

## Samenvatting

*Acetylcysteïne is een mucolyticum (slijmoplossend middel) dat op dit moment uitsluitend wordt vergoed voor een verzekerde met chronische obstructief longlijden als deze wordt behandeld overeenkomstig de richtlijnen. Recentelijk zijn de diverse richtlijnen door de beroepsgroepen herzien, met als consequentie dat de behandelindicatie van acetylcysteïne bij longaandoeningen is komen te vervallen. Door het ontbreken aan effectiviteit heeft de Commissie Farmaceutische Hulp van het CVZ ook geconcludeerd dat er geen plaats meer is voor de toepassing van acetylcysteïne bij de behandeling van COPD en cystic fibrose (taaislijmziekte).*

*Op grond van het voorgaande adviseert het CVZ de minister om alle geregistreerde geneesmiddelen met acetylcysteïne als enige werkzame stof te verwijderen uit het geneesmiddelenvergoedingssysteem. Het gaat hierbij om zowel de orale toedieningsvormen, de infusievloeistoffen als de inhalatievloeistoffen. Deze middelen kunnen verwijderd worden uit bijlage 1 en 2 van de Regeling zorgverzekering. Deze maatregel zal leiden tot een vermindering van de kosten van ruim 7 miljoen euro per jaar.*

*Bij paracetamolintoxicatie is acetylcysteïne het antidotum van eerste keus, deze toepassing van acetylcysteïne is en blijft beschikbaar als onderdeel van de geneeskundige zorg.*

*Verder kan het toepassen van acetylcysteïne bij complex regionaal pijnsyndroom type 1 volgens de Commissie Farmaceutische Hulp van het CVZ niet worden beschouwd als rationele farmacotherapie. Daarom is er geen reden om deze niet-geregistreerde toepassing van acetylcysteïne aan te merken als een te verzekeren prestatie.*

## 1. Uitstroomadvies acetylcysteïne

Voor u ligt het pakketadvies van het CVZ over het geneesmiddel acetylcysteïne, ook bekend onder de merknamen Fluimucil® en Bisolbruis®. Naar aanleiding van een eerdere toezegging van het College voor zorgverzekering (CVZ), recente ontwikkelingen op het gebied van richtlijnen en verzoeken van externen heeft het CVZ een herbeoordeling gestart over de vergoedingsstatus van dit middel. Dit advies zal aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport worden aangeboden ter ondersteuning van zijn beslissing in het kader van pakketsamenstelling.

### **1.a. Historische achtergrond**

#### **Aanleiding**

In 1996 heeft de toenmalige minister van Volksgezondheid Welzijn en Sport (VWS) de aanspraak van verzekerden op alle orale slijmoplossende geneesmiddelen (mucolytica) herzien: de aanspraak op broomhexine en carbocysteïne is per 1 april 1996 beëindigd; daarnaast is de aanspraak op acetylcysteïne indertijd beperkt tot: "uitsluitend voor een verzekerde met chronisch obstructief longlijden, die wordt behandeld overeenkomstig de richtlijnen die voor Nederland door de desbetreffende beroepsbeoefenaren zijn aanvaard, mits het ziekenfonds vooraf toestemming heeft verleend".

**Richtlijn aanspraak  
acetylcysteïne 1996**

De Minister heeft de toenmalige Ziekenfondsraad (vanaf 1999 het CVZ) verzocht om, in overleg met de betrokken beroepsgroepen, richtlijnen op te stellen ter beperking van de aanspraak. Naast de bovengenoemde pakketmaatregelen heeft de Ziekenfondsraad de plaats van acetylcysteïne bij chronisch obstructief longlijden in 1996 als volgt bepaald:

