

Aan de Minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

Uw brief van

Uw kenmerk

Datum
22 juni 2009

Ons kenmerk
PAK/29058408

Behandeld door
P.K. Cheung

Doorkiesnummer
(020) 797 88 10

Onderwerp
Vervolgadvies vergoeding mucolytica

Geachte heer Klink,

Op 12 januari 2009 heeft het College voor zorgverzekeringen een advies aan u uitgebracht over de vergoeding van het geneesmiddel acetylcysteïne. Door het ontbreken van effectiviteit heeft acetylcysteïne geen plaats in de behandeling van chronisch obstructief longlijden. Het CVZ adviseert u daarom acetylcysteïne te verwijderen uit het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). In het voornoemd advies meldde het CVZ tevens bezig te zijn met een vervolgrapport over de vergoeding van alle slijmoplossende geneesmiddelen die opgenomen zijn in het GVS.

Het vervolgadvies vergoeding mucolytica bied ik u hierbij aan. Dit advies is mede gebaseerd op het oordeel van de Commissie Farmaceutische Hulp. In de voorbereidende fase van dit advies is een uitgebreide consultatie gehouden onder de belanghebbende partijen. Daarnaast is dit ook besproken door de Adviescommissie Pakket (ACP). De meeste belanghebbende partijen steunen dit voorstel. De uitkomsten van deze consultaties zijn in het advies verwerkt.

Het CVZ adviseert u:

- alle geregistreerde geneesmiddelen met acetylcysteïne als enige werkzame stof te verwijderen uit het geneesmiddelenvergoedingssysteem. Deze middelen kunnen verwijderd worden uit bijlage 1 en bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering
- alle middelen die mercapto-ethaansulfonzuur bevatten te verwijderen uit het GVS
- de plaatsing van het middel dornase alfa op bijlage 1 van de Regeling zorgverzekering te handhaven. Ten behoeve van een doelmatige inzet van dit middel raadt het CVZ tevens aan dornase alfa te plaatsen op bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering.

Hoogachtend,

mw. H.B.M. Grobbink CCMM
Plv. Voorzitter Raad van Bestuur

Samenvatting

Op 12 januari 2009 heeft het CVZ een advies uitgebracht over de vergoeding van het geneesmiddel acetylcysteïne. In dit vervolgadvis wordt de vergoedingsstatus van alle in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS) opgenomen mucolytica beschouwd.

Het CVZ adviseert om alle geregistreerde geneesmiddelen met acetylcysteïne als enige werkzame stof en alle geregistreerde geneesmiddelen met mercapto-ethaansulfonzuur als werkzame stof te verwijderen uit het GVS.

Het middel dornase alfa kan opgenomen blijven in het GVS; het CVZ adviseert wel de vergoeding van dit middel te verbinden aan nadere voorwaarden.

1. Vervolgadvies vergoeding mucolytica bij chronisch obstructief longlijden

**Aanleiding:
Pakketadvies 2009
uitstroom
acetylcysteïne**

Op 12 januari 2009 heeft het College voor zorgverzekeringen (CVZ) een advies uitgebracht aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) over de vergoeding van het geneesmiddel acetylcysteïne. Het CVZ adviseerde om alle geregistreerde geneesmiddelen met acetylcysteïne als enige werkzame stof met ingang van 1 januari 2010 te verwijderen uit het geneesmiddelenvergoedingssysteem.

Naast acetylcysteïne zijn er nog twee andere geneesmiddelen met een slijmoplossende werking (mucolytica) opgenomen in het geneesmiddelenvergoedingssysteem die toegepast kunnen worden bij chronisch obstructief longlijden. Het gaat om de geneesmiddelen Pulmozyme® inhalatievloeistof (dornase alfa; deoxyribonuclease) en Mistabron® inhalatievloeistof (mercapto-ethaansulfonzuur¹).

Met het oog op een consistent beleid vindt het CVZ het wenselijk de gehele groep te reviseren.

Bij het eerste advies over acetylcysteïne heeft de Adviescommissie Pakket (ACP) van het CVZ gevraagd om een nadere beschouwing van de toepassing van acetylcysteïne bij longfibrose, een niet-geregistreerde indicatie van dit middel. Deze twee redenen vormen samen de aanleiding voor dit vervolgadvis.

¹ Mercapto-ethaansulfonzuur is ook de werkzame stof van het geregistreerde geneesmiddel Uromitexan®. De therapeutische indicatie van Uromitexan® is ter voorkoming van urotheliale toxiciteit. Omdat Uromitexan® geen toepassing kent bij chronisch obstructief longlijden, wordt dit product in dit advies niet inhoudelijk behandeld. Uromitexan® tabletten zijn niet opgenomen in het geneesmiddelenvergoedingssysteem; Uromitexan® injectievloeistof wel. Volgens de GIP-databank is Uromitexan® injectievloeistof sinds 2005 niet afgeleverd ten laste van de zorgverzekering.

2. Pakketadviezen

Op basis van de uitkomsten van de medisch inhoudelijke beoordeling door de Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) en bestuurlijke overwegingen adviseert het CVZ om:

- | | |
|--|--|
| <i>Uitstroom
acetylcysteïne</i> | ❖ alle geregistreerde geneesmiddelen met acetylcysteïne als enige werkzame stof te verwijderen uit het geneesmiddelenvergoedingssysteem. Deze middelen kunnen verwijderd worden uit bijlage 1 en 2 van de Regeling zorgverzekering |
| <i>Uitstroom
mercapto-
ethaansulfonzuur</i> | ❖ alle middelen die mercapto-ethaansulfonzuur bevatten te verwijderen uit bijlage 1 van de Regeling zorgverzekering |
| <i>Dornase alfa blijft
in de vergoeding</i> | ❖ Pulmozyme® inhalatievloeistof (dornase alfa) kan opgenomen blijven op bijlage 1 van de Regeling zorgverzekering. Ten behoeve van een doelmatige inzet van dit middel raadt het CVZ aan dornase alfa tevens te plaatsen op bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering. De nadere voorwaarde kan beperkt worden tot een verzekerde die lijdt aan cystic fibrose (CF). |

3. Beoordeling (juridisch en medisch)

3.a. Wet- en regelgeving

<i>Besluit zorgverzekering</i>	Artikel 2.8 1. Farmaceutische zorg omvat terhandstelling van: a) de bij ministeriële regeling aangewezen geregistreerde geneesmiddelen voor zover deze zijn aangewezen door de zorgverzekeraar, b) mits het rationele farmacotherapie betreft, geneesmiddelen zoals bedoeld in: artikel 40, lid 3 onder a en c van de Geneesmiddelenwet. 2. Farmaceutische zorg omvat geen d) geneesmiddelen die gelijkwaardig of nagenoeg gelijkwaardig zijn aan enig niet aangewezen, geregistreerd geneesmiddel.
<i>Regeling zorgverzekering</i>	Artikel 2.5 1. De aangewezen geregistreerde geneesmiddelen zijn de geneesmiddelen, genoemd in bijlage 1 bij deze regeling. 2. Indien een geneesmiddel, genoemd in bijlage 1 bij deze regeling, behoort tot een van de in bijlage 2 bij deze regeling genoemde categorieën van geneesmiddelen, omvat de farmaceutische zorg slechts aflevering van dat geneesmiddel indien voldaan is aan de bij die categorie vermelde criteria.

**Huidige
vergoedingsstatus**

Op dit moment vormt het toepassen van acetylcysteïne, dornase alfa en mercapto-ethaansulfonzuur een te verzekeren prestatie. Deze middelen zijn allen opgenomen op bijlage 1 van de Regeling zorgverzekering. Daarnaast is acetylcysteïne ook opgenomen op bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering wat inhoudt dat de vergoeding is beperkt tot een verzekerde met een chronisch obstructief longlijden en die wordt behandeld overeenkomstig de richtlijnen die voor Nederland door de desbetreffende beroepsbeoefenaren zijn aanvaard.

**Chronisch
obstructief
longlijden**

Volgens de richtlijnen van het Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD) wordt COPD (chronic obstructive pulmonary disease) omschreven als een ziekte-toestand die gekarakteriseerd wordt door een beperking van de luchtstroom die niet volledig omkeerbaar is. Bij COPD is sprake van een chronische persisterende expiratoire luchtwegobstructie, die weinig reversibel is maar wel per patiënt kan variëren in intensiteit. Aan deze aandoening lijden patiënten met tekenen van een chronische bronchitis, bronchiolitis en/of emfyseem. Ook bij patiënten met Cystic Fibrose (CF), ook wel kystische fibrose, mucoviscidosis of taaislijmziekte genoemd, is er sprake van chronisch obstructief longlijden.

