

Onderwerp:	<b>Hypertoon zout vernevelen bij Cystische Fibrose per januari 2010 vergoed</b>
Samenvatting:	Het vernevelen van hypertoon zout bij patiënten van 6 jaar of ouder met Cystische Fibrose (CF) is een behandeling conform de stand van de wetenschap en praktijk. Als hypertoon zout gecertificeerd is als medisch hulpmiddel - zoals dat het geval is bij MucoClear 6% NaCl - valt het onder de door het CVZ in het Pakketadvies 2009 voorgestelde functiegerichte omschrijving van hulpmiddelen voor het ademhalingsstelsel. In zijn brief van 11 juni 2009 aan de Tweede Kamer heeft de minister van VWS laten weten dat hij voornemens is het advies van het CVZ op te volgen, zodat de nieuwe omschrijving met ingang van 1 januari 2010 van kracht wordt. Vanaf dat moment kan een middel als MucoClear 6% NaCl worden vergoed. Daarnaast is vergoeding van hypertoon zout als geneesmiddel mogelijk, als sprake is van magistrale bereiding door de apotheek.
Soort uitspraak:	SpZ = standpunt Zvw
Datum:	29 juni 2009

Onderstaand de volledige uitspraak.

## Samenvatting

**Advies:** Het CVZ concludeert dat het vernevelen van hypertoon zout bij patiënten van 6 jaar of ouder met Cystische Fibrose (CF) een behandeling is conform de stand van de wetenschap en praktijk.

Als hypertoon zout gecertificeerd is als medisch hulpmiddel valt het onder de door het CVZ in het Pakketadvies 2009 voorgestelde functiegerichte omschrijving van hulpmiddelen voor het ademhalingsstelsel. In zijn brief van 11 juni 2009 aan de Tweede Kamer heeft de minister van VWS laten weten dat hij voornemens is het advies van het CVZ op te volgen, zodat de nieuwe omschrijving met ingang van 1 januari 2010 van kracht wordt.

Daarnaast is vergoeding van hypertoon zout als geneesmiddel mogelijk, als sprake is van magistrale bereiding door de apotheek.

## 1. Onderwerp

**MucoClear® 6%**

Op 2 oktober 2008 heeft het CVZ een aanvraag tot opname van MucoClear® 6% NaCl in de paragraaf Hulpmiddelen zorg

van de Regeling zorgverzekering (Rzv) ontvangen van Heap Research BV te Abcoude (namens Grünenthal BV). Het betreft een verneveloplossing van hypertoon zout die volgens de aanvrager werkzaam is bij de mobilisatie van slijm bij, onder meer, patiënten met CF.

## 2. Motivering

### *2.a. Wet- en regelgeving*

#### *CE-markering medisch hulpmiddel*

#### o **Wet op de medische hulpmiddelen**

MucoClear® 6% NaCl is niet geregistreerd als geneesmiddel, maar is door de fabrikant op de markt gebracht als medisch product klasse 1 (steriel). Het betreft een stof bestemd om te worden aangewend voor behandeling of verlichting van ziekten, in de zin van artikel 1, onder a, van de Wet op de Medische hulpmiddelen. MucoClear® 6% NaCl heeft een CE-markering en het voor de productie opgezette kwaliteitssysteem is door de TÜV gecertificeerd. Hiermee voldoet het middel aan eisen van Richtlijn 93/42/EEC betreffende medische hulpmiddelen.

#### *Magistrale bereiding*

#### o **Geneesmiddelenwet**

Hypertoon zout kan eveneens worden aangemerkt als geneesmiddel in de zin van artikel 1, eerste lid, onder b, 3° van de Geneesmiddelenwet. Niet-geregistreerde geneesmiddelen mogen op grond van de Geneesmiddelenwet niet worden verhandeld, tenzij er sprake is van één van de in artikel 40 van de Geneesmiddelenwet geldende uitzonderingsbepalingen.

Op grond van artikel 40, derde lid, sub a, mogen geneesmiddelen die door of in opdracht van een apotheker in diens apotheek op kleine schaal zijn bereid ter hand worden gesteld.

Er is geen scherpe afgrenzing tussen de Wet op de medische hulpmiddelen en de Geneesmiddelenwet. Voor een stof als hypertoon zout betekent dit, dat deze stof kan worden gecertificeerd als medisch hulpmiddel in de zin van de Wet op de medische hulpmiddelen. Hypertoon zout kan echter ook worden aangemerkt als geneesmiddel in de zin van de Geneesmiddelenwet en kan als magistrale bereiding ter hand worden gesteld.

#### o **Besluit zorgverzekering**

In artikel 2.1, tweede lid, van het Besluit zorgverzekering (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 praktijken, bij het ontbreken van een zodanige maatstaf, door hetgeen in het betrokken vakgebied geldt als verantwoorde en adequate zorg.

Op grond van artikel 2.4, eerste lid, Bzv valt de geneeskundige

zorg onder de te verzekeren prestaties, zoals (onder meer) medisch specialisten die plegen te bieden.

