



201602144  
Zorginstituut Nederland

- 3 APR. 2017

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de Geschillencommissie van  
Stichting Klachten en Geschillen Zorgverzekeringen (SKGZ)  
T.a.v. mevrouw  
Postbus 291  
3700 AG ZEIST

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg

Eekholt 4  
1112 XH Diemen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
www.zorginstituutnederland.nl  
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

**Contactpersoon**

2017014386

Datum 31 maart 2017  
Betreft **Definitief advies** als bedoeld in artikel 114 Zorgverzekeringswet

**Zaaknummer**  
2017000795

**Onze referentie**  
2017014386

**Uw referentie**  
G47 201602144

**Uw brief van**  
5 januari 2017

Geachte voorzitter, commissie,

U hebt op 5 januari 2017 aan Zorginstituut Nederland advies gevraagd als bedoeld in artikel 114, derde lid Zorgverzekeringswet. Verzoeker en verweerder hebben een geschil over de vergoeding van de kosten van tacrolimus 2mg zepillen.

Bij uw adviesaanvraag hebt u ons ook een kopie van het dossier gestuurd. Op 2 februari 2017 heeft Zorginstituut Nederland het voorlopig advies aan uw commissie verstuurd. Vervolgens heeft uw commissie het verslag van de hoorzitting d.d. 8 maart 2017 en de uitkomst van het geadviseerde nader onderzoek aan het Zorginstituut verstuurd met het verzoek om een definitief advies.

In artikel 5 van de tussen partijen overeengekomen zorgverzekering is de aanspraak omschreven. Dit komt overeen met hetgeen daarover bij en krachtens de Zorgverzekeringswet is bepaald.

Vooraf merkt Zorginstituut Nederland nog op dat de adviestaak van Zorginstituut Nederland beperkt is tot de vraag of een verzekerde aanspraak heeft op een verstrekking of een vergoeding op grond van de basisverzekering. Het advies van Zorginstituut Nederland kan dus geen betrekking hebben op een beslissing van een zorgverzekeraar op basis van de aanvullende verzekering of coulance.

#### **Farmacotherapeutisch advies**

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

### Voorlopig advies

Verzoeker is gediagnosticeerd met colitis ulcerosa. Sinds 2014 krijgt hij, als aanvulling op de behandeling met infliximab, tacrolimus 2mg zetabletten.

Het geschil betreft de weigering van verweerder om de tacrolimus zetabletten te vergoeden. Verweerder voert aan dat de behandeling van colitis ulcerosa met tacrolimus niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Naar het oordeel van de farmacotherapeutisch adviseur blijkt dat er op basis van de aangehaalde wetenschappelijke literatuur aanwijzingen bestaan om voornamelijk te kunnen concluderen dat rectale toediening van tacrolimus bij refractaire distale colitis ulcerosa rationele farmacotherapie is. Hangende het resultaat van het onderzoek in het Erasmus MC concludeert de farmacotherapeutisch adviseur dat in deze individuele casus de tacrolimus zetabletten wel te beschouwen zijn als rationele farmacotherapie omdat er een redelijk vermoeden bestaat dat het geneesmiddel voldoende werkzaam is. Mocht uit de uitkomst van de lopende studie in het Erasmus MC anders blijken, dan dient dit oordeel te worden herzien. In dat geval bestaat de mogelijkheid dat de tacrolimus zetabletten niet beschouwd worden als rationele farmacotherapie en daardoor niet voor vergoeding in aanmerking komen.

Het Zorginstituut adviseerde om de aanvraag toe te wijzen.

### Definitief advies

De farmacotherapeutisch adviseur heeft hetgeen in de hoorzitting is aangevoerd, meegenomen bij het opnieuw bestuderen van de gegevens in het dossier.