3.b. Medisch inhoudelijke beoordeling

CFH beoordelingen

2008

De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) van het CVZ heeft op 25 augustus 2008 al de therapeutische plaats van acetylcysteïne bij COPD bepaald. De CFH is tot de volgende conclusie gekomen:

Er zijn geen aanwijzingen dat de toepassing van mucolytica bij incidentele acute bronchitis van klinisch nut is.

Van de toepassing van een mucolyticum bij een acute exacerbatie bij een ernstige chronische luchtwegaandoening, die gepaard gaat met de productie van taai, moeilijk te verwijderen slijm, kan hoogstens een verbetering van de subjectieve symptomen worden verwacht. Er is geen plaats meer voor de toepassing van acetylcysteïne bij de onderhoudsbehandeling van COPD en cystic fibrose.

Bij het vermoeden van ernstig paracetamolintoxicatie is acetylcysteïne het antidotum van eerste keus. De (niet-geregistreerde) toepassing van acetylcysteïne bij complex regionaal pijnsyndroom type 1 kan niet worden beschouwd als rationele farmacotherapie.

2009

In april 2009 heeft de CFH drie beoordelingen afgerond met betrekking tot de therapeutische plaats van mucolytica bij longaandoeningen. Het gaat om dornase alfa bij chronisch obstructief longlijden, mercapto-ethaansulfonzuur bij chronisch obstructief longlijden en de (niet-geregistreerde) toepassing van acetylcysteïne bij longfibrose.

De overwegingen van de CFH zijn te vinden in CFH-rapporten die als bijlagen zijn toegevoegd (bijlagen 2, 3 en 4).

De commissie is tot de volgende conclusies gekomen:

**Acetylcysteïne bij
longfibrose**

De beschikbare gegevens uit de wetenschappelijke literatuur zijn te beperkt om de conclusie te kunnen trekken dat de werkzaamheid van acetylcysteïne bij patiënten met idiopathische longfibrose is bewezen.

<i>Dornase alfa</i>	Van dornase alfa is aangetoond dat het gemiddeld een geringe verbetering geeft van de longfunctie bij cystische fibrosepatiënten. De klinische betekenis hiervan op de prognose is vooralsnog onduidelijk. Ook is niet aangetoond of dit effect op de lange termijn (> 2 jaar) blijft bestaan. Een behandeling met dornase alfa dient door of in overleg met een CF-centrum te worden gestart. Uit onderzoek bij kinderen is gebleken dat een vroege significante verbetering van de FEV1 een goede voorspellende waarde is; indien na een proefbehandeling van 2 maanden ondersteund door longfunctie-onderzoek geen verbetering optreedt wordt aanbevolen de behandeling te staken. Toepassing van dornase alfa bij (exacerbaties van) COPD wordt als niet-rationele farmacotherapie beschouwd.
<i>Mercapto-ethaansulfonzuur</i>	Er is geen plaats meer voor de toepassing van mercapto-ethaansulfonzuur bij de onderhoudsbehandeling van COPD en cystic fibrosis.

3.c. Vigerende richtlijnen

<i>richtlijnen COPD</i>	Richtlijnen uit zowel de eerstelijns (NHG-standaard), de tweedelijns (NVALT-richtlijn, CBO-richtlijn) als internationaal (GOLD-guidelines) zien geen plaats meer voor acetylcysteïne en mercapto-ethaansulfonzuur bij de behandeling van COPD. Het gebruik van deze mucolytica wordt ook door deze richtlijnen afgeraden.
<i>Concept CBO-richtlijn CF</i>	Verder is het CBO ook bezig met een richtlijn voor CF. In de conceptversie staat het volgende vermeld: Sputumevacuatie kan worden bevorderd met zowel dornase alfa als hypertoon zout ² (3-7%). De werkgroep raadt het gebruik van fysiologisch zout (0.9% NaCl), acetylcysteïne (zowel systemisch als per inhalatie) en mercapto-ethaansulfonzuur af.

4. Pakketbeoordeling

<i>Noodzakelijk</i>	Een adequate behandeling van chronisch obstructief longlijden zoals COPD en cystic fibrose is noodzakelijke zorg.
<i>Effectiviteit</i>	Naar het oordeel van de CFH hebben zowel <u>acetylcysteïne als mercapto-ethaansulfonzuur</u> geen plaats in de behandeling van COPD en cystic fibrose. Deze zienswijze wordt ondersteund door verschillende vigerende richtlijnen. Verder is de CFH tot de conclusie gekomen dat de werkzaamheid van acetylcysteïne bij longfibrose (een niet-geregistreerde toepassing van dit middel) niet is bewezen. Van <u>dornase alfa</u> is aangetoond dat het gemiddeld een geringe, maar klinisch relevante verbetering geeft van de longfunctie bij cystic fibrosepatiënten. De werkzaamheid van dornase alfa bij cystic fibrose is volgens de CFH afdoende bewezen.

² Het CVZ werkt op dit moment ook aan het hulpmiddelen advies "Langdurige verneveling van hypertoon zoutoplossing bij longproblematiek (cystic fibrose)". De verwachting is dat dit advies in juli 2009 zal worden uitgebracht.

Er is geen bewijs van enig nuttig effect van dornase alfa bij COPD. Voor COPD is dornase alfa ook niet geregistreerd.

Kosteneffectiviteit Bij gebrek aan effectiviteit (acetylcysteïne en mercapto-ethaansulfonzuur bij obstructief longlijden) kan er geen sprake zijn van kosteneffectiviteit. Voor dornase alfa geldt dat het gaat om een wijziging van de vergoeding op een reeds in het pakket opgenomen geneesmiddel. Een (her)beoordeling van de kosteneffectiviteit is daarom niet aan de orde.

Uitvoerbaarheid Het verwijderen van acetylcysteïne en mercapto-ethaansulfonzuur uit het geneesmiddelenvergoedingssysteem acht het CVZ goed uitvoerbaar. Deze maatregel heeft wel gevolgen voor een grote groep verzekerden (ruim 55.000 mensen). Om deze pakketmaatregel op een soepele manier te kunnen invoeren is voorlichting van de voorschrijver aan de patiënt noodzakelijk. Een goed implementatietraject vergt wel de nodige tijd en voorbereiding. Volgens de Nederlandse Cystic Fibrosis Stichting lijden er in Nederland circa 1300 mensen aan deze ziekte. Het aantal volwassen patiënten bedraagt meer dan 600. Op dit moment gebruiken bijna 900 verzekerden dornase alfa ten laste van de zorgverzekering. Het plaatsen van dornase alfa op bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering acht het CVZ uitvoerbaar. Een eenmalige toetsing van de aandoening (cystic fibrose) zal gepaard gaan met beperkte administratieve lasten.

5. Consequenties

Gevolgen voor de burger Volgens de GIP-databank gebruikten in 2007 55.132 mensen acetylcysteïne, 882 mensen dornase alfa en 528 mensen mercapto-ethaansulfonzuur ten laste van de zorgverzekering. Na het invoeren van deze pakketmaatregelen vervalt de vergoeding van acetylcysteïne en mercapto-ethaansulfonzuur voor 55.660 verzekerden.

Zowel de vigerende richtlijnen voor chronisch obstructief longlijden alsook de CFH zien geen plaats voor acetylcysteïne en mercapto-ethaansulfonzuur bij de behandeling van chronisch obstructief longlijden. Het vervallen van de vergoeding voor beide middelen zal niet leiden tot een vermindering van de kwaliteit van de zorg. De patiënt heeft meer baat bij een behandeling met bewezen effectieve geneesmiddelen zoals luchtverwijders en inhalatiecorticosteroiden.

De vergoeding van dornase alfa voor mensen met cystic fibrose wijzigt niet.

Besparingen of kosten/financiële consequenties Zoals gesteld in het advies van 12 januari 2009 zal de maatregel om acetylcysteïne niet meer op te nemen in het te verzekeren pakket een besparing voor de zorgverzekering opleveren van ruim zeven miljoen euro. De totale uitgaven ten laste van de zorgverzekering bedroegen in 2007 € 7.072.600; dit komt overeen met € 128,30 per persoon per jaar.