In artikel 2.8 van het Bzv is de te verzekeren prestatie farmaceutische zorg geregeld. Magistrale bereiding van geneesmiddelen valt onder de te verzekeren prestatie op grond van artikel 2.8, eerste lid, sub b, onder 1° van het Besluit, mits er sprake is van rationele farmacotherapie.

In artikel 2.9, eerste lid, Bzv is bepaald dat hulpmiddelenzorg de bij ministeriële regeling aangewezen, functionerende hulpmiddelen en verbandmiddelen omvat.

<b>Vernevelaars</b>	<p>○ <b>Regeling zorgverzekering</b> In artikel 2.6, onderdeel w, van de Rzv worden ‘vernevelaars met toebehoren’ genoemd als te verzekeren prestatie. Deze prestatie omvat vernevelaars, die – volgens de toelichting op de regeling – voornamelijk zijn aangewezen bij kinderen, lijdende aan mucoviscidosis met longbeschadiging.</p>
<b>Toebehoren</b>	<p>De toelichting op de regeling is echter achterhaald. In de bestaande uitvoeringspraktijk worden vernevelaars verstrekt voor inhalatietherapie. Inhalatietherapie wordt onder meer toegepast bij astma, COPD, Cystic Fibrosis en longinfectie bij HIV/AIDS.</p> <p>De toebehoren bij een vernevelapparaat vallen ook onder de te verzekeren prestatie. Hierbij moet gedacht worden aan de noodzakelijke onderdelen voor het vernevelen, zoals een mondstuk, neus-/mondmasker of een expiratiefilter. Maar ook een opbergsysteem valt onder de toebehoren.</p>
<b>Functiegerichte omschrijving</b>	<p>○ <b>Pakketadvies 2009 (Deelrapport hulpmiddelenzorg)</b> In het Pakketadvies 2009 adviseert het CVZ de minister van VWS de verschillende hulpmiddelen die samenhangen met de ademhaling op te nemen in één functiegerichte omschrijving. Hierdoor is het mogelijk dat in de toekomst innovatieve hulpmiddelen gemakkelijker instromen in het pakket, voor zover deze hulpmiddelen voldoen aan de stand van de wetenschap en praktijk. De voorgestelde regelgeving luidt als volgt:</p> <p>Artikel 2.6 onder b: <i>“Uitwendige hulpmiddelen voor het ademhalingsstelsel, als omschreven in artikel 2.9.”</i></p> <p>Artikel 2.9, eerste lid, <i>“Hulpmiddelen als bedoeld in artikel 2.6, onderdeel b, omvatten uitwendige hulpmiddelen voor het geheel of gedeeltelijk opheffen van de gevolgen van stoornissen in de functie van het ademhalingsstelsel, met inbegrip van stoffen die met behulp van deze hulpmiddelen worden toegediend,</i></p>

te weten:

- a. zuurstof;
- b. stoffen die gecertificeerd zijn als medisch hulpmiddel in de zin van de Wet op de medische hulpmiddelen.”

Toelichting

*“Onder deze functiegerichte omschrijving vallen onder meer zuurstofapparatuur, vemevelaars, voorzetkamers, apparatuur voor positieve uitademingsdruk, slijmuitzuigapparatuur, tracheacanules, CPAP/BiPAP-apparatuur en mandibulaire repositie apparatuur (MRA).*

*Medicinale zuurstof is sinds enkele jaren registratieplichtig in de zin van de Geneesmiddelenwet.*

*Omdat zuurstof van oudsher is ingedeeld bij de te verzekeren prestatie hulpmiddelenzorg, is deze stof hier expliciet genoemd als te verzekeren prestatie. Andere stoffen die met de apparatuur worden toegediend kunnen eveneens onder de functiegerichte omschrijving vallen, voor zover het gaat om stoffen die als medisch hulpmiddel zijn gecertificeerd. Voor alle toe te dienen stoffen die onder deze te verzekeren prestatie vallen, geldt dat het moet gaan om een behandeling conform de stand van de wetenschap en praktijk.”*

## **2.b. Standpunt**

MucoClear® 6% NaCl is voorzien van een CE-markering en kan worden aangemerkt als medisch hulpmiddel in de zin van de Wet op de Medische hulpmiddelen.

Hypertoon zout wordt echter niet genoemd als te verzekeren prestatie in de paragraaf ‘hulpmiddelenzorg’ van de Rzv. In deze paragraaf wordt wel de ‘vemevelaar met toebehoren’ genoemd als te verzekeren prestatie. Bij toebehoren gaat het om apparatuur/hulpstukken die nodig zijn om te kunnen vernevelen. De middelen die worden verneveld, kunnen niet worden aangemerkt als ‘toebehoren’. De conclusie is dan ook dat hypertoon zout niet onder de huidige te verzekeren prestatie ‘hulpmiddelenzorg’ van het basispakket zorgverzekering valt.