Verweerder heeft tijdens de hoorzitting aangevoerd dat het Zorginstituut geen conclusie heeft getrokken, omdat er geconcludeerd wordt dat aan de ene kant aanwijzingen bestaan dat het mogelijk om rationele farmacotherapie zou gaan, maar dat ook uit het onderzoek kan blijken dat het geen rationele farmacotherapie is. Mocht het naar aanleiding van het onderzoek anders blijken te zijn, is er geen sprake van rationele farmacotherapie. Normaal gesproken redeneert het Zorginstituut volgens verweerder anders, namelijk als er niets is aangetoond dan komt de behandeling niet voor vergoeding in aanmerking. Het Zorginstituut verwijst naar literatuur, maar het gaat volgens verweerder met name om artikelen die al vrij oud zijn en eigenlijk over een andere aandoening gaan. Verder geldt er volgens verweerder een Europese richtlijn die aangeeft dat er volgens een stappenschema moet worden gewerkt, hierin wordt dit middel nog experimenteel genoemd.

In aanvulling op het voorlopig advies merkt de farmacotherapeutisch adviseur nog het volgende op. Terugkerende colitis ulcerosa wordt standaard behandeld met 5-ASA in zetablet. Indien dit niet werkt worden corticosteroiden zetabletten als tweedelijns therapie ingezet. Bij een chronisch, terugkerend verloop van de aandoening kan als volgende optie azathioprine of een TNF-alfa remmer ingezet worden. Tacrolimus is niet geregistreerd voor behandeling van deze aandoening, er is wel veel onderzoek gedaan naar oraal toegediende tacrolimus voor deze toepassing met positieve resultaten.<sup>1</sup>

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg

**Datum**  
31 maart 2017

**Onze referentie**  
2017014386

<sup>1</sup> Matsuo K, Saito E et al Tacrolimus for the Treatment of Ulcerative Colitis Intest Res 2015 Jul,13(3) 219-26  
doi 10.5217/ir.2015.13.3.219 Epub 2015 Jun 9

Tevens wordt gebruik van orale tacrolimus in de Europese Richtlijn voor Inflammatory Bowel Disease als optie genoemd voor colitis ulcerosa die refractair is voor de in de richtlijnen genoemde andere behandelopties, inclusief TNF-alfablokkers.<sup>2</sup> Aan de andere kant kunnen de bijwerkingen van orale tacrolimus aanzienlijk zijn. Omdat een rectale toedieningsweg gepaard kan gaan met minder bijwerkingen, is in kleine studies onderzocht wat de mogelijkheden zijn om tacrolimus rectaal toe te dienen bij patiënten met inflammatoire darmziekten. In de literatuur zijn ten minste drie kleinschalige, niet-gecontroleerde, niet-gerandomiseerde studies te vinden die wijzen op een gunstig effect van rectaal toegediende tacrolimus.<sup>3 4 5</sup>

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg

**Datum**  
31 maart 2017

**Onze referentie**  
2017014386

Op basis van de positieve resultaten van de niet gerandomiseerde studies van rectaal tacrolimus is in 2013 in het Erasmus MC een grotere gecontroleerde en gerandomiseerde trial (RCT) bij 88 patiënten met proctitis gestart, welke nog loopt tot eind 2017. Omdat de resultaten van deze RCT op dit moment nog niet bekend zijn, kan deze niet betrokken worden bij het geschil. Onduidelijk is of patiënten in deze studie qua voorafgaande behandelingen overeenkomen met verzoeker in deze casus.

Zeer recentelijk is echter een nieuwe studie gepubliceerd (Lawrance et al; maart 2017).<sup>6</sup>

Het gaat om een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie met in totaal 21 patiënten met refractaire, actieve proctitis. In deze RCT is rectaal toegediend tacrolimus in de vorm van een zalf vergeleken met placebo. Na 8 weken zijn ook hier positieve resultaten (klinisch respons en remissie op basis van Mayo score) te zien. Hoewel de kenmerken van de onderzochte patiënten alsook het gebruikte middel niet identiek zijn aan de situatie van verzoeker, kan hieruit worden opgemaakt dat er een zekere evidence is om rectaal tacrolimus te gebruiken bij verzoeker. Hierbij is meegewogen dat is gebleken dat verzoeker positief heeft gereageerd op de behandeling. Over de vraag of dat bij andere patiënten met colitis ulcerosa ook altijd het geval zal zijn, is echter geen algemene uitspraak te doen. Dat moet per geval worden bekeken.

Tot slot merkt de farmacotherapeutisch adviseur op dat verzoeker sinds 2014 tacrolimus zetpillen heeft gebruikt en die vergoed heeft gekregen. Het is onduidelijk wat de reden is van verweerder om het vergoedingsbeleid in 2016 te wijzigen omdat tussen 2014 en 2016 geen nieuwe klinische studies zijn gepubliceerd.