- Er zijn aanwijzingen dat bij bepaalde groepen patiënten met COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) een vermindering optreedt van het aantal exacerbaties bij continu gebruik van acetylcysteïne. De werking hiervan wordt niet toegeschreven aan de mucolytische maar aan de anti-oxidatieve werking van acetylcysteïne. Dit zou van belang kunnen zijn bij COPD en eventueel ook bij cystic fibrose.
- De anti-oxidatieve werking van acetylcysteïne is aangetoond; een direct verband tussen deze werking en het effect bij gebruik bij ernstige luchtwegaandoeningen is aannemelijk gemaakt, maar nog onvoldoende onderbouwd. De commissie geeft daarom voorsnog het voordeel van de twijfel aan het gebruik van acetylcysteïne bij chronisch obstructief longlijden.
- Er ontbreekt een wetenschappelijke onderbouwing voor het toepassen van acetylcysteïne bij reflex dystrofie. De commissie is van mening dat eerst de onderzoeksresultaten moeten worden afgewacht alvorens een beslissing genomen kan worden over de verbreding van de aanspraak met deze indicatie.

Tot slot heeft de Ziekenfondsraad toegezegd het initiatief te nemen om in overleg met de beroepsgroepen een onderzoek in te stellen naar de effectiviteit en therapeutische waarde van acetylcysteïne. Op grond daarvan kan op enig moment bezien worden in hoeverre opname van acetylcysteïne in het geneesmiddelenpakket gerechtvaardigd blijft.

**Onderzoek**

Het doel van dit onderzoek werd als volgt beschreven in het voorstel: "Het onderzoek kan leiden tot resultaten op basis waarvan een beslissing genomen kan worden over het al dan niet doelmatig zijn van de verstrekking van acetylcysteïne. Op basis hiervan kan een besluit worden genomen om acetylcysteïne in het geneesmiddelenpakket te laten en onder welke voorwaarden of het middel uit het pakket te verwijderen."

Dit onderzoek, genaamd de COOPT studie, is uitgevoerd door de Universiteit Maastricht en het UMC St. Radboud in de jaren 2000 - 2004. Het definitieve onderzoeksrapport is in 2005 afgerond en aan het CVZ aangeboden.

## **2. Advies**

**Uitstroom**

Op basis van de uitkomsten van de medisch inhoudelijke beoordeling door de Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) en bestuurlijke overwegingen adviseert het CVZ om alle geregistreerde geneesmiddelen met acetylcysteïne als enige werkzame stof te verwijderen uit het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Het gaat hierbij om zowel de orale toedieningsvormen, de infusievloeistoffen als de inhalatievloeistoffen. Deze middelen kunnen verwijderd worden uit bijlage 1 en 2 van de Regeling zorgverzekering.

### 3. Acetylcysteïne, achtergrond informatie

|   |  |
|---|--|
| <b><i>Farmacologische eigenschappen</i></b> | <p>Acetylcysteïne, ook wel bekend als N-acetylcysteïne of N-acetyl-L-cysteïne, is een middel met meerdere farmacologische activiteiten. Acetylcysteïne werkt mucolytisch en anti-oxidatief. Na inname wordt acetylcysteïne omgezet tot cysteïne, een essentieel aminozuur.</p> <p>Acetylcysteïne wordt met name toegepast bij aandoeningen van de luchtwegen waarbij overmatige slijmproductie op de voorgrond staat. Verder wordt het als antidotum ingezet bij overdosering van paracetamol en kan het tevens dienen als een van de bouwstoffen in (parenterale) voeding.</p>  |
| <b><i>Beschikbare producten</i></b>         | <p>Er zijn meerdere producten met de werkzame stof acetylcysteïne op de markt. In Nederland worden deze producten verkocht onder de namen Acetylcysteïne, Bisolbruis® en Fluimucil®.</p> <p>Naast de orale toedieningsvormen is acetylcysteïne ook beschikbaar als infusievloeistof en als vernevelvloeistof. De meeste acetylcysteïne-preparaten zijn zonder recept verkrijgbaar (zelfzorg geneesmiddelen). Alleen de hoge dosering van 1 gram in de orale vorm en acetylcysteïne via andere toedieningswegen (zoals per inhalatie of per infusie) zijn receptplichtig.</p>   |
| <b><i>Geregistreerde indicaties</i></b>     | <p>Acetylcysteïne kan toegepast worden bij aandoeningen van de luchtwegen, waarbij de viscositeit van het bronchussecreet moet worden verminderd om verwijdering ervan te vergemakkelijken, zoals bij bronchitis, emfyseem, mucoviscidosis (cystic fibrose) en bronchiëctasieën.</p> <p>Verder is acetylcysteïne ook geregistreerd als antidotum bij overdosering met paracetamol.</p> <p>Acetylcysteïne is niet geregistreerd voor de behandeling van enige vorm van dystrofie (waaronder complex regionaal pijn syndroom type 1).</p> <p>Dit advies gaat over geregistreerde geneesmiddelen die als enige werkzame stof acetylcysteïne bevatten. Samengestelde preparaten zoals parenterale voedingen of magistrale bereidingen voor andere indicaties dan chronisch obstructief longlijden worden buiten beschouwing gelaten.</p> |