De totale uitgaven aan mercapto-ethaansulfonzuur ten laste van het extramurale farmacie budget bedroegen in 2007 €81.502. De gemiddelde kosten per gebruiker per jaar zijn

€154,50 (GIP-databank). Als Mistabron® niet meer wordt vergoed zullen deze kosten niet meer ten laste komen van de zorgverzekering.

In 2007 bedroegen de totale kosten aan dornase alfa €6.029.700 (€ 6839,00 per persoon per jaar; GIP-databank) ten laste van de zorgverzekering.

Als de vergoeding van dit middel beperkt wordt tot de groep CF-patiënten dan zullen er geen financiële gevolgen zijn voor de bestaande gebruikers met CF. Mochten meer mensen met CF - voor zover ze nog geen gebruik maken van dornase alfa- dit middel alsnog gaan gebruiken, dan zullen de kosten voor dornase alfa stijgen.

Gevolgen voor de uitvoering

Als alle mucolytica, met als enige uitzondering dornase alfa, worden verwijderd uit het geneesmiddelenvergoedingssysteem is er een kans op substitutie. Het is mogelijk dat patiënten met een longaandoening anders dan CF overgaan op dornase alfa. Dit vindt het CVZ onwenselijk en wel om de volgende redenen:

- ❖ Volgens de CFH is er geen bewijs van enig nuttig effect van dornase alfa bij COPD; deze toepassing van dornase alfa is ook niet geregistreerd.
- ❖ De kosten voor een behandeling met dornase alfa is vele malen hoger dan die van acetylcysteïne of mercapto-ethaansulfonzuur (€ 6.839,00 per persoon per jaar voor dornase alfa versus € 128,30 en € 154,50 voor acetylcysteïne resp. mercapto-ethaansulfonzuur).

Om een ondoelmatige inzet van dornase alfa tegen te gaan adviseert het CVZ om dornase alfa te plaatsen op bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering.

Nadere voorwaarde

De nadere voorwaarde voor dornase alfa kan als volgt worden geformuleerd:

dornase alfa
voorwaarde:

uitsluitend voor een verzekerde die lijdt aan cystic fibrose.

Risicoverevening

Dornase alfa is opgenomen in de farmaciekostengroep (FKG) van het risicovereveningssysteem onder tabel 3 (Cystic Fibrosis/Pancreas). Daar dornase alfa een te verzekeren prestatie blijft voor mensen met CF zal dit advies geen consequenties hebben voor de risicoverevening. Acetylcysteïne en mercapto-ethaansulfonzuur zijn beide niet opgenomen in de FKG.

6. Bestuurlijke consultatie

In de voorbereidende fase van dit advies is een uitgebreide consultatie gehouden onder vertegenwoordigers van belanghebbende partijen zoals patiënten, behandelaren, verzekeraars en fabrikanten. Daarnaast is ook de Adviescommissie Pakket (ACP) van het CVZ om advies gevraagd.

6.a. Commentaren belanghebbende partijen

Behandelaren

Het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) is het eens met het voorstel.
De Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT) heeft besloten zich inhoudelijk aan te sluiten bij de reactie van de Long Alliantie Nederland.

Patiënten

De Nederlandse Cystic Fibrosis Stichting (NCFS) heeft in één brief een reactie gegeven op dit advies alsook het advies “Langdurige verneveling van hypertone zoutoplossing bij longproblematiek (cystic fibrose)”. De NCFS pleit voor het vergoeden van beide middelen (hyperton zoutoplossing en dornase alfa) voor de hele patiëntengroep van mensen met CF. De Belangenvereniging Longfibrosepatiënten Nederland en het Astma Fonds hebben geen gehoor gegeven aan het verzoek om reactie. Volgens de LAN is hun reactie mede namens de Astma Fonds.

LAN

De Long Alliantie Nederland (LAN) is opgericht door een aantal organisaties op het terrein van chronische longaandoeningen. De reactie van de LAN is mede namens het Astmafonds, NVALT en de CAHAG (COPD en Astma Huisartsen Advies Groep). De LAN is het eens met de uitsluiting van de vergoeding van zowel acetylcysteïne als mercapto-ethaansulfonzuur voor het grootste deel van de patiënten (COPD en CF). Voor een kleine groep uitbehandelde patiënten wil de LAN een uitzondering. Het gaat om COPD patiënten die inhalatiecorticosteroiden niet verdragen, dan wel mensen met CF die niet reageren op dornase alfa. Voor deze kleine groep wil de LAN dat acetylcysteïne in de vergoeding blijft. Acetylcysteïne wordt momenteel gebruikt door een grote groep patiënten. Als het middel acuut niet meer wordt vergoed zal dat bij een deel van de bestaande gebruikers grote last en onrust veroorzaken. De LAN stelt voor acetylcysteïne op coulanse basis tot maximaal 2 jaar te blijven vergoeden. Acetylcysteïne is niet geregistreerd voor de behandeling van longfibrose. Er is geen enkel middel voor deze ernstige ziekte geregistreerd. Er is maar één grote studie gepubliceerd. Deze liet een positief resultaat zien (Demedts et al, NEJM 2005). De LAN is in hoge mate verbaasd over de negatieve beschrijving over deze gezaghebbende studie. Er wordt met twee maten gemeten. De studie van Decramer, die ook een hoog uitvalspercentage kent, wordt wel geaccepteerd. Op basis van de studie van Demedts is in 2008 een gezamenlijke richtlijn verschenen van de Britse, Australische, Nieuw-Zeelandse en Ierse longverenigingen. Daarin wordt als enige therapie aanbevolen: prednisolon met azathioprine én met acetylcysteïne. In de ogen van de LAN is dit rationele therapie. De LAN verzoekt met klem deze toepassing van acetylcysteïne

niet uit te sluiten van vergoeding.

Fabrikanten

De fabrikant van het middel Pulmozyme®, Roche Nederland BV, geeft aan geen opmerkingen te hebben op het advies. Zambon Nederland BV (fabrikant van Flumucil®, acetylcysteïne) en UCB Pharma BV (fabrikant van Mistabron®, mercapto-ethaansulfonzuur) hebben geen commentaren gestuurd. Bij het eerste uitstroomadvies acetylcysteïne (12 januari 2009) heeft Zambon Nederland BV wel gereageerd. Met het oog op het risico op substitutie (vervanging van acetylcysteïne door de vernevelvloeistoffen Pulmozyme® of Mistabron®) stelde Zambon toen voor het uitstroomadvies te beperken tot oraal acetylcysteïne.

Zorgverzekeraars

Zorgverzekeraars Nederland (ZN) kan zich vinden in het advies.

6.b. Reactie CVZ

Brede steun voor het voorstel

De meeste belanghebbende partijen kunnen zich – geheel of gedeeltelijk- vinden in het advies om acetylcysteïne en mercapto-ethaansulfonzuur te verwijderen uit het GVS en de vergoeding van dornase alfa te beperken tot de mensen met CF.

Alleen de LAN, die o.a. de NVALT en het Astma Fonds vertegenwoordigt, vraagt om een uitzondering voor bepaalde groepen en een coulancregeling van twee jaar voor de bestaande gebruikers.

Vergoeding voor uitbehandelde patiënten

Het toestaan van een vergoeding voor een kleine groep patiënten is reeds in het eerste advies van 12 januari 2009 aan de orde geweest via de inbreng van NCFS.

Het CVZ vindt het niet zinvol om een patiënt te behandelen met een middel die bewezen niet effectief is. Volgens de CFH is er geen plaats voor de toepassing van acetylcysteïne en mercapto-ethaansulfonzuur bij de onderhoudsbehandeling bij COPD en CF. De effectiviteit hiervan kan niet worden aangetoond, er kan hoogstens een subjectieve verbetering van de symptomen worden verwacht. Het inzetten van acetylcysteïne of mercapto-ethaansulfonzuur bij een groep patiënten die niet meer kunnen uitkomen met de standaardtherapie is en blijft geen goede farmacotherapie. Deze toepassing van acetylcysteïne zal ook niet leiden tot betere klinische uitkomsten. Het CVZ neemt dit voorstel van de LAN niet over.

Overgangsregeling

De Zorgverzekeringswet kent geen aparte overgangsregeling uit coulancre; een geneesmiddel is onderdeel van het te verzekeren pakket of niet. De therapeutische plaats van acetylcysteïne is al eerder ter discussie gesteld. In 1996 heeft dit middel het voordeel van de twijfel gekregen met als gevolg dat het nog opgenomen is in het pakket onder voorwaarden, in afwachting van de onderzoeksresultaten. Hiermee was tegemoet gekomen aan de toenmalige gebruikers.

