen overgevoeligheid voor een van de ingrediënten). Op basis hiervan concludeert de fabrikant dat het product veilig is. Voor zover na te gaan, zijn deze resultaten niet gepubliceerd.

Ook uit de data van de voorganger van VitA-POS® met identieke samenstelling, Vitamin A-POS (zie hierna) concludeert de fabrikant dat het gebruik veilig is.

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg

**Datum**  
1 mei 2020

**Onze referentie**  
2020016692

### **Farmacologische werking**

In de periode 1974-2006 had de fabrikant een oogzalf op de markt onder de naam Vitamin A-POS. Dit product had exact dezelfde samenstelling als VitA-POS® en was destijds geregistreerd als een medicinaal product, namelijk met als indicatie 'voor ondersteunende behandeling van atrofie van het hoornvlies en de conjunctiva door vitamine A tekort, zoals keratomalacie en xerophthalmie. Voor ondersteunende behandeling van trofische verstoringen van het hoornvlies en de conjunctiva met mucine deficiëntie bij een gestabiliseerde waterige traanfilm'. Om de registraties te hernieuwen waren klinische data met bewijs van effectiviteit van vitamine A palmitaat nodig. Echter de concentratie van vitamine A palmitaat was dusdanig laag dat er geen farmacologisch effect te zien was. Daarom wees de Duitse gezondheidsautoriteit BfArM het verzoek om herregistratie af. Vanwege het feit dat vitamine A palmitaat geen farmacologisch effect laat zien in de gegeven concentratie, werd het product geclassificeerd als een medisch hulpmiddel in Europa, aldus de informatie uit het evaluatierapport van de fabrikant.

### **Samenvatting en conclusie**

Uit de literatuursearch blijkt dat het effect van lokale toepassing van 250 IE/g retinol palmitaat (vitamine A palmitaat) bij de behandeling van droge ogen niet is aangetoond.

Uit de door de fabrikant opgestelde informatie is op te maken dat retinol palmitaat in de genoemde concentratie (250 IE/g) geen farmacologische werking heeft en dat het niet effectief is in oftalmologische toepassingen, waaronder droge ogen.

Geconcludeerd kan worden dat VitA-POS® kan worden beschouwd als indifferente oogzalf en deze kan als zodanig als hulpmiddel onder de vergoeding vallen (indien de verzekerde redelijkerwijs op indifferente oogzalf is aangewezen), echter de toevoeging van 250 IE/g retinol palmitaat heeft geen aangetoonde meerwaarde ten opzichte van oogzalf zonder retinol palmitaat; deze toevoeging voldoet niet aan de stand van de wetenschap en praktijk zoals bedoeld in de Zvw.