Op basis van de beschikbare literatuur en persoonlijke omstandigheden van verzoeker is de farmacotherapeutisch adviseur van mening dat in deze casus gebruik van tacrolimus in de vorm van een zetpil rationale farmacotherapie betreft. De recent gepubliceerde studie bevestigt dit oordeel.

<sup>2</sup> World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Inflammatory Bowel Disease. 2015

<sup>3</sup> Lawrance IC, Copeland TS. Rectal tacrolimus in the treatment of resistant ulcerative proctitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008 nov 15;28(10):1214-20.

<sup>4</sup> van Dieren JM, van Bodegraven AA, Kuipers EJ, Bakker EN, Poen AC, van Dekken H, Nieuwenhuis EE, van der Woude CJ. Local application of tacrolimus in distal colitis: feasible and safe. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15:193-198.

<sup>5</sup> Uchino M, Ikeuchi H et al. Topical tacrolimus therapy for antibiotic-refractory pouchitis. *Dis Colon Rectum.* 2013 Oct;56(10):1166-73. doi: 10.1097/DCR.0b013e31829ebd83.

<sup>6</sup> Lawrance IC, Baird A et al. Efficacy of Rectal Tacrolimus for Induction Therapy in Patients With Resistant Ulcerative Proctitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017 Mar 7. pii: S1542-3565(17)30258-6. doi: 10.1016/j.cgh.2017.02.027.

**Het advies**

Zorginstituut Nederland heeft kennisgenomen van de stukken en beoordeeld of verweerder terecht het gevraagde heeft afgewezen. Gelet op het bovenstaande adviseert het Zorginstituut de aanvraag toe te wijzen omdat de tacrolimus zetabletten in deze individuele casus te beschouwen zijn als rationele farmacotherapie.

Hoogachtend,

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg

**Datum**  
31 maart 2017

**Onze referentie**  
2017014386



201602144  
Zorginstituut Nederland

- 3 FEB. 2017

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de Geschillencommissie van  
Stichting Klachten en Geschillen Zorgverzekeringen (SKGZ)  
T.a.v. mevrouw .  
Postbus 291  
3700 AG ZEIST

**Zorginstituut Nederland**  
Pakket  
Eekholt 4  
1112 XH Diemen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
www.zorginstituutnederland.nl  
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 89 59

**Contactpersoon**

2731.2017004274

Datum 2 februari 2017  
Betreft Advies als bedoeld in artikel 114 Zorgverzekeringswet

**Zaaknummer**  
2017000795

**Onze referentie**  
2017004274

**Uw referentie**  
G47 201602144

**Uw brief van**  
5 januari 2017

Geachte voorzitter, commissie,

U hebt op 5 januari 2017 aan Zorginstituut Nederland advies gevraagd als bedoeld in artikel 114, derde lid Zorgverzekeringswet. Verzoeker en verweerder hebben een geschil over de vergoeding van de kosten van tacrolimus 2mg zetpillen.

Bij uw adviesaanvraag hebt u ons ook een kopie van het dossier gestuurd, maar een verslag van de hoorzitting ontbreekt nog. Zorginstituut Nederland 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.

In artikel 5 van de tussen partijen overeengekomen zorgverzekering is de aanspraak omschreven. Dit komt overeen met hetgeen daarover bij en krachtens de Zorgverzekeringswet is bepaald.

Vooraf merkt Zorginstituut Nederland nog op dat de adviestaak van Zorginstituut Nederland beperkt is tot de vraag of een verzekerde aanspraak heeft op een verstrekking of een vergoeding op grond van de basisverzekering. Het advies van Zorginstituut Nederland kan dus geen betrekking hebben op een beslissing van een zorgverzekeraar op basis van de aanvullende verzekering of coullance.

#### **Farmacotherapeutisch advies**

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

Verzoeker is gediagnosticeerd met colitis ulcerosa. Sinds 2014 krijgt hij, als aanvulling op de behandeling met infliximab, tacrolimus 2mg zetpillen. Verzoeker wordt behandeld door een MDL arts. Het geneesmiddel wordt magistraal bereid en is niet opgenomen in de G-standaard.