Op dit moment is de groep mensen die acetylcysteïne ten laste van de zorgverzekering gebruikt groot. Een gedegen implementatietraject van deze pakketmaatregel en voorlichting is dan ook van essentieel belang. Het is niet de bedoeling deze groep te confronteren met een acute pakketmaatregel. Aan de andere kant zijn diverse behandelrichtlijnen reeds in 2007 en 2008 gewijzigd. Als deze richtlijnen door de beroepsgroepen op de juiste wijze en tijdig zijn doorgevoerd in hun praktijken,

dan zal de groep gebruikers tegen de tijd dat deze maatregel ingaat, al voldoende voorbereid moeten zijn. Uiteraard kan een uitstroom uit het pakket niet zonder een tijdige aankondiging en voorlichting aan de burger. Het CVZ raadt de minister aan hier rekening mee te houden bij de vaststelling van het moment van invoering.

Acetylcysteïne bij idiopathische longfibrose

De opmerkingen van de LAN is grotendeels medisch inhoudelijk van aard, deze betwijfelt het oordeel van de CFH. Het CVZ vindt het jammer dat de NVALT deze inhoudelijke commentaren niet naar voren heeft gebracht in haar reactie op het concept CFH-rapport, maar in de bestuurlijke consultatie. De CFH heeft alle studies op hun merites beoordeeld en meegewogen. De studie van Demedts is een van de weinig beschikbare studies over het toepassen van acetylcysteïne bij idiopathische longfibrose (IPF). De twijfels die de CFH heeft uitgesproken staan niet op zich. Naast de auteurs van het artikel zelf [Demedts et al., High-dose acetylcysteïne in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2005;353:2229-2242] plaatsten ook anderen kritische opmerkingen over deze studie zoals het begeleidende redactioneel commentaar in hetzelfde nummer van de *New England Journal of Medicine* [G.W. Hunninghake. Antioxidant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2005;353:21:2285-2287]. In dat redactioneel commentaar concludeerde de auteur: *Thus, it is not clear from this study whether the drug has direct beneficial effects on IPF or whether it prevents the toxic effects of prednisone and azathioprine. Therefore, a prospective study comparing prednisone and azathioprine with placebo is needed to address this issue.*

De gezamenlijke richtlijn van de Britse, Australische, Nieuw-Zeelandse en Ierse longverenigingen [Wells et al., *Interstitial lung disease guideline. Thorax* 2008;63(suppl V):v1-v58] is o.a. gebaseerd op de studie van Demedt et al. Ook in dat artikel plaatste men de nodige kanttekeningen: *"These results are encouraging but can be interpreted in a number of ways..... Placebo and N-acetylcysteïne alone trials are urgently needed."* (pagina v23).

Gezien het oordeel van de CFH, mede in het licht van het bovenstaande in wetenschappelijke literatuur, is het CVZ van mening dat de conclusie dat het toepassen van acetylcysteïne bij patiënten met longfibrose sprake is van rationele farmacotherapie, te voorbarig zou zijn.

Acetylcysteïne is niet geregistreerd voor de behandeling van idiopathische longfibrose. Het CVZ onderschrijft de ernst van de aandoening, maar vindt dat er onvoldoende grond is om acetylcysteïne voor deze niet-geregistreerde toepassing in het GVS op te nemen voor een extramurale toepassing. Dit sluit overigens niet uit dat acetylcysteïne voor deze groep patiënten in een experimentele setting kan worden onderzocht. Zodra deze toepassing voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk, kan er sprake zijn van een te verzekeren zorg in de vorm van geneeskundige zorg.

Het voorstel van de LAN om acetylcysteïne op te nemen in het GVS voor idiopathisch longfibrose neemt het CVZ niet over.

6.c. Adviescommissie Pakket (ACP)

Overwegingen ACP

De Adviescommissie Pakket kan het standpunt van het CVZ begrijpen, maar kan zich ook voorstellen dat er redenen zijn om een vergoeding van acetylcysteïne in bijzondere situaties bij subgroepen te overwegen.

Een voorbeeld is de groep patiënten die uitbehandeld is met de standaardbehandeling. Volgens de LAN gaat het hier om COPD patiënten die doorgaans behoren tot het oudere, lager opgeleide, armere en dus kwetsbare deel van de bevolking. Gezien de aard van de patiënten wil de ACP aan deze groep het voordeel van de twijfel gunnen. Ook de beroepsgroep wijst op situaties van beargumenteerd afwijken van de richtlijnen.

Een vergelijkbare overweging heeft de ACP bij de groep patiënten met idiopathische longfibrose. Het gaat hier om een zeldzame ziekte met een ernstige ziektelast, de kosten voor het middel zullen niet hoog zijn. Volgens de studie van Demedts lijkt de invloed van acetylcysteïne op een intermediaire uitkomstmaat positief te zijn, hoewel de conclusie van deze op zich zorgvuldig uitgevoerde studie ter discussie staat. De ACP vraagt zich af welke bewijslast hiervoor nodig is.

De ACP heeft gewogen over tegenstrijdige krachten: een wetenschappelijk suggestieve maar niet harde bewijsvoering van een klinische studie uit een goed wetenschappelijk tijdschrift, een zeer hoge ziektelast en lage kosten. Aan de andere kant vindt de ACP ook dat een gering kostenbeslag geen overtuigend argument is als de effectiviteit niet is aangetoond. Volgens de ACP is hier geen absoluut goed of fout antwoord.

7. Besluit Raad van Bestuur CVZ

Het CVZ herkent zich in de weging en overweging van de ACP. Voor het CVZ is de effectiviteit echter een zwaarwegend argument. Zowel acetylcysteïne als mercapto-ethaansulfonzuur zijn niet (bewezen) effectief voor de behandeling van chronisch obstructief longlijden. Ook de CFH ziet geen plaats meer voor deze middelen in de behandeling. Bij de niet-geregistreerde toepassing van acetylcysteïne bij idiopathische longfibrose is de werkzaamheid evenmin aangetoond. Hiermee voldoen beide middelen niet aan het eerste pakketcriterium. Daarom vindt het CVZ dat deze middelen niet thuishoren in het geneesmiddelenvergoedingssysteem.

Op basis van het oordeel van de CFH, na het horen van de belanghebbende partijen alsook de overwegingen van de ACP besluit de Raad van Bestuur van het CVZ dit vervolgadvis over de vergoeding van mucolytica uit te brengen aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport.

Het CVZ adviseert de minister om:

- alle geregistreerde geneesmiddelen met acetylcysteïne als enige werkzame stof te verwijderen uit het geneesmiddelenvergoedingssysteem. Deze middelen kunnen verwijderd worden uit bijlage 1 en bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering

- alle middelen die mercapto-ethaansulfonzuur bevatten te verwijderen uit het GVS
- de plaatsing van het middel dornase alfa op bijlage 1 van de Regeling zorgverzekering te handhaven. Ten behoeve van een doelmatige inzet van dit middel raadt het CVZ tevens aan dornase alfa te plaatsen op bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering.

8. Auteur

Naam mw. dr. P.K. Cheung, apotheker

Datum 15 juni 2009

College voor zorgverzekeringen

Plv. Voorzitter Raad van Bestuur

mw. H.B.M. Grobbink CCMM

9. Bijlagen

1. Pakketadvies uitstroom acetylcysteïne d.d. 12 januari 2009 (28120566 en 28074052)
2. CFH rapport: Therapeutische plaats van acetylcysteïne bij (idiopathisch) longfibrose (27 april 2009)
3. CFH rapport: Therapeutische plaats van dornase alfa bij chronisch obstructief longlijden (27 april 2009)
4. CFH rapport: Therapeutische plaats van mercapto-ethaansulfonzuur bij chronisch obstructief longlijden (27 april 2009)
5. Reactiebrief van NCFS d.d. 19 mei 2009
6. Reactiebrief van NHG d.d. 12 mei 2009
7. Reactiebrief van NVALT d.d. 25 mei 2009
8. Reactie van Roche Nederland BV d.d. 5 mei 2009
9. Reactiebrief van ZN d.d. 19 mei 2009
10. Reactiebrief van LAN d.d. 19 mei 2009

Therapeutische plaats van N-acetylcysteïne bij (idiopathische) longfibrose

Inleiding

De therapeutische plaats van N-acetylcysteïne bij de behandeling van COPD, cystische fibrose en CRPS-1 wordt thans heroverwogen door de CFH. Er lijkt geen plaats te zijn voor N-acetylcysteïne bij deze indicaties omdat er geen gegevens zijn die een conclusie dat N-acetylcysteïne bij deze indicaties werkzaam is toelaten (CFH-rapporten d.d. 25 augustus 2008). Longartsen geven aan dat N-acetylcysteïne ook kan worden toegepast bij de behandeling van (idiopathische) longfibrose. Dit betreft een niet-geregistreerde indicatie van acetylcysteïne; verstrekking van N-acetylcysteïne voor de indicatie longfibrose is om die reden thans geen verzekerde prestatie. In dit rapport wordt nagegaan of er voldoende wetenschappelijke gegevens zijn die steun verlenen aan deze toepassing.