### 4. Herbeoordeling

|                           |  |
|---------------------------|--|
|                           | <p>Naar aanleiding van eerdere toezegging van het CVZ, recente ontwikkelingen op het gebied van richtlijnen en verzoeken van externen heeft het CVZ een herbeoordeling gestart over de vergoedingsstatus van acetylcysteïne. Deze externe impulsen zijn:</p>   |
| <b><i>Verzoek VWS</i></b> | <p>Bij brief van 2 april 2008 heeft de Minister van VWS het College voor zorgverzekeringen (CVZ) om advies gevraagd de vergoedingsvoorwaarden voor acetylcysteïne te herzien.</p> <p>Aanleiding hiervoor is een verzoek van de vaste commissie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport van de Tweede Kamer om de vergoedingsvoorwaarden van acetylcysteïne uit te breiden met de indicatie posttraumatische dystrofie (complex regionaal pijn syndroom type 1; CRPS-1). Deze toepassing van acetylcysteïne vormt op dit moment geen te verzekeren prestatie.</p> |

|                        |  |
|------------------------|--|
| <b>NHG-standaard</b>   | Bij de laatste herziening van de NHG-standaard COPD (2007) heeft de volgende wijziging plaatsgevonden: de behandelindicatie (frequente exacerbaties) voor acetylcysteïne bij COPD is vervallen.  |
| <b>NVALT richtlijn</b> | In de meest recente richtlijn 'Medicamenteuze behandeling van COPD' (2008), opgesteld op initiatief van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT) wordt geen plaats meer gezien voor acetylcysteïne bij COPD vanwege het ontbreken van effecten op de jaarlijkse afname van de FEV <sub>1</sub> , kwaliteit van leven en aantal exacerbaties. |
| <b>CBO richtlijn</b>   | In de multidisciplinaire richtlijn 'Medicamenteuze therapie van COPD' (2007) wordt expliciet gesteld dat acetylcysteïne niet aanbevolen wordt om de achteruitgang in longfunctie bij COPD GOLD II/III te vertragen, noch om de exacerbatiefrequentie te reduceren, of om de kwaliteit van leven te verbeteren.   |
| <b>GOLD guidelines</b> | In deze internationale richtlijn wordt geen onderscheid gemaakt tussen acetylcysteïne en de andere mucolytica. Geconcludeerd wordt dat hoewel er patiënten zijn met viskeus sputum die mogelijk baat hebben bij mucolytica, het voordeel zeer gering is; algemeen gebruik van mucolytica wordt op dit moment niet aanbevolen.  |
| <b>Verzoek ZN</b>      | Tenslotte heeft ook Zorgverzekeraars Nederland (ZN) de vraag neergelegd of er, gegeven deze ontwikkeling op het gebied van richtlijnen, nog een vergoedingsgrond van acetylcysteïne overblijft of niet.  |