In 2015 en 2016 is geprobeerd om de behandeling met tacrolimus zetabletten af te bouwen onder leiding van de MDL arts. De behandeling werd echter weer gestart nadat verzoeker aangaf dat de symptomen van zijn aandoening verergerden. De apotheek die het geneesmiddel levert heeft bij verweerder een machtiging voor vergoeding aangevraagd, voorzien van een 'artsenverklaring'. Deze verklaring bevat geen wetenschappelijke onderbouwing van de behandeling met tacrolimus zetabletten, alleen de mededeling dat verzoeker lijdt aan colitis ulcerosa en dat behandeling medisch noodzakelijk is.

**Zorginstituut Nederland**  
Pakket

**Datum**  
2 februari 2017

**Onze referentie**  
2017004274

Het geschil betreft de weigering van verweerder om de tacrolimus zetabletten te vergoeden. Verweerder heeft in juli 2016 aan verzoeker medegedeeld dat het geneesmiddel niet langer wordt vergoed op grond van de aangeleverde documentatie en voert aan dat de behandeling van colitis ulcerosa met tacrolimus niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Er zijn volgens verweerder geen publicaties in wetenschappelijke tijdschriften over positieve resultaten als gevolg van een behandeling met tacrolimus via rectale toediening.

Als criterium voor vergoeding van magistrale bereidingen (niet geregistreerde geneesmiddelen) geldt het principe van rationele farmacotherapie. Rationele farmacotherapie is de behandeling, preventie of diagnostiek van een aandoening met een geneesmiddel in een voor de patient geschikte vorm, waarvan de werkzaamheid/effectiviteit blijkt uit wetenschappelijke literatuur en dat tevens het meest economisch is voor de zorgverzekering en de patient. Een bijzondere vorm van niet-geregistreerde geneesmiddelen zijn de magistrale apotheekbereidingen. Deze op recept bereide geneesmiddelen komen alleen voor vergoeding in aanmerking als er geen (nagenoeg) gelijkwaardig geregistreerd geneesmiddel is uitgesloten van een vergoeding en de behandeling ermee is aan te merken als rationele farmacotherapie. Het is wettelijk geregeld dat verweerder per individueel geval dient te beoordelen of een magistrale bereiding vergoed wordt. Het zeldzaamheids criterium geldt niet bij magistrale apotheekbereidingen.

Terugkerende colitis ulcerosa wordt standaard behandeld met 5-ASA in zetabletten. Indien dit niet werkt worden corticosteroiden zetabletten als tweedelijns therapie ingezet. Ongeveer 40% van de niet refractaire patienten reageert hierop. Bij een chronisch, terugkerend verloop van de aandoening kan azathioprine of een TNF-alfa remmer ingezet worden. Tacrolimus is niet geregistreerd voor behandeling van deze aandoening, er is wel veel onderzoek gedaan naar oraal toegediende tacrolimus voor deze toepassing.<sup>1</sup> Tevens wordt gebruik van tacrolimus in Europese Richtlijnen als behandeloptie genoemd voor refractaire vormen van colitis ulcerosa.<sup>2</sup> De bijwerkingen hiervan kunnen echter aanzienlijk zijn waardoor onderzocht is wat de mogelijkheden zijn om tacrolimus rectaal toe te dienen. Als blijkt dat de bijwerkingen kunnen worden voorkomen door rectale toediening, dan is er een goede rationale voor deze toedieningsvorm, mits deze afdoende wordt uitgeschreven. In richtlijnen zijn over rectale toediening van tacrolimus tot nu toe geen aanbevelingen opgenomen. Wel is er wetenschappelijke literatuur beschikbaar met publicaties over positieve resultaten met rectaal toegediende tacrolimus bij proctitis (endeldarmontsteking) in kleinschalige, niet gecontroleerde en niet gerandomiseerde studies.