Idiopathische longfibrose

Longfibrose oftewel vorming van bindweefsel in het longweefsel leidt tot verlies van functioneel longweefsel en dus tot een afname van de capaciteit om zuurstof op te nemen en koolzuur uit te scheiden. De verminderde opname van zuurstof leidt tot kortademigheid, moeheid en gebrek aan energie. Longfibrose behoort tot de zogenaamde interstitiële longaandoeningen. Indien de oorzaak onbekend is, spreekt men van idiopathische longfibrose. De aandoening verloopt progressief en heeft een slechte prognose. De ziekte begint sluipend en verloopt doorgaans langzaam progressief. Indien oorzakelijke factoren kunnen worden weggenomen (roken!) is de prognose beter dan indien dit niet mogelijk is of indien die niet bekend zijn. De leeftijd bij diagnose ligt meestal rond de 60 jaar en de gemiddelde overleving is ongeveer vier tot acht jaar. De eerste symptomen zijn meestal droge hoest en kortademigheid. Met behulp van longfunctieonderzoek wordt dan meestal een afname van de vitale capaciteit (VC) gevonden en bij laboratoriumonderzoek blijkt vaak de zuurstofsaturatie van het bloed (SaO₂) lager dan normaal te zijn. Naarmate de ziekte voortschrijdt neemt de kortademigheid toe. Uiteindelijk kan de patiënt afhankelijk worden van zuurstoftoediening.

De behandeling van longfibrose is gericht op vermindering van de ontsteking en de bindweefselvorming. De mogelijkheden zijn echter beperkt. De resultaten van behandeling met prednison en andere immunosuppressiva zijn teleurstellend maar individuele patiënten kunnen zeker baat hebben bij deze middelen. Andere middelen die soms worden toegepast zijn interferon-gamma en N-acetylcysteïne. Deze laatste stof is een antioxidant en toepassing ervan zou mogelijk de concentratie van glutathion in longvocht verhogen. Glutathion is een fysiologisch in de luchtwegen voorkomend antioxidant waarvan de concentratie bij patiënten met longfibrose is verlaagd ten opzichte van die van gezonde personen. Longtransplantatie is vaak de laatste mogelijkheid voor patiënten met longfibrose.

Wetenschappelijke gegevens betreffende de toepassing van N-acetylcysteïne bij longfibrose

Literatuuronderzoek

Op 6 januari 2009 is een literatuuronderzoek verricht in de bestanden van Medline en Embase met als zoektermen 'lung fibrosis', 'idiopathic lung fibrosis', 'N-acetylcysteine' en 'acetylcysteine'. De gevonden publicaties betreffen voornamelijk overzichtsartikelen over de behandeling van (idiopathische) longfibrose waarin soms N-acetylcysteïne terloops wordt genoemd zonder duidelijk advies. Slechts twee publicaties melden resultaten van oorspronkelijk onderzoek naar de waarde van N-acetylcysteïne bij de behandeling van idiopathische longfibrose. Deze publicaties worden hieronder kort samengevat.

Literatuurgegevens

Dubbelblind gerandomiseerd placebogecontroleerd onderzoek

Demedts et al. (2005) verrichtten een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek (IFIGENIA) naar de werkzaamheid van N-acetylcysteïne bij patiënten met idiopathische longfibrose. De dosering van N-acetylcysteïne was driemaal daags 600 mg oraal en werd gegeven naast de standaardbehandeling met prednison en azathioprine. De primaire uitkomstparameters waren veranderingen tussen uitgangswaarde en waarde na 12 maanden van de vitale capaciteit en de 'single-breath' koolstofmonoxide diffusie capaciteit (DLCO). Aan het onderzoek namen 155 patiënten deel (N-acetylcysteïne: 80; placebo: 75) van wie 57 (71%) resp. 51 (68%) het onderzoek van 12 maanden voltooiden. De gemiddelde leeftijd was ongeveer 63 jaar. Ongeveer 60% van deze patiënten had vroeger gerookt, nu deed nog ongeveer 5% dat. De overige patiënten hadden nooit gerookt. Na 12 maanden behandeling was het absolute verschil in de verandering van de vitale capaciteit ten opzichte van de uitgangswaarde tussen de patiënten die N-acetylcysteïne kregen en de patiënten die placebo kregen 0,18 L (95% BI 0,03 - 0,32); het relatieve verschil was 9% (p=0,02). Het verschil voor de DLCO was 0,75 mmol/ minuut/kP (95% BI 0,27 - 1,23); het relatieve verschil was 24% (p=0,03). De mortaliteit tijdens het onderzoek was in de groep die werd behandeld met N-acetylcysteïne 9% en in de groep die werd behandeld met placebo 11%. (p=0,69). Er waren geen significante verschillen tussen de twee groepen betreffende de aard of het aantal bijwerkingen met uitzondering van een lagere incidentie van myelotoxiciteit in de groep die werd behandeld met N-acetylcysteïne (p=0,03). Hierbij dient te worden vermeld dat op een aantal andere parameters geen statistisch significante verschillen tussen de groepen werden gevonden zoals de CRP-score ('clinical, radiologic, physiological'), dyspnoe en hoge resolutie CT score.

De auteurs zijn van mening dat de effecten van N-acetylcysteïne op de primaire uitkomstmaten klinische betekenis hebben omdat recente gegevens erop wijzen dat een afname van de vitale capaciteit van 10% of meer en van de DLCO van 15% of meer gedurende een periode van zes tot 12 maanden samengaan met een toename van de kans op overlijden bij patiënten met idiopathische longfibrose. Zij voegen hier echter aan toe dat de gegevens betreffende het betere behoud van vitale capaciteit en DLCO met voorzichtigheid moeten worden geïnterpreteerd omdat ongeveer 30% van de patiënten het onderzoek niet voltooiden door overlijden of door terugtrekking uit het onderzoek. Voorts kregen alle patiënten behandeling met prednison en azathioprine en het is onbekend of N-acetylcysteïne de zelfde effecten heeft zonder gelijktijdige standaardbehandeling. Tot slot was de bewijskracht van het onderzoek niet zodanig gesteld dat een verschil in overleving kon worden aangetoond.

De betekenis van de resultaten van dit onderzoek voor patiënten met longfibrose in het algemeen is dus beperkt omdat niet alle patiënten worden behandeld met de combinatie van prednison en azathioprine en omdat veel patiënten zich voortijdig uit het onderzoek terugtrokken en ook omdat niet duidelijk is in hoeverre de gevonden effecten op de laboratoriumparameters VC en DLCO zich vertalen in klinische parameters.

Open onderzoek

Tomioka et al. (2005) verrichtten een oriënterend, gerandomiseerd en open onderzoek naar de waarde van de toepassing van N-acetylcysteïne per inhalatie bij de behandeling van 30 patiënten met idiopathische longfibrose. De patiënten werden gedurende 12 maanden behandeld met N-acetylcysteïne (352 mg/dag) of broomhexine (4 mg/dag). Beide stoffen werden per inhalatie toegediend. Uitkomstparameters waren longfunctie, de afstand die in zes minuten wordt gelopen (6-minutes walking test; 6MWT), CT-scan, kwaliteit van leven en de concentratie van Kerbs von Lungren 6 antigeen (KL-6) in serum. Tijdens het 12 maanden durende onderzoek stierven vier patiënten als gevolg van progressie van hun ziekte (twee in elke groep); 22 patiënten voltooiden het onderzoek (N-acetylcysteïne 10, broomhexine 12). Na 12 maanden was de gemiddelde verandering in de laagste SaO₂ tijdens de 6MWT in de met N-acetylcysteïne behandelde groep kleiner dan die in de met broomhexine behandelde groep (N-acetylcysteïne: $-0,3 \pm 2,1\%$ versus broomhexine $-6,8 \pm 1,8\%$; p<0,05); ook de serum concentratie van KL-6 (-482 ± 220 E/mL versus 176 ± 204 E/mL; p<0,05) en de 'ground glass score' op de hoge resolutie CT-scan ($-1,3 \pm 1,6$ versus $6,7 \pm 1,5$; p<0,05) toonden statistisch significante

CFH rapport

verbeteringen in de groep behandeld met N-acetylcysteïne in vergelijking met die in de groep behandeld met broomhexine. Er werden echter geen significante verschillen gevonden in longfunctie, 6MWT of kwaliteit van leven. Deze resultaten duiden erop dat er weliswaar door behandeling met N-acetylcysteïne mogelijk een vertraging van de ziekteprogressie optreedt maar dat dit niet leidt tot enige invloed op de longfunctie of kwaliteit van leven. Het is dus in klinische zin onduidelijk wat de gevonden resultaten betekenen.