## 5. Beoordeling (juridisch en medisch)

### 5.a. Wet- en regelgeving

|                                     |  |
|-------------------------------------|--|
| <b>Besluit<br/>zorgverzekering</b>  | <p>Artikel 2.8</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Farmaceutische zorg omvat terhandstelling van: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) de bij ministeriële regeling aangewezen geregistreerde geneesmiddelen voor zover deze zijn aangewezen door de zorgverzekeraar,</li> <li>b) mits het rationele farmacotherapie betreft, geneesmiddelen zoals bedoeld in: artikel 40 [...] van de Geneesmiddelenwet.</li> </ol> </li> <li>2. Farmaceutische zorg omvat geen <ol style="list-style-type: none"> <li>d) geneesmiddelen die gelijkwaardig of nagenoeg gelijkwaardig zijn aan enig niet aangewezen, geregistreerd geneesmiddel.</li> </ol> </li> </ol> |
| <b>Regeling<br/>zorgverzekering</b> | <p>Artikel 2.5</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. De aangewezen geregistreerde geneesmiddelen zijn de geneesmiddelen, genoemd in bijlage 1 bij deze regeling.</li> <li>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.</li> </ol>   |

**Huidige  
vergoedingsstatus**

Verschillende producten met acetylcysteïne als werkzaam bestanddeel (per os, intraveneus en per inhalatie) zijn opgenomen op bijlage 1 en 2 van de Regeling zorgverzekering.

De nadere voorwaarden van acetylcysteïne op bijlage 2 luiden: *uitsluitend voor een verzekerde met chronisch obstructief longlijden en die wordt behandeld overeenkomstig de richtlijnen die voor Nederland door de desbetreffende beroepsbeoefenaren zijn aanvaard.*

In de praktijk betekent dit dat er een vergoedingsgrond is voor een toepassing van acetylcysteïne bij longpatiënten met chronisch obstructief lijden, indien de behandeling een onderdeel is van de geldende richtlijn.

**CRPS-1**

Het toepassen van acetylcysteïne bij complex regionaal pijnsyndroom type 1 (CRPS-1) voldoet niet aan de bijlage 2 voorwaarden. Hiervoor is acetylcysteïne ook niet geregistreerd. De minister kan besluiten dergelijke niet-geregistreerde indicaties van geneesmiddelen die voor de behandeling van andere aandoeningen op bijlage 2 zijn geplaatst, wel voor vergoeding in aanmerking te laten komen indien is voldaan aan de volgende drie voorwaarden:

- 1) de verzekerde lijdt aan een ziekte die in Nederland bij minder dan 1:150.000 inwoners voorkomt; én
- 2) de werkzaamheid van dat geneesmiddel bij die indicatie wetenschappelijk is onderbouwd; én
- 3) in Nederland voor die aandoening geen behandeling mogelijk is met enig ander voor die aandoening geregistreerd geneesmiddel.

Acetylcysteïne is niet geregistreerd voor de behandeling van CRPS-1 en CRPS-1 komt in Nederland veel vaker voor dan bij 1 op de 150.000 inwoners. Omdat deze toepassing van acetylcysteïne niet voldoet aan de eerste voorwaarde is strikt genomen de vraag van de minister beantwoord. De aangewezen weg is dat de fabrikant de indicatie eerst laat registreren. Ondanks dit is het CVZ ingegaan op de vraag naar de wetenschappelijke onderbouwing van deze behandeling. Redenen hiervoor zijn dat het een expliciete vraag van de minister betreft, het patent van acetylcysteïne is verlopen, de richtlijnen melding maken van deze toepassing en de beoordeling van de rationaliteit leidt tot een actualisering van het CFH-advies aan de voorschrijvers in het Farmacotherapeutisch Kompas.

### **5.b. Medisch inhoudelijke beoordeling**

De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) van het CVZ heeft een medisch inhoudelijke beoordeling over acetylcysteïne uitgevoerd aan de hand van actuele onderzoeksgegevens. De overwegingen van de CFH zijn te vinden in CFH-rapporten die als bijlagen zijn toegevoegd (bijlagen 3, 4 en 5).

**CFH beoordeling**

De commissie is tot de volgende conclusies 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 bij cystic fibrosis.

- Bij het vermoeden van ernstige paracetamolintoxicatie is acetylcysteïne het antidotum van eerste keus. Intraveneuze toediening van acetylcysteïne heeft hierbij de voorkeur.
- Het toepassen van N-acetylcysteïne bij complex regionaal pijnsyndroom type 1 kan niet worden beschouwd als rationele farmacotherapie.