De vraag is of hypertoon zout – als medisch hulpmiddel – onder de in het Pakketadvies 2009 voorgestelde functiegerichte omschreven prestatie van hulpmiddelen voor de ademhalingsfunctie valt.

Onder de voorgestelde functiegerichte omschreven prestatie kunnen ook stoffen zijn begrepen, die als medisch hulpmiddel zijn te beschouwen en met behulp van de apparatuur worden toegediend.

MucoClear® 6% NaCl valt onder de in het Pakketadvies 2009 voorgestelde functiegerichte omschrijving van hulpmiddelen

voor het ademhalingsstelsel, onder voorwaarde dat de behandeling met dit middel voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk als bedoeld in artikel 2.1, tweede lid, van het Bzv.

Magistrale bereiding van hypertoon zout door de apotheek valt onder de te verzekeren prestatie 'farmaceutische zorg', mits sprake is van rationele farmacotherapie.

In de volgende paragraaf heeft het CVZ een beoordeling gedaan van langdurige verneveling van hypertoon zout bij longproblematiek (Cystic Fibrose).

De beoordeling van hypertoon zout bevindt zich op de scheidslijn tussen een '*duiding*' op grond van toekomstige regelgeving en een '*instroomadvies*'. Om deze reden heeft het CVZ de behandeling niet alleen getoetst aan de stand van de wetenschap en praktijk – pakketprincipes 'Effectiviteit' – maar ook aan de overige pakketprincipes.

In zijn brief van 11 juni 2009 aan de Voorzitter van de Tweede Kamer der Staten-Generaal heeft de minister van VWS aangegeven dat hij voornemens is het advies van het CVZ op te volgen, zodat de nieuwe omschrijving van hulpmiddelen voor het ademhalingsstelsel per 1 januari 2010 van kracht wordt.

### 3. Pakketbeoordeling

#### 3.a. Algemeen

##### *Pakketprincipes*

Het CVZ heeft langdurige verneveling van hypertoon zout bij CF getoetst aan de pakketprincipes:

- o Noodzakelijkheid;
- o Effectiviteit (stand van de wetenschap en praktijk);
- o Kosteneffectiviteit;
- o Uitvoerbaarheid.

#### 3.b. Noodzakelijkheid

##### *Noodzaak niet ter discussie*

CF is een ernstige aangeboren aandoening die (vooral nog) niet te genezen is. In Nederland lijden zo'n 1300 mensen aan deze ziekte. CF is één van de meest voorkomende erfelijke aandoeningen met een beperkte levensverwachting. Gezien de ernst van deze aandoening staat de noodzaak voor een adequate behandeling niet ter discussie. De vraag is in hoeverre hypertoon zout een effectieve behandeling is bij deze aandoening cq. voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

#### 3.c. Effectiviteit

Beoordeling effectiviteit/stand van de wetenschap en praktijk

heeft plaatsgevonden op 22 december 2008.

### 3.c.1. *Achtergrond verneveling hypertone zoutoplossing*

#### *Begrippen*

#### *Hypertone zoutoplossing*

Hypertoon zout (hypertonic saline = HS) is een sterke zoutwateroplossing. Een zoutoplossing is gedefinieerd als hypertoon als de zoutconcentratie groter of gelijk is aan 3%<sup>2</sup>.

Een 7% zoutoplossing (7 gram natriumchloride per 100 ml) is ongeveer twee maal zo zout als zeewater. De oplossing kan worden verneveld in een vernevelaar en deze nevel kan worden ingeademd. Een isotone zoutoplossing (fysiologisch zout) bevat dezelfde concentratie aan zouten als lichaamsvloeistoffen, 0,9% (0,9 gram NaCl per 100 ml / 150 millimol per liter (mM)).

#### *MucoClear*

MucoClear® 6% NaCl is een steriele 6% NaCl oplossing die wordt geproduceerd door PARI Pharma GmbH in Duitsland. Voor het vernevelen is een vernevelaar nodig.

#### *(Patho)fysiologie*

Cystische fibrose (mucoviscidosis, taaislijmziekte, pancreasfibrose) **ICD-10 code: E84 (cystic fibrosis)** is een algemeen voorkomende, autosomale recessieve, genetische aandoening. Effect is een defect in het elektrolyten transport met als gevolg een toegenomen waterreabsorptie van het longepitheel in de longen.

#### *Prevalentie*

Cystic fibrosis (CF) is één van de meest voorkomende (autosomaal recessief) erfelijke stofwisselingsziekten onder de blanke bevolking (1 op 3200 levendgeborenen).<sup>1</sup>

#### *Spontaan beloop*

De mediane voorspelde overleving is gestegen tot boven de 35 jaar, maar CF is een levensduur beperkende aandoening door progressieve bronchiëctasieën en obstructieve longaandoeningen.

#### *Stand-aard behandeling*

Behandelingen om de sputumklaring (het verwijderen van sputum / slijm / mucus) te verbeteren bestaan onder meer uit fysiotherapie en verneveling van domase alfa; recombinant deoxyribonuclease (rhDNase).