Overzichtsartikel

In een recent overzichtartikel (**Walter et al., 2006**) wordt betreffende de plaats van N-acetylcysteïne bij de behandeling van idiopathische longfibrose opgemerkt dat de in het IFIGENIA onderzoek gevonden verschillen in vitale capaciteit en DLCO matig waren en dat de klinische betekenis onduidelijk is. Er was bovendien geen gunstig effect op de mortaliteit. De betekenis voor de klinische praktijk is ook onduidelijk omdat er geen onbehandelde groep in het onderzoek was opgenomen. Zij zijn van mening dat meer onderzoek nodig is voordat kan worden aanbevolen om patiënten met idiopathische longfibrose routinematig met N-acetylcysteïne te behandelen. Deze behandeling kan wel worden overwogen indien patiënten worden behandeld met prednison en azathioprine – al was het alleen maar wegens het gunstige effect op de beenmergtoxiciteit van azathioprine.

Beschouwing

Het onderzoek van Demedts et al. (2005) is uitgevoerd bij een subgroep van patiënten met longfibrose, namelijk de groep die wordt behandeld met prednison en azathioprine, en de resultaten van dit onderzoek kunnen daarom niet worden geprojecteerd op de totale groep van patiënten met longfibrose. Daarnaast laat dit onderzoek weliswaar zien dat door behandeling enige verbetering van enkele laboratoriumparameters optreedt maar deze verbetering wordt niet waargenomen in de mortaliteit, de CRP-score, benauwdheid en hoge resolutie CT score. De betekenis van deze resultaten is daarom onduidelijk en onvoldoende om te kunnen concluderen dat in de werkzaamheid van behandeling met N-acetylcysteïne bij longfibrose is bewezen. Het open onderzoek van Tomioka et al. (2005) is evenmin van waarde voor de onderbouwing van het effect: er werden geen nuttige effecten van behandeling met N-acetylcysteïne op longfunctie, prestatievermogen (6MWT) of kwaliteit van leven gevonden.

Conclusie

De beschikbare gegevens uit de wetenschappelijke literatuur zijn te beperkt om de conclusie te kunnen trekken dat de werkzaamheid van N-acetylcysteïne bij patiënten met idiopathische longfibrose is bewezen.

Literatuur

Demedts M, Behr J, Buhl R, Costabel U, Dekhuizen PNR, Jansen HM et al. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2005;353:2229-2242.

Gharaee-Kermani M, Hu B, Thannickal VJ, Phan SH, Gyetko MR. Current and emerging drugs for idiopathic pulmonary fibrosis. *Exp Opin Emerging Drugs* 2007;12:627-646.

Tomioka H, Kuwata Y, Imanaka K, Hashimoto K, Ohnishi H, Tada K et al. A pilot study of aerosolized N-acetylcysteine for idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2005;10:449-455.

Walter N, Collard HR, King TE. Current perspectives on the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:330-338.

Vastgesteld door de Commissie Farmaceutische Hulp op 27 april 2009

Therapeutische plaats van dornase-alfa bij chronisch obstructief longlijden

Inleiding

Onlangs is de toepassing van N-acetylcysteïne bij COPD, cystische fibrose en CRPS-1 herbeoordeeld met als conclusie dat voor geen van deze toepassingsgebieden voldoende bewijs van werkzaamheid aanwezig is. De conclusie van het CFH-rapport van 25 augustus 2008 luidt dat er geen plaats meer is voor de toepassing van N-acetylcysteïne bij COPD, cystische fibrose en CRPS-1. Wel is er plaats voor toepassing als antidotum bij paracetamolintoxicatie.

De vraag doet zich voor of er wel een therapeutische plaats is voor enkele verwante middelen met min of meer hetzelfde toepassingsgebied, met name COPD en cystische fibrose, waarvoor aanspraak op vergoeding bestaat. Het betreft (zie Farmacotherapeutisch Kompas 2009 blz. 536; www.fk.cvz.nl) de volgende middelen: dornase-alfa en mercapto-ethaansulfonzuur. In dit rapport komt dornase-alfa aan de orde voor wat betreft zijn werkzaamheid bij COPD.

Hoewel de toepassing van dornase-alfa bij cystische fibrose niet ter discussie staat worden volledigheidshalve ook enkele recente publicaties samengevat betreffende de toepassing van dornase bij cystische fibrose.

Dornase-alfa

De indicatie voor toepassing van dornase-alfa is: ter verbetering van de longfunctie van cystische-fibrosepatiënten ouder dan 5 jaar met een geforceerde vitale capaciteit > 40% van de voorspelde waarde.

Het huidige CFH-Advies voor dornase-alfa luidt als volgt:

Van dornase-alfa is aangetoond dat het gemiddeld een geringe verbetering geeft van de longfunctie bij cystische fibrosepatiënten. De klinische betekenis hiervan op de prognose is voornamelijk onduidelijk. Ook is niet aangetoond of dit effect op de lange termijn (> 2 jaar) blijft bestaan. Een behandeling met dornase-alfa dient door of in overleg met een CF-centrum te worden gestart. Uit onderzoek bij kinderen is gebleken dat een vroege significante verbetering van de FEV1 een goede voorspellende waarde is; indien na een proefbehandeling van 2 maanden ondersteund door longfunctie-onderzoek geen verbetering optreedt wordt aanbevolen de behandeling te staken.

De vraag is aan de orde of er voor de toepassing van dornase-alfa bij chronisch obstructief longlijden gegevens beschikbaar zijn om een conclusie omtrent deze toepassing te kunnen trekken.

Literatuuronderzoek

Hiertoe is een literatuuronderzoek verricht op 2 december 2008 met de volgende zoektermen: 'dornase', 'dornase-alpha', 'deoxyribonuclease', 'chronic obstructive pulmonary disease' (MeSH term), 'chronic bronchitis', en 'cystic fibrosis'. Dit literatuuronderzoek levert een groot aantal publicaties op betreffende de toepassing van dornase-alfa bij patiënten met cystische fibrose en één publicatie betreffende de toepassing van dornase bij acute exacerbaties van COPD. Er wordt hieronder eerst een samenvatting gegeven van het onderzoek betreffende de toepassing van dornase-alfa bij COPD en vervolgens van enkele recente publicaties over klinische onderzoeken met dornase-alfa bij cystische fibrose.

Klinisch onderzoek bij COPD

Fiel (1996) maakt in een overzichtsartikel melding van teleurstellende resultaten van onderzoek met dornase-alfa bij patiënten met COPD. Hij verwijst naar een abstract van **Bone et al. (1995)**. Hoewel aanvankelijk in een fase 2 onderzoek veelbelovende resultaten van toepassing van dornase-alfa op de overleving van patiënten met COPD waren verkregen, konden deze niet worden bevestigd in een groter fase 3 onderzoek. In

dit onderzoek werden patiënten die in het ziekenhuis werden opgenomen in verband met een exacerbatie met mucopurulent of purulent sputum gerandomiseerd naar behandeling gedurende 14 dagen met tweemaal daags inhalatie met dornase-alfa (2,5 mg) of placebo naast de normale behandeling. De mediane leeftijd was 68 jaar, de mediane FEV1 31% van voorspeld en 44% van de patiënten had een O2 saturatie <90%. Er werd na 90 dagen een mortaliteit van 10,3% waargenomen in de groep die werd behandeld met dornase-alfa en van 9,5% in de groep die werd behandeld met placebo. Het betrof een interim-analyse ($p=0,43$; $n=3731$). Op grond van deze gegevens werd voorspeld dat het onderzoek onvoldoende bewijskracht zou hebben om een verschil tussen de groepen aan te tonen. Om deze reden werd het onderzoek na deze interim-analyse gestaakt wegens onvoldoende werkzaamheid van dornase-alfa bij de behandeling van patiënten met een acute exacerbatie van COPD. Meer bijzonderheden betreffende dit onderzoek zijn niet beschikbaar.