### **5.c. Pakketbeoordeling**

|                                     |   |
|-------------------------------------|---|
| <b>Noodzakelijkheid</b>             | Een adequate behandeling van chronisch obstructief longlijden zoals COPD en cystic fibrose is noodzakelijke zorg.   |
| <b>Effectiviteit acetylcysteïne</b> | Naar het oordeel van de CFH heeft het toepassen van acetylcysteïne geen gunstig effect op de behandeling van chronisch obstructief longlijden. Acetylcysteïne heeft geen plaats in de behandeling van COPD en cystic fibrose. Acetylcysteïne is niet geregistreerd voor de indicatie complex regionaal pijn syndroom type 1, verder vindt de CFH dat deze toepassing van acetylcysteïne niet wetenschappelijk is onderbouwd. Bij het vermoeden van ernstige paracetamolintoxicatie is acetylcysteïne het antidotum van eerste keus. Intraveneuze toediening van acetylcysteïne heeft hierbij de voorkeur. Deze toepassing van acetylcysteïne is en blijft een te verzekeren prestatie als onderdeel van geneeskundige zorg. |
| <b>Kosteneffectiviteit</b>          | Bij gebrek aan effectiviteit kan er geen sprake zijn van kosteneffectiviteit.   |
| <b>Uitvoerbaarheid</b>              | Het verwijderen van alle geregistreerde geneesmiddelen met acetylcysteïne als enige werkzame stof uit het GVS is een goed uitvoerbare pakketmaatregel, omdat het een eenduidig beleid betreft. De kwaliteit van de behandeling van patiënten met chronisch obstructief longlijden wordt hiermee niet nadelig beïnvloed. Daarnaast nemen de administratieve lasten af door het verwijderen van acetylcysteïne uit bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering. Ook ZN acht deze maatregel goed uitvoerbaar voor zorgverzekeraars.  |

### **5.d. Consequenties**

|                                    |  |
|------------------------------------|--|
| <b>Gevolgen voor de burger</b>     | In 2007 gebruikten 55.094 mensen acetylcysteïne ten laste van de Zorgverzekeringswet (GIP-databank). Na het invoeren van deze pakketmaatregel vervalt deze vergoeding. Verschillende richtlijnen (zowel eerstelijns als tweedelijns) alsook de CFH zien geen plaats voor acetylcysteïne bij de behandeling van chronisch obstructief longlijden. Het vervallen van de vergoeding voor acetylcysteïne zal niet leiden tot een vermindering van de kwaliteit van de zorg. Bovendien heeft de patiënt meer baat bij een behandeling met bewezen effectieve geneesmiddelen. De behandeling van paracetamolintoxicatie is een onderdeel van de geneeskundige zorg. Door het verwijderen van acetylcysteïne uit het GVS verandert deze te verzekeren prestatie niet. |
| <b>Gevolgen voor de uitvoering</b> | Op dit moment is de vergoeding van acetylcysteïne verbonden aan nadere voorwaarden. De uitvoering hiervan brengt   |

administratieve lasten met zich mee. Met het opheffen van de vergoeding vervallen deze administratieve lasten. Deze maatregel heeft 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. Het ligt niet in de verwachting dat door deze maatregel substitutie zal plaatsvinden. Alle andere mucolytica in de orale vormen zijn zelfzorggeneesmiddelen die niet worden vergoed via de basisverzekering.

**Financiële consequenties**

De totale uitgaven aan acetylcysteïne ten laste van het extramurale farmacie budget bedroegen in 2007 € 7.070.000. Met deze pakketmaatregel worden deze kosten bespaard. De gemiddelde kosten per gebruiker per jaar zijn €128.30 (GIP-databank).

**Consequentie voor risicoverevening**

Acetylcysteïne is niet opgenomen in de farmacie kosten groep (FKG) van het vereveningsstelsel. Wijziging in de aanspraak van dit middel heeft geen consequenties voor de risicoverevening.