#### *Nieuwe interventie*

##### o *Verneveling van hypertoon zout*

De hoge zoutoplossing zou de epitheelcellen in de luchtwegen aanzetten tot excretie van water om de sterke zoutoplossing te verdunnen. Door het osmose proces stroomt vloeistof door de celwand naar vloeistof met een hogere zoutconcentratie. Door dit proces wordt de vochtige binnenlaag van de luchtwegen hersteld en dat maakt het makkelijker voor de luchtwegen om sputum op de natuurlijke wijze te verwijderen. Het sputum wordt dunner omdat het zich met het water vermengt en is dan gemakkelijker op te hoesten.

### 3.c.2. *Vraagstelling literatuuronderzoek*

<b>Vraagstelling</b>	<p>Wat is het effect van (langdurig) vernevelen van hypertoon zout op uitkomstmaten bij CF in vergelijking met placebo of andere sputumklaring verbeterende behandelingen en hoe vaak zijn er negatieve effecten?</p>
<b>Relevante uitkomstmaten</b>	<p>Op langere termijn kan betere sputumklaring, door verminderde bacteriële belasting, chronische luchtwegontstekingen verminderen en daarmee de afname van longfuncties.<sup>2</sup> Longfunctie zou correleren met mortaliteit bij patiënten met CF.<sup>3,4</sup></p> <p>Primaire uitkomstmaten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Longfunctie (FEV1 [forced expiratory volume in één seconde], FVC [forced vital capacity], longvolume [RV=residual volume en TLC=total lung capacity], FEF [forced expiratory flow]);</li> <li>• Mortaliteit.</li> </ul> <p>Secundair:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mate van sputumklaring;</li> <li>• Mate van capaciteit om inspanning te verrichten;</li> <li>• Mate van kwaliteit van leven en symptomen;</li> <li>• Frequentie van luchtweg infectie exacerbaties.</li> </ul> <p>Negatieve effecten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bronchospasme, hoesten en acuut verminderde longfunctie.</li> </ul>
<b>Zoektermen</b>	<p><b>3.c.3. Zoekstrategie &amp; selectie van geschikte studies</b></p> <p>Het CVZ heeft in december 2008 een literatuur search verricht met de zoektermen cystic fibrosis AND hypertoon* (zowel met MESH als free text)</p> <p>cystic fibrosis/therapy[mesh] AND saline (NB: "saline" wordt door Pubmed vertaald naar sodium chloride)</p> <p>Limit: toegevoegd aan Pubmed sinds 2004/09 (searchdatum Cochrane review)</p>
<b>Databases &amp; websites</b>	<p>De literatuur search is doorgevoerd in Medline, EMBASE, en de Cochrane Library voor de periode van september 2004 tot december 2008.</p> <p>De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende uitgebrachte standpunten omtrent verneveling van hypertoon zout:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Amerikaanse verzekeraars CIGNA, AETNA;</li> <li>- het Britse NICE;</li> <li>- de Duitse G-BA;</li> <li>- de Franse HAS.</li> </ul> <p>De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende richtlijnen voor hypertoon zout verneveling:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- National Guideline Clearinghouse (NGC);</li> <li>- CBO;</li> </ul>

## **Selectiecriteria**

- NICE.

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van de abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

De volgende inclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

- indicatie;
- toepassen van hypertoon zout;
- vergelijking met andere behandelingen;
- uitkomstmaten.

### **3.c.4. Resultaten**

#### **a. Resultaten literatuursearch**

In de literatuursearch werden, na selectie op criteria, twee vergelijkende onderzoeken gevonden, één gestructureerde en twee ongestructureerde literatuur reviews.

De geselecteerde studies zijn weergegeven in tabel 1. De gevonden richtlijnen en standpunten zijn weergegeven onder d.

#### **b. Kwaliteit en beoordeling van de geselecteerde studies**

Er zijn RCT's gevonden met bewijsklasse A2 (zie tabel 1). Vermeld wordt in sommige studies dat volledige blinding niet mogelijk is vanwege de specifieke smaak van de hypertone zoutoplossing.<sup>2</sup> Elkins et al (2006) geven aan dat de smaak werd gemaskeerd door het toevoegen van kininesulfaat.<sup>5</sup>

De kenmerken en resultaten van de geselecteerde studies zijn weergegeven in Bijlage 1.

#### **c. Effectiviteit**

## **CF**

De kwaliteit van de aanwezige evidence is redelijk en de uitkomsten consistent. Hypertoon zout heeft, bij patiënten met CF van 6 jaar of ouder, een positieve werking op sputumklaring en longfunctie en is veilig toepasbaar. Meest voorkomende bijwerkingen zijn hoest en bronchospasme maar deze zijn zelden klinisch relevant

## **Andere longaandoeningen**

Hypertoon zout bij andere longaandoeningen:

Bronchiëctasieën<sup>6</sup>: In een systematische review werden twee studies (n=28) gevonden met positieve effecten van mannitol inhalatie ter verbetering van de sputumklaring bij bronchiëctasieën. Hypertoon zout is niet specifiek getest bij bronchiëctasieën.