Klinische onderzoeken en richtlijnen bij cystische fibrose

Klinische onderzoeken

McPhail et al. (2008) vergeleken de longfunctie en voedingstoestand van twee cohorten patiënten met cystische fibrose. Het onderzoek betrof patiënten met cystische fibrose die werden geboren tussen 1985 en 2000 en in het centrum voor cystische fibrose van deze onderzoekers werden behandeld voordat zij vijf jaar oud waren. Deze patiënten werden verdeeld in twee cohorten: cohort 1 (geboren tussen 1985 en 1992) en cohort 2 (geboren tussen 1993 en 2000). Om de longfunctie te vergelijken gebruikten de onderzoekers FEV1 als percentage van de voorspelde waarde en de FEV1 als percentage van de voorspelde helling van de leeftijd van 6 tot 12 jaar. Uit de resultaten bleek dat cohort 2 een betere longfunctie had alsmede een kleinere helling van de FEV1-grafiek (langzamere verslechtering) en een betere voedingstoestand dan cohort 1. Factoren die samenhangen met een langzamere verslechtering van de longfunctie waren een hogere Body Mass Index (BMI) bij het begin van de behandeling, een langzamere afname van de BMI, afwezigheid van infecties met *Ps. aeruginosa* en begin van behandeling met dornase alfa voor de leeftijd van negen jaar.

Padman et al. (2008) verrichtten een retrospectief cohortonderzoek van de gegevens van drie centra voor cystische fibrose in de Verenigde Staten; het aantal patiënten was 165. Hieruit bleek onder andere dat gebruik van dornase alfa voor de leeftijd van twee jaar samenging met een toename van de BMI van 10 procentiel.

Richtlijnen

De Cystic Fibrosis Foundation in de Verenigde Staten heeft een Pulmonary Therapies Committee in het leven geroepen dat recent een aantal aanbevelingen heeft gepubliceerd voor de behandeling van de longproblemen van patiënten met cystische fibrose (**Flume et al., 2007**).

Betreffende dornase alfa hebben de auteurs voor de toepassing bij matige tot ernstige longziekte 10 gerandomiseerde klinische onderzoeken, drie cross-over onderzoeken en zes onderzoeken zonder vergelijkingsgroep gevonden en beoordeeld. Het oordeel is dat de kwaliteit van het bewijs voor werkzaamheid 'good' is (d.w.z. 'evidence includes consistent results from well-designed, well-conducted studies in representative populations that directly assess effects on health outcomes'), dat de schatting van de maat van de werkzaamheid 'substantial' is en de aanbeveling voor toepassing van niveau 'A' is (d.w.z. 'the committee strongly recommends that clinicians routinely provide [the service] to eligible patients. (The committee found good evidence that [the service] improves important health care outcomes and concludes that benefits substantially outweigh harms)').

De commissie beveelt toepassing van dornase alfa sterk aan voor patiënten met cystische fibrose die zes jaar of ouder zijn en matige tot ernstige longziekte hebben met het doel om de longfunctie te verbeteren en het aantal exacerbaties te verminderen.

Voor patiënten zonder klachten of met geringe longziekte vonden zij drie gerandomiseerde klinische onderzoeken en één cross-over onderzoek. Het oordeel hierover is dat de kwaliteit van het bewijs van werkzaamheid 'fair' is (d.w.z. 'evidence is sufficient to determine effects on health outcomes, but the strength of the evidence is limited by the number, quality, or consistency of the individual studies, generalizability to routine practice, or indirect nature of the evidence on health outcomes'), dat de

CFH rapport

schatting van de maat van de werkzaamheid 'moderate' is en de aanbeveling voor toepassing van niveau 'B' is (d.w.z. 'the committee recommends that clinicians routinely provide [the service] to eligible patients. (The committee found at least fair evidence that [the service] improves important health outcomes and concludes that benefits outweigh harms'))).

De auteurs van een overzichtartikel in de Cochrane Database of Systematic Reviews (Jones en Wallis, 2003) kwamen tot een soortgelijke conclusie. Ook de **Concept-Richtlijn Diagnostiek en Behandeling Cystic Fibrosis (2007)** stelt dat dornase-alfa 'tot 2 jaar na gebruik een positieve werking [heeft] op de luchtwegobstructie, airtrapping en pulmonale exacerbaties' van patiënten met cystische fibrose.

Conclusie

Er is geen bewijs van enig nuttig effect van dornase-alfa bij patiënten met COPD. De werkzaamheid bij kystische fibrose staat niet ter discussie is afdoende bewezen.

CFH-advies

Van dornase-a is aangetoond dat het gemiddeld een geringe verbetering geeft van de longfunctie bij cystische fibrosepatiënten. De klinische betekenis hiervan op de prognose is voornamelijk onduidelijk. Ook is niet aangetoond of dit effect op de lange termijn (> 2 jaar) blijft bestaan. Een behandeling met dornase-a dient door of in overleg met een CF-centrum te worden gestart. Uit onderzoek bij kinderen is gebleken dat een vroege significante verbetering van de FEV₁ een goede voorspellende waarde is; indien na een proefbehandeling van 2 maanden ondersteund door longfunctie-onderzoek geen verbetering optreedt wordt aanbevolen de behandeling te staken.

[Toepassing van dornase-a bij (exacerbaties van) COPD wordt als niet-rationele farmacotherapie beschouwd.]

Literatuur

Bone RC, Fuchs H, Fox NL et al. The chronic obstructive pulmonary disease mortality endpoint trial [abstract]. Chest 1995 ;108 Suppl. : R.

Bryson HM, Sorkin EM. Dornase alfa. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in cystic fibrosis. Drugs 1994;48:894-906.

CFH-rapporten: N-Acetylcysteine bij COPD, N-Acetylcysteine bij CF, N-Acetylcysteine bij CRPS-1 (zie www.cvz.nl). Augustus 2008

Concept-Richtlijn Diagnostiek en Behandeling cystic Fibrosis 2007: zie http://www.cbo.nl/product/richtlijnen/folder20021023121843/concept_cf_2007.pdf.

Fiel SB. Chronic obstructive pulmonary disease. Mortality and mortality reduction. Drugs 1996;52 suppl 2:55-60.

Flume PA, O'Sullivan BP, Robinson KA, Goss CH, Mogayzel PJ, Willey-Courrand DB et al. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines – chronic medications for maintenance of lung health. Am J Respir Crit Care Med 2007;176:957-969.

Jones AP, Wallis CE. Recombinant human deoxyribonuclease for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2003;(3):CD001127.

McPhail GL, Acton JD, Fenchel MC, Amin RS, Seid M. Improvements in lung function in children with cystic fibrosis are associated with better nutrition, fewer chronic pseudomonas aeruginosa infections, and dornase alfa use. J Pediatr 2008;153:752-757.

Padman R, Werk LN, Ramirez-Garcia G, Ye G, Nathanson I. Association between practice patterns and body mass index percentile in infants and young children with cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2008;7:385-390.

Vastgesteld door de Commissie Farmaceutische Hulp op 27 april 2009

Therapeutische plaats van mercapto-ethaansulfonzuur bij chronisch obstructief longlijden

Inleiding

Onlangs is de toepassing van N-acetylcysteïne bij COPD, cystische fibrose en CRPS-1 herbeoordeeld met als conclusie dat voor geen van deze toepassingsgebieden voldoende bewijs van werkzaamheid aanwezig is. De conclusie van het CFH-rapport van 25 augustus 2008 luidt dat er geen plaats meer is voor de toepassing van N-acetylcysteïne bij COPD, cystische fibrose en CRPS-1. Wel is er plaats voor toepassing als antidotum bij paracetamolintoxicatie.

De vraag doet zich voor of er wel een therapeutische plaats is voor enkele verwante middelen met min of meer hetzelfde toepassingsgebied, met name COPD en cystische fibrose, waarvoor aanspraak op vergoeding bestaat. Het betreft (zie Farmacotherapeutisch Kompas 2009 blz. 536; www.fk.cvz.nl) de volgende middelen: dornase-alfa en mercapto-ethaansulfonzuur. In dit rapport komt mercapto-ethaansulfonzuur per inhalatie aan de orde voor wat betreft zijn werkzaamheid bij COPD of cystische fibrose.