## 6. Consultaties

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

### 6.a. Commentaren belanghebbende partijen

**Behandelaar**

Het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) is het eens met het uitstroomadvies. In de NHG-richtlijnen wordt acetylcysteïne niet meer geadviseerd. Aanvullend hierop adviseert het NHG om ook acetylcysteïne in magistrale bereidingen niet meer voor vergoeding in aanmerking te laten komen ter voorkoming van verschuiving van een geregistreerd middel naar de magistrale bereidingen. Het NHG neemt aan dat acetylcysteïne als antidotum bij paracetamolvergiftiging goed beschikbaar blijft.

De Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT) kan zich, op wetenschappelijke gronden, vinden in de overwegingen tot rationalisering c.q. staken van de vergoeding van acetylcysteïne. Een en ander betekent wel dat voor een subgroep van patiënten substitutie door inhalatiecorticosteroiden aan de orde is met wellicht hogere kosten.

Aangezien het ministerie het CVZ heeft verzocht de evidentie voor het gebruik van acetylcysteïne te onderzoeken in het licht van nieuwe wetenschappelijke inzichten, wijst de NVALT het CVZ op de inzet van acetylcysteïne bij longfibrose. Hoewel de inzet hiervan tot op heden niet wordt vergoed, blijkt in de dagelijkse praktijk dat patiënten met longfibrose behandeld worden met hoge doses acetylcysteïne. Het bleek dat toevoeging van acetylcysteïne aan de standaardbehandeling leidt tot een vertraging van het ziekteproces. Gezien de beperkte patiëntenpopulatie is het niet aannemelijk dat er op korte termijn aanvullende gerandomiseerde klinische onderzoeken uitgevoerd zullen worden om de werkzaamheid te kunnen bewijzen. De NVALT is van mening dat de verwijdering van acetylcysteïne uit het GVS leidt tot een belangrijke achteruitgang in het niveau van zorg voor de

longfibrose patiënten. Daarom verzoekt de NVALT het CVZ met klem het advies te herzien en acetylcysteïne op te nemen als een te verzekeren zorg voor deze patiëntengroep.

De Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie heeft niet gereageerd op het verzoek om commentaar.

#### **Patiënten**

Van de vertegenwoordigers van de patiënten is een schriftelijke reactie ontvangen van de Nederlandse Cystic Fibrosis Stichting (NCFS). Van drie andere patiëntenorganisaties, te weten Astma Fonds, de Nederlandse Patiënten en Consumenten Federatie, Nederlandse Vereniging van Posttraumatische Dystrofie Patiënten, zijn er geen reacties ontvangen.

De NCFS pleit voor een vergoeding van acetylcysteïne voor een kleine groep mensen met CF, bij wie een ander middel is geprobeerd zonder goede resultaten. De richtlijn gaat uit van "gemiddelde patiënten". Als de situatie van de patiënt dit vereist, is het kunnen afwijken van de richtlijnen zelfs noodzakelijk. Daarnaast wil de NCFS dat de orale vormen van acetylcysteïne ook vergoed worden voor mensen met cystic fibrosis ter vermindering van de obstructies van de darmen. Weliswaar is dit geen geregistreerde indicatie van acetylcysteïne, maar in de praktijk wordt dit wel gebruikt door een kleine groep patiënten met CF en deze groep heeft daar baat bij.

#### **Zorgverzekeraars**

Zorgverzekeraars Nederland (ZN) kan zich vinden in het advies om acetylcysteïne van de bijlage 1 en 2 van de Regeling zorgverzekering te verwijderen. ZN acht deze maatregel goed uitvoerbaar voor zorgverzekeraars. Wel vindt ZN een tijdige bekendmaking en adequate voorlichting van deze pakketmaatregel een voorwaarde voor een soepele invoering. In 2008 zijn er nog ruim 55.000 patiënten die acetylcysteïne krijgen voorgeschreven en dit middel gebruiken. Kennelijk zijn voorschrijvers nog onvoldoende op de hoogte van de ontwikkelingen van hun behandelrichtlijnen of houden zich daar niet aan. Het is een taak van de beroepsvereniging om voorschrijvers nogmaals te informeren dat acetylcysteïne niet langer als noodzakelijke zorg kan worden beschouwd. Voorschrijvers dienen hun voorschrijfbeleid aan te passen en patiënten hierover te informeren.