Acute bronchiolitis bij jonge kinderen<sup>7,12</sup>:

In een systematische Cochrane review naar het effect van vernevelen van hypertoon zout op acute virale bronchiolitis bij



kinderen tot 24 maanden oud suggereren vier RCT's (n=254) dat vernevelen van hypertoon zout de duur van ziekenhuisopname significant vermindert (0,94 dag) en de score van klinische ernst verbetert ten opzichte van 0,9% zout.

**d. Standpunten en richtlijnen**

**Standpunten**

Bij Amerikaanse verzekeraars CIGNA, AETNA en het Britse NICE zijn geen relevante resultaten gevonden.

De Duitse G-BA vergoedt sinds oktober 2008 MucoClear 6% voor symptomatische inhalatiebehandeling van CF patiënten vanaf de leeftijd van 6 jaar (Besluit des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMR): Anlage 12 - verordnungsfähige Medizinprodukte Vom 21. August 2008).

De Franse HAS adviseert positief over de toepassing van MucoClear 6% bij patiënten met CF van tenminste 6 jaar oud onder voorwaarde dat het wordt voorgeschreven door een arts met ervaring met behandeling van CF na voorafgaand toedienen van een bronchodilatator en dat de eerste behandeling plaats vindt in het ziekenhuis (HAS COMMISSION D'EVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS AVIS DE LA COMMISSION 28 octobre 2008)

**Richtlijnen**

Gezocht is op: "Practice Guideline"[Publication Type] AND "Cystic Fibrosis/therapy"[MAJR]

**CBO 2007**

De conceptrichtlijn Diagnostiek en Behandeling Cystic Fibrosis uit 2007<sup>8</sup> stelt dat de indicatiestelling van mucolytische therapie voor iedere patiënt individueel wordt bepaald. Sputumevacuatie kan worden bevorderd met zowel rhDNase als hypertoon zout (3-7%). Patiënten kunnen ook beide middelen gebruiken.

Conclusie (niveau 1): Behandeling met hypertoon zout heeft een positief effect op de longfunctie en een afname van het aantal exacerbaties. Dit effect is onafhankelijk van het al dan niet gelijktijdig gebruik van rhDNase.

Mogelijk dat bij bepaalde subpopulaties van CF-patiënten de werkzaamheid van rhDNase als hypertoon zout anders is. Wat de optimale dosering van hypertoon zout is en de frequentie van vernevelen is nog onbekend. Hypertoon zout is - volgens de richtlijn - geen geneesmiddel, daarom zijn er problemen met de vergoeding.

**CF Foundation,  
Pulmonary  
Therapies  
Committee 2007**

De Amerikaanse CF Foundation ([www.cff.org](http://www.cff.org)) heeft in 2007 richtlijnen voor de behandeling van CF gepubliceerd.<sup>9</sup> De CFF beveelt voor patiënten van 6 jaar of ouder met CF chronisch gebruik van rhDNase (level A aanbeveling) en chronisch gebruik van inhalatie hypertoon zout (level B aanbeveling) aan ter verbetering van de longfunctie en om exacerbaties te verminderen.

### 3.c.5. Conclusie effectiviteit

In het algemeen is er een beperkte hoeveelheid evidence over het gebruik van inhalatie van hypertoon zout bij patiënten met CF. De kwaliteit van de aanwezige evidence is echter redelijk tot goed en de uitkomsten consistent. Hypertoon zout heeft, bij patiënten met CF van 6 jaar of ouder, een positieve werking op sputumklaring en longfunctie en is veilig toepasbaar. Meest voorkomende bijwerkingen zijn hoest en bronchospasme maar zelden klinisch relevant. De gevonden richtlijnen sluiten hierop aan. Voorschrift door een specialist is aan te bevelen gezien de mogelijke bijwerkingen.

Alhoewel uit enkele kleine prospectieve pilot studies blijkt dat hypertoon zout ook bij jongere kinderen wordt getolereerd is over de toepassing bij patiënten met CF jonger dan 6 jaar nog geen oordeel te geven.<sup>14, 15</sup>

#### **Conform stand wetenschap & praktijk**

Vernevelen van hypertoon zout bij patiënten van 6 jaar of ouder met CF is een behandeling conform de stand van de wetenschap en praktijk cq. voldoet aan het pakketprincipe 'effectiviteit'.

Over het langdurig toepassen van hypertoon zout bij andere longaandoeningen dan CF is onvoldoende evidence, zodat geen sprake is van zorg conform 'de stand van de wetenschap en praktijk'.