Mercapto-ethaansulfonzuur

De indicatie voor toepassing van mercapto-ethaansulfonzuur is:

“Long- en bronchusaandoeningen, waarbij verlaging van de mucoviscositeit noodzakelijk is. Tijdens anesthesie en intensieve verzorging in de reanimatie, ter vermindering van het vormen van slijmproppen en ter vergemakkelijking van de aspiratie der bronchi (d.m.v. endotracheobronchiale instillatie).”

De toepassing tijdens anesthesie en intensieve verzorging in de reanimatie, ter vermindering van het vormen van slijmproppen en ter vergemakkelijking van de aspiratie der bronchi (d.m.v. endotracheobronchiale instillatie) zijn *intramuraal* toepassingen die hier verder buiten beschouwing blijven.

Het CFH-advies voor mercapto-ethaansulfonzuur luidt als volgt:

Van de toepassing van een mucolyticum bij een acute exacerbatie bij een ernstige chronische luchtwegaandoening, die gepaard gaat met de productie van taai, moeilijk te verwijderen slijm, kan hoogstens een verbetering van de subjectieve symptomen worden verwacht.

Bij cystische fibrose kan ter ondersteuning van expectoratie met behulp van speciale ademtechnieken toediening van inhaleerbare mucolytica worden overwogen.

Mercapto-ethaansulfonzuur kan ter verwijdering van slijmproppen worden toegepast.

De vraag is aan de orde of er voor de toepassing van mercapto-ethaansulfonzuur voldoende wetenschappelijke bewijzen bestaan om handhaving van dit advies te rechtvaardigen.

Literatuuronderzoek

Hiertoe is een literatuuronderzoek in Medline en Embase verricht op 18 november 2008 met de volgende zoektermen: ‘Mesna’, ‘mercapto-ethane sulfonate’, ‘2-mercapto-ethane sulfonate’, ‘mercapto-ethane sulphonate’, ‘2-mercapto-ethane sulphonate’, ‘pulmonary disease, chronic obstructive’ (MeSH term), ‘chronic bronchitis’, ‘cystic fibrosis’. Dit literatuuronderzoek leverde twee publicaties op betreffende de toepassing van mercapto-ethaansulfonzuur bij COPD/chronische bronchitis. Er werden geen publicaties gevonden betreffende de toepassing van mercapto-ethaansulfonzuur bij cystische fibrose. De onderzoeken met mercapto-ethaansulfonzuur bij patiënten met COPD of chronische bronchitis worden hieronder kort samengevat.

Klinisch onderzoek met mercapto-ethaansulfonzuur per inhalatie bij COPD/chronische bronchitis

Schreiber et al. (2002) verrichtten een gerandomiseerd, dubbelblind en placebo-gecontroleerd cross-over onderzoek naar de werkzaamheid van mercapto-ethaansulfonzuur per inhalatie bij 10 patiënten met een matige en stabiele vorm van COPD. Zij maten een grote reeks parameters (o.a. weerstand, statische compliantie, frequentie-afhankelijke dynamische compliantie, viskeuze ademhalingsarbeid, FVC ['Forced Vital Capacity'], FEV₁ ['Forced Expiratory Volume in the 1st second'], Peak Expiratory Flow, totale longcapaciteit en residuaalvolume) en vonden geen enkel statistisch significant verschil tussen de twee behandelingen.

Clarke et al. (1979) onderzochten de effecten van mercapto-ethaansulfonzuur (toegediend in de vorm van een aerosol) op de bronchiale klaring bij 11 patiënten met stabiele chronische bronchitis in een gecontroleerd, dubbelblind en gekruist onderzoek. Een oplossing van natriumchloride die isotoon was aan de oplossing van mercapto-ethaansulfonzuur werd als placebo toegepast. De patiënten inhaleerden ongeveer 1 ml oplossing van mercapto-ethaansulfonzuur of placebo tweemaal per dag gedurende drie dagen. Er was geen verbetering van de longfunctie of het subjectieve welbevinden die aan mercapto-ethaansulfonzuur kon worden toegeschreven. Ook de viscositeit van het sputum en de samenstelling ervan bleven onveranderd. De tracheobronchiale klaring nam wel toe (met 31% voor placebo [$p < 0,01$] en 24% voor de oplossing van mercapto-ethaansulfonzuur [n.s.]) en dit werd toegeschreven aan een toename van het volume van het sputum.

Klinisch onderzoek met mercapto-ethaansulfonzuur per inhalatie bij cystische fibrose Longproblemen

Er zijn geen gegevens betreffende onderzoek naar de toepassing van mercapto-ethaansulfonzuur per inhalatie of op andere wijze toegediend bij patiënten met cystische fibrose gevonden.

De **Concept-Richtlijn Diagnostiek en Behandeling Cystic Fibrosis (2007)** stelt onder verwijzing naar Duijvestein en Brand (1999) "het is niet aannemelijk dat fysiologisch zout, acetylcysteïne en mercapto-ethaansulfonzuur werkzaam zijn ter mucolyse van slijm bij CF."

Distaal-intestinaal-obstructiesyndroom (DIOS)

De **concept-Richtlijn Diagnostiek en Behandeling cystic Fibrosis (2007)** vermeldt betreffende de behandeling van DIOS het volgende.

"Daar DIOS heden ten dage in een eerder stadium gediagnosticeerd wordt, kan men uitkomen met laxeren door middel van een fosfaatclysma in combinatie met orale laxantia. Meestal wordt voor orale laxatie gebruik gemaakt van een polyethyleenglycol oplossing (PEG) bevattend laxans. Een goed alternatief is lactulose, legendar of magnesiumsulfaat. Paraffine, hoewel effectief, wordt wegens de kans op aspiratie minder gebruikt, nu goede alternatieven beschikbaar zijn.

In geval van hardnekkige obstructie kan orthograde darmspoeling met PEG via een duodenumsonde nodig zijn.

Gastrogafine clysmata wordt als obsoleet beschouwd, gezien de ernstige complicaties door vloeistofverschuiving naar de darm, zeker bij grote hoeveelheden die nodig zijn bij grotere kinderen en jong volwassenen. Zelden is nog een chirurgische interventie nodig voor DIOS."

Conclusie

Er is geen bewijs van enige vorm van werkzaamheid van mercapto-ethaansulfonzuur per inhalatie of op andere wijze toegediend bij patiënten met COPD/chronische bronchitis of cystische fibrose. Voor de toepassing van mercapto-ethaansulfonzuur ter mucolyse bij het distaal-intestinaal-obstructie-syndroom zijn evenmin gegevens voorhanden.

CFH-Advies

Er zijn geen aanwijzingen dat de toepassing van mucolytica bij incidentele acute bronchitis van klinisch nut is.

Van de toepassing van een mucolyticum bij een acute exacerbatie bij een ernstige chronische luchtwegaandoening, die gepaard gaat met de productie van taai, moeilijk te

CFH rapport

verwijderen slijm, kan hoogstens een verbetering van de subjectieve symptomen worden verwacht.

Er is geen plaats meer voor de toepassing van mercapto-ethaansulfonzuur bij de onderhoudsbehandeling van COPD en cystic fibrosis.

[Toepassing van mercapto-ethaanzulfonzuur bij het distaal-intestinaal-obstructie-syndroom wordt als niet-rationele farmacotherapie beschouwd.]

Literatuur

CFH-rapporten: N-Acetylcysteine bij COPD, N-Acetylcysteine bij CF, N-Acetylcysteine bij CRPS-1 (zie www.cvz.nl). Augustus 2008

concept-Richtlijn Diagnostiek en Behandeling cystic Fibrosis 2007: zie http://www.cbo.nl/product/richtlijnen/folder20021023121843/concept_cf_2007.pdf.

Clarke SW, Lopez-Vidriero MT, Pavia D, Thomson ML. The effect of sodium 2-mercapto-ethane sulphonate and hypertonic saline aerosols on bronchial clearance in chronic bronchitis. Br J Clin Pharmacol 1979;7:39-44.

Duijvestein YC, Brand PL. Systematic review of N-acetylcysteine in cystic fibrosis. Acta Paediatr 1999;88:38-41.

Schreiber J, Bohnsteen B, Rosahl W. Influence of mucolytic therapy on respiratory mechanics in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Eur J Med Res 2002;7:98-102.

Vastgesteld door de Commissie Farmaceutische Hulp op 27 april 2009