#### **Fabrikanten**

Zambon Nederland BV (Zambon), registratiehouder van het product Fluimucil<sup>®</sup>, is van mening dat deze herbeoordeling niet los kan worden gezien van de historische context en de besluiten die eerder hierover zijn genomen. Het voorgenomen pakketadvies behelst een inconsequente redenering die deels in de historie van de eerdere besluiten ligt.

De plaatsbepaling van acetylcysteïne uit 1996 (richtlijn en aanspraak acetylcysteïne) betrof uitsluitend de *orale* vormen. De beperking was op zich geen bijzonderheid: het betrof hier een regeling van de aanspraak (de toenmalige lijst V) voor middelen die allen voorzien waren van een zelfzorg afleverstatus en dus uitsluitend in de orale vormen. Door nu *alle* geregistreerde geneesmiddelen met acetylcysteïne als enige werkzame stof uit het pakket te verwijderen, wordt aan deze historische verbijzondering voorbijgegaan.

Verder ziet Zambon nog een inconsistentie in de vergoeding van andere mucolytica in de vorm van vernevelvloeistof/inhalatievloeistof. De vergoeding van de vernevelvloeistoffen Mistabron<sup>®</sup> (mercapto-ethaansulfonzuur = mesna) en dornase alfa (Pulmozyme<sup>®</sup>) wijzigt door de voorgestelde maatregel niet. Indien alleen acetylcysteïne wordt uitgesloten van een vergoeding ligt het in de verwachting dat

een aanzienlijke deel van de gebruikers van acetylcysteïne inhalatievloeistof zal uitwijken naar een op dat moment vergoed alternatief (i.e. Mistabron® of Pulmozyme®), dat overigens veel duurder is.

Op basis van de historische achtergrond en het risico op substitutie verzoekt Zambon het CVZ om het uitstroomadvies te beperken tot oraal acetylcysteïne.

De bond van de generieke geneesmiddelenindustrie Nederland (BOGIN) geeft aan geen aanvullende opmerkingen of commentaren te hebben.

### **6.b. Reactie CVZ**

***Wat vinden de partijen van het CVZ advies?***

De meeste belanghebbende partijen kunnen zich –geheel of gedeeltelijk- vinden in het uitstroomadvies van acetylcysteïne. Het NHG, de NVALT, BOGIN en ZN zijn het eens met het advies. De NCFS en Zambon gedeeltelijk.

De patiëntenvereniging NCFS is het eens met een verdere versmalling van de vergoeding en stelt voor die te beperken tot de groep mensen met CF die met andere (mucolytische) middelen zijn uitbehandeld; de fabrikant Zambon wil de uitstroom beperken tot de orale vormen van acetylcysteïne. Verder stellen twee partijen voor een vergoeding te geven voor een tweetal niet-geregistreerde indicaties van acetylcysteïne (longfibrose en darmobstructie bij mensen met CF). Deze indicaties maken nu geen onderdeel van de te verzekeren prestaties.

***Discussiepunten***

De reacties van de belanghebbende partijen concentreren zich rondom de volgende discussiepunten:

- de vergoeding van magistrale bereidingen van acetylcysteïne
- een tijdige bekendmaking en een adequate voorlichting aan voorschrijvers en publiek bij pakketmaatregelen
- vergoeding wel toestaan voor a) een kleine groep uitbehandelde CF patiënten, b) acetylcysteïne voor inhalatie en c) een tweetal niet-geregistreerde indicaties
- substitutierisico (inhalatiecorticosteroiden en andere mucolytica ter inhalatie).

Deze onderwerpen zullen hieronder puntsgewijs worden behandeld.