<sup>1</sup> Matsuoka K, Saito E et al Tacrolimus for the Treatment of Ulcerative Colitis Intest Res 2015 Jul,13(3) 219-26  
doi 10.5217/ir.2015.13.3.219 Epub 2015 Jun 9

<sup>2</sup> World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Inflammatory Bowel Disease 2015

Een van deze studies is uitgevoerd bij 8 patiënten met colitis ulcerosa (proctitis) die ongevoelig waren voor diverse standaard en experimentele therapieën. Na 4 weken behandeling vertoonden 6 patiënten klinische remissie van hun symptomen en kon de meerderheid stoppen met orale corticosteroiden. De conclusie van het onderzoek is dat er goede aanwijzingen zijn dat tacrolimus bij rectale toediening effectief is zonder significante ongunstige effecten. Er zijn echter verdere gecontroleerde studies nodig.<sup>3</sup> In een andere studie kregen 12 patiënten met refractaire distale colitis tacrolimus zetpillen en 7 tacrolimus klysma's. Bij 10 patiënten trad verbetering op zonder noemenswaardige bijwerkingen. Geconcludeerd werd dat er verder gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek nodig is.<sup>4</sup> Een derde studie is uitgevoerd bij 10 patiënten met colitis ulcerosa die restauratieve proctoclectomie hebben ondergaan en antibiotica refractaire pouchitis hebben. Ook bij dit, meest recente, onderzoek waren de resultaten positief.<sup>5</sup>

**Zorginstituut Nederland**  
Pakket

**Datum**  
2 februari 2017

**Onze referentie**  
2017004274

Op basis van de resultaten van de tweede genoemde studie is in Nederland, in het Erasmus MC, een gecontroleerde en gerandomiseerde trial bij 88 patiënten met proctitis gestart, welke nog loopt tot eind 2017. In deze trial worden tacrolimus en prednison in rectale toedieningsvorm met elkaar vergeleken.<sup>6</sup>

Naar het oordeel van de farmacotherapeutisch adviseur blijkt dat er op basis van de aangehaalde wetenschappelijke literatuur aanwijzingen bestaan om voornamelijk te kunnen concluderen dat rectale toediening van tacrolimus bij refractaire distale colitis ulcerosa rationele farmacotherapie is. Hangende het resultaat van het onderzoek in het Erasmus MC concludeert de farmacotherapeutisch adviseur dat in deze individuele casus de tacrolimus zetpillen wel te beschouwen zijn als rationele farmacotherapie omdat er een redelijk vermoeden bestaat dat het geneesmiddel voldoende werkzaam is. Mocht uit de uitkomst van de lopende studie in het Erasmus MC anders blijken, dan dient dit oordeel te worden herzien. In dat geval bestaat de mogelijkheid dat de tacrolimus zetpillen niet beschouwd worden als rationele farmacotherapie en daardoor niet voor vergoeding in aanmerking komen.

### **Juridische beoordeling**

Zorginstituut Nederland heeft kennisgenomen van de stukken en beoordeeld of verweerder terecht het gevraagde heeft afgewezen.

<sup>3</sup> Lawrence IC, Copeland TS. Rectal tacrolimus in the treatment of resistant ulcerative proctitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008 nov 15;28(10):1214-20.

<sup>4</sup> van Dieren JM, van Bodegraven AA, Kuipers EJ, Bakker EN, Poen AC, van Dekken H, Nieuwenhuis EE, van der Woude CJ. Local application of tacrolimus in distal colitis: feasible and safe. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15:193-198.

<sup>5</sup> Uchino M, Ikeuchi H et al. Topical tacrolimus therapy for antibiotic-refractory pouchitis. *Dis Colon Rectum.* 2013 Oct;56(10):1166-73. doi: 10.1097/DCR.0b013e31829ebd83.

<sup>6</sup> <https://www.zonmw.nl/nl/onderzoek-resultaten/doelmatigheidsonderzoek/programmas/project-detail/goed-gebruik-geneesmiddelen/tacrolimus-suppositories-versus-hydrocortison-suppositories-for-the-treatment-of-proctitis-refractory/>

Op basis van de tussen partijen overeengekomen zorgverzekering en het advies van de farmacotherapeutisch adviseur, concludeert Zorginstituut Nederland dat verzoeker in aanmerking komt voor de gevraagde vergoeding omdat in deze individuele casus en hangende het resultaat van het onderzoek in het Erasmus MC, de tacrolimus zepillen te beschouwen zijn als rationele farmacotherapie.

Hoogachtend,

**Zorginstituut Nederland**  
Pakket

**Datum**  
2 februari 2017

**Onze referentie**  
2017004274