### 3.d. Kosteneffectiviteit

#### **Kosten dornase alfa en hypertoon zout**

Voor de behandeling van taaislijm bij CF wordt in Nederland dornase alfa als standaardmiddel ingezet. Volgens de GIP-databank gebruikten in 2007 882 mensen dornase alfa. De totale kosten van dornase alfa bedroegen in dat jaar € 6.029.700 (€ 6.839,00 per persoon per jaar; GIP-databank) ten laste van de zorgverzekering. Volgens opgave van de fabrikant kost een behandeling met MucoClear € 2.110,00 per persoon per jaar (€ 175,80 x 12). Er zijn geen gegevens beschikbaar over de kosteneffectiviteit van magistrale bereiding van hypertoon zout.

Indien hypertoon zout *in plaats van* dornase alfa wordt ingezet, dan betekent dit een besparing op de totale kosten. Een reële berekening van de kostenconsequenties is echter niet goed mogelijk. Enerzijds is de veronderstelling dat dornase alfa voorlopig nog middel van eerste keus zal blijven, omdat dit middel door de beroepsgroep wordt aanbevolen. Hypertoon zout zal in die optiek alleen aan patiënten worden toegediend die niet goed reageren op dornase alfa. Anderzijds is het mogelijk dat een deel van de patiënten beide middelen zal gebruiken.

Nu de behandeling met hypertoon zout effectief is en de

**Behandeling  
kosteneffectief**

kosten lager zijn dan de standaard behandeling, is het CVZ van mening dat de behandeling van taaislijm met hypertoon zout kosteneffectief is.

### **3.e. Uitvoerbaarheid**

**Besparing**

Bij het principe uitvoerbaarheid gaat het onder meer om de vraag of opname in het pakket haalbaar en houdbaar is. Een belangrijk element hierbij is de financiële haalbaarheid. Gezien het feit dat toepassing van hypertoon zout een besparing kan bewerkstelligen, ziet het CVZ geen reden om van een positief advies af te zien dan wel te adviseren hypertoon zout uit te sluiten van de functiegerichte omschrijving van hulpmiddelen voor het ademhalingsstelsel.

### **3.f. Advies**

Het CVZ concludeert dat het vernevelen van hypertoon zout bij patiënten van 6 jaar of ouder met CF een behandeling is conform de stand van de wetenschap en praktijk.

**Hypertoon zout  
in basispakket**

Als hypertoon zout is voorzien van een CE-markering in de zin van de Wet op de medische hulpmiddelen, dan valt deze stof onder de door het CVZ in het Pakketadvies 2009 voorgestelde functiegerichte omschrijving van hulpmiddelen voor het ademhalingsstelsel. De minister van VWS is voornemens het advies van het CVZ op te volgen, zodat de nieuwe omschrijving van hulpmiddelen voor het ademhalingsstelsel per 1 januari 2010 van kracht wordt.

### **3.g. Inhoudelijke consultatie**

Het CVZ heeft een aantal partijen inhoudelijk geconsulteerd bij de totstandkoming van dit rapport, te weten de beroepsvereniging, patiëntenvereniging, zorgverzekeraars en de indiener van het verzoek (Heap Research BV).

#### **ZN**

**Keuze  
zorgverzekeraars**

Zorgverzekeraars zijn het eens met het advies om hypertoon zout - als medisch hulpmiddel - toe te laten tot het te verzekeren pakket. Wel maakt men de opmerking dat het aan de zorgverzekeraar is om in contracten te regelen of men MucoClear® 6% NaCl wenst te vergoeden, een ander merk hypertoon zout of een magistraal bereide zoutoplossing.

Het CVZ is het eens met deze opmerking van zorgverzekeraars en heeft dit in de tekst van het rapport verduidelijkt.

#### **NCFS**

De NCFS laat weten dat haar reactie in overeenstemming is met het oordeel van de Medische Raad van Advies van de NCFS, bestaande uit zeven CF-centra in Nederland.

De NCFS en de MRVA kunnen zich vinden in het rapport en het advies aan de Minister om hypertoon zout op te nemen in het te verzekeren pakket. Zij onderschrijven dat hypertoon zout bij patiënten met CF een behandeling is conform de stand van de wetenschap en praktijk.

#### ***Leeftijdsbeperking***

Wel wijst men erop dat in de Richtlijn Diagnostiek en Behandeling van Cystic Fibrosis geen leeftijdsbeperking is opgenomen. Men pleit daarom om hypertoon zout beschikbaar te stellen voor de hele doelgroep. Verder onderschrijft de NCFS – wederom met verwijzing naar genoemde richtlijn – dat het gelijktijdig gebruik van zowel hypertoon zout als domase alfa voor vergoeding in aanmerking zou moeten komen.

Het CVZ constateert dat de NCFS zich in belangrijke mate kan vinden in het rapport. Verschil van mening is er ten aanzien van een leeftijdsbeperking. Het CVZ ziet echter geen aanleiding zijn standpunt op dit punt te wijzigen. De huidige wetenschappelijke literatuur is onvoldoende om te concluderen dat het vermeven van hypertoon zout bij patiënten jonger dan 6 jaar conform de stand van de wetenschap en praktijk is. Het advies van het CVZ is in lijn met internationale adviezen en vergoedingregelingen.

#### ***HEAP Research BV***

HEAP Research heeft op een aantal punten van het rapport stelling genomen, waaruit blijkt dat men zich inhoudelijk kan vinden in de beoordeling van MucoClear® 6% NaCl. Men begrijpt dat het CVZ voorstellen heeft gedaan voor een functiegerichte omschrijving van hulpmiddelen voor het ademhalingsstelsel en is zich bewust van de betekenis daarvan voor MucoClear® 6% NaCl.

#### ***Magistrale bereiding***

HEAP Research begrijpt dat ook andere fabrikanten hypertoon zout kunnen aanbieden en ook dat een magistrale bereiding van het middel mogelijk is. In dat geval is er sprake van een geneesmiddel en niet van een hulpmiddel. HEAP Research vraagt of het CVZ duidelijkheid wil geven omtrent de vergoeding van hypertoon zout als magistrale bereiding. Verder dringt HEAP Research aan op een spoedige vergoeding van MucoClear® 6% NaCl, maar men begrijpt dat een eerdere vergoeding dan 2010 – gezien de benodigde wetswijziging en aanpassing van de zorgverzekeringopolissen – niet mogelijk is.

Naar aanleiding van de reactie HEAP Research heeft het CVZ de vergoeding van hypertoon zout als magistrale bereiding verduidelijkt.

## **4. Conclusie**

Op basis van de reacties uit de inhoudelijke consultatie blijft

**Vergoeding  
vanaf 2010**

het CVZ bij zijn advies over het vernevelen van hypertoon zout bij CF (paragraaf 3f). Inmiddels is bekend dat de minister van VWS voornemens is het advies van het CVZ, om de hulpmiddelen voor het ademhalingsstelsel functiegericht te omschrijven, op te volgen. De nieuwe omschrijving zal naar verwachting per 1 januari 2010 worden ingevoerd. Dit betekent dat MucoClear® 6% NaCl vanaf dat moment kan worden vergoed op grond van de te verzekeren prestatie 'hulpmiddelenzorg'. Daarnaast is vergoeding van het hypertoon zout als geneesmiddel mogelijk als sprake is van magistrale bereiding door de apotheek. Het is aan de zorgverzekeraars om in hun polissen te regelen of men MucoClear® 6% NaCl wenst te vergoeden, een ander merk hypertoon zout of een magistraal bereide zoutoplossing.

## **5. Vaststelling standpunt**

29 juni 2009

## **6. Literatuurlijst**

1. Boyle MP. Adult cystic fibrosis. JAMA 2007;298 (15):1787-93.
2. Wark PAB, McDonald V, Jones AP. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2005; (3): CD001506
3. Bye PTP, Elkins MR. Hypertonic Saline for Cystic Fibrosis. N Engl J Med 2006;354:1849 [reply].
4. Mila CE, Warwick WJ. Risk of death in cystic fibrosis patients with severely compromised lung function. Chest 1998;113:1230-4
5. Elkins MR, Robinson M, Rose BR, et al. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. N Engl J Med 2006; 354(3): 229-40.
6. Wills P, Greenstone M. Inhaled hypertonic agents for bronchiectasis. Cochrane Database Syst Rev 2006; (2): CD002996
7. Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Wainwright C, Klassen TP. Nebulized hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants. Cochrane Database Syst Rev 2008, (4): CD006458
8. Richtlijn Diagnostiek en Behandeling Cystic Fibrosis EBRO concept CBO 2007
9. Flume PA, O'Sullivan BP, Robinson KA, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. Am J Respir Crit Care Med 2007; 176(10): 957-69
10. Taylor LM and Kuhn RJ. Hypertonic saline treatment of cystic fibrosis. Ann Pharmacother 2007; 41(3): 481-4.
11. Donaldson SH, Bennett WD, Zeman KL, et al. Mucus clearance and lung function in cystic fibrosis with hypertonic saline. N Engl J Med 2006; 354(3): 241-50
12. Boogaard R, de Jongste JC, Merkus PJFM. Pharmacotherapy of impaired mucociliary clearance in non-CF pediatric lung

disease. A review of the literature. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42(11): 989-1001.

13. Bye PTP and Elkins MR. Other mucoactive agents for cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2007; 8(1): 30-9.
14. Dellon EP, Donaldson SH, Johnson R, Davis SD. Safety and tolerability of inhaled hypertonic saline in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2008; 43 (11): 1100-6.
15. Subbarao P, Balkovec S, Solomon M, Ratjen F. Pilot study of safety and tolerability of inhaled hypertonic saline in infants with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42 (5): 471-6.

Tabel 1: Overzicht geselecteerde studies

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type Onderzoek, follow-up duur	Aantal patiënten	Interventie en vergelijkende behandeling	Indicatie	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Commentaar	Bewijsklasse <sup>1</sup>
Wark 2005 (Cochrane) (2)	Systeematische review / 3 weken - 3 maanden	N=235 (9 studies)	Hypertone zout verneveling (≥ 3%) vs placebo of andere sputumklaring verbeterende behandeling.	Patiënten met gediagnosticeerde CF, alle maten van ernst (leeftijd 6 - 46 jaar)	Longfunctie, sputumklaring, inspanningscapaciteit, kwaliteit van leven / symptomen. Negatieve effecten.	Substantieel verbeterde longfunctie bij zowel hypertoon zout als rhDNase vergeleken met placebo op middellange termijn alhoewel in het algemeen minder effect van hypertoon zout. Direct effect op sputumklaring vergeleken met isotone oplossing of hoesten. 7% oplossing effectiever dan 3% maar geen significante verbetering bij verhoging tot 12% of toevoegen van amiloride (kaliumsparend diureticum). Acute bronchospasme blijft een probleem.	Studies in het algemeen beperkt van omvang en follow-up duur minder dan 3 maanden. Conclusie van auteurs: hypertone zoutoplossing 5-7% verneveling verbetert de sputumklaring aantoonbaar. Op de middellange termijn lijken er geen ernstige neveneffecten alhoewel bronchospasmen kunnen optreden ondanks voorbehandeling met bronchodilatoren. Er is onvoldoende evidence om het gebruik van hypertoon zout als routine behandeling aan te bevelen; gegevens over effecten om longfunctie, kwaliteit van leven, exacerbaties en langere follow-up zijn nodig. Het is redelijk om bij patiënten met CF die niet reageren op rhDNase of die dit niet verdragen hypertoon zout als alternatief te proberen.	A1

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type Onderzoek, follow-up duur	Aantal patiënten	Interventie en vergelijkende behandeling	Indicatie	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Commentaar	Bewijsklasse <sup>1</sup>
Elkins 2006 (5)	RCT / 48 weken	N=164 (83 vs 81)	Hypertone zout (7%) verneveling vs normaal zout	Patiënten met stabiele CF ouder dan 6 jaar	Longfunctie, exacerbaties, kwaliteit van leven	Geen verschil in longfunctie vergeleken met placebo, wel betere absolute longfunctie in interventiegroep. Minder longexacerbaties vergeleken met normaal zout (0,39 vs 0,89 per patiënt). Hoger percentage zonder exacerbaties (76% vs 62%). Zelfgerapporteerde kwaliteit van leven beter.		A2
Taylor 2007 (10)	Ongestructureerde literatuur review	N.v.t	Hypertoon zout	CF	Longfunctie (FEV1), exacerbaties	Conclusie auteurs: Hypertoon zout is een goedkope, veilige, effectieve toegevoegde therapie voor CF patiënten met een stabiele longfunctie. Gebruik is geassocieerd met bescheiden verbetering van de longfunctie en verminderde frequentie van exacerbaties.	Geen statistische analyse	Bespreking van o.m. A2 studies
Donaldson 2006 (11)	RCT / 2 weken	N=24	Hypertoon zout (7%) zonder amiloride (placebo) vs met amiloride (kaliumsparend diureticum)	Patiënten met CF 14 jaar of ouder	Sputumklaring, longfunctie	Verbeterde longfunctie (FEV1 [6,62% vs 2,9%] en FVC) en sputumklaring zonder amiloride (14% vs 7%)	Blindering niet gemeld. Amiloride remt osmotisch watertransport. Studie onderzocht niet de effectiviteit van hypertoon zout maar mogelijk werkingsmechanisme.	A2/B



Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type Onderzoek, follow-up duur	Aantal patiënten	Interventie en vergelijkende behandeling	Indicatie	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Commentaar	Bewijsklasse <sup>1</sup>
Boogaard 2007 (12)	Literatuur review	12 RCT's waarvan 3 RCT's over HS (n=159) en 22 niet gecontroleerde studies (geen over HS)	Mucoactieve middelen: N-Acetylcysteïne, rhDNase, hypertoon zout (3%) vs placebo.	Kinderen met (niet CF) longziekte (virale bronchiolitis)	Ernst symptomen, opnameduur	Wisselende resultaten, op langere duur geen effect op symtroom score (kinderen <1 jr), wel enig effect op opname duur.	Kleine studies door zelfde onderzoeksgroep uitgevoerd. Indicatie CF geëxcludeerd.	Review van A2/B (over HS) studies
Bye 2007 (13)	Literatuur review		Mucoactieve middelen: normaal en hypertoon zout, mannitol, denufosal, bèta-agonisten.	CF		HS is een bruikbare therapie voor mensen met CF die het tolereren.	Ongestructureerde literatuur review	Review van A2 en B studies (over HS)

<sup>1</sup> Zoals gedefinieerd in CVZ rapport "Beoordeling stand van wetenschap en praktijk" (publ. nr. 254, 2007):

A1: systematische review van tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau;

A2: gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit en voldoende omvang (RCT);

B : vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken van A2;

C : niet-vergelijkend onderzoek;

D : mening van deskundigen.

Deze classificering is van toepassing op therapeutische interventies. Ongeacht het niveau moet het bewijs peer reviewed gepubliceerd zijn.