***Magistrale bereiding ook niet vergoeden***

Indien de geregistreerde producten van acetylcysteïne niet meer worden vergoed, dan adviseert het NHG de magistrale bereidingen eveneens uit te sluiten van een vergoeding, dit ter voorkoming van eventuele substitutie. Het CVZ is het ermee eens dat er dan geen vergoedingsgrond meer is voor een dergelijke apotheekbereiding. Het is niet de bedoeling dat deze pakketmaatregel via een omweg wordt omzeild. Een aparte actie om de vergoeding van deze magistrale bereidingen uit te sluiten van een vergoeding is echter niet nodig omdat deze al is vastgelegd in de bestaande wetgeving. *Besluit zorgverzekering artikel 2.8 lid 2 onderdeel d:*

*Farmaceutische zorg omvat geen geneesmiddelen die gelijkwaardig of nagenoeg gelijkwaardig zijn aan enig niet aangewezen, geregistreerd geneesmiddel.*

Als de geregistreerde varianten van acetylcysteïne niet meer worden aangewezen door de minister, dan vervalt eveneens de vergoeding van gelijkwaardige producten, zoals een magistrale bereiding van acetylcysteïne.

Dit houdt echter niet in dat alle magistrale bereidingen die acetylcysteïne bevatten dan per definitie zijn uitgesloten van een eventuele vergoeding. Zo kan acetylcysteïne, als bron van

het aminozuur cysteïne, worden verwerkt in parenterale voedingen. Bij dergelijke aanspraken speelt de beoordeling over de rationaliteit van de (farmaco)therapie de belangrijkste rol. De huidige pakketmaatregel heeft geen betrekking op de vergoeding van dergelijke samengestelde preparaten. Acetylcysteïne als antidotum bij paracetamolvergiftiging blijft beschikbaar als onderdeel van de geneeskundige zorg.

**Implementatie traject**

Het CVZ is het met ZN eens dat bij ingrijpende pakketmaatregelen de betrokkenen tijdig geïnformeerd moeten worden. Het doorvertalen van nieuwe inzichten in de behandeling naar de dagelijkse praktijk vraagt om een gedegen implementatietraject met de bijhorende ondersteuning. Dit vergt de nodige tijd. Voor het afbouwen/staken van de bestaande behandeling met acetylcysteïne heeft de patiënt informatie en begeleiding nodig. Hierin hebben de behandelaren een belangrijke taak.

**Vergoeding toch beperkt toestaan?**

De NCFS stelt voor om de vergoeding van acetylcysteïne verder te beperken, maar wel in stand te houden voor een kleine groep mensen met CF bij wie een ander (mucolytisch) middel is geprobeerd zonder goede resultaten. Het CVZ vindt dit niet zinvol. Volgens de CFH is er geen plaats voor de toepassing van acetylcysteïne bij de onderhoudsbehandeling bij COPD en CF. De effectiviteit van acetylcysteïne bij CF kan niet worden aangetoond, er kan hoogstens een subjectieve verbetering van de symptomen worden verwacht. Het inzetten van acetylcysteïne bij deze uitbehandelde groep met CF is en blijft geen goede farmacotherapie. Het is niet te verwachten dat een patiënt, die geen baat heeft bij andere mucolytica, ineens wel baat zou hebben bij acetylcysteïne; het toepassen van acetylcysteïne zal ook bij deze groep niet leiden tot betere klinische uitkomsten. Enkel een subjectieve symptoomverbetering zonder aantoonbare klinische effectiviteit is geen reden om een geneesmiddel op te nemen in het GVS.

Dat de behandelrichtlijnen in de algemene zin ruimte bieden voor individuele afwegingen houdt niet in dat er dan sprake is van rationele farmacotherapie. De richtlijnen raden het gebruik van acetylcysteïne ook expliciet af. Het voorstel van NCFS neemt het CVZ daarom niet over.

Zambon stelt voor om het uitstroomadvies te beperken tot de orale vormen van acetylcysteïne en de vernevelvloei stof in het pakket te laten. Dit vanwege de kans op substitutie naar andere mucolytische vernevelvloei stoffen die nog wel vergoed worden (Mistabron® en Pulmozyme®). Dit voorstel neemt het CVZ niet over omdat de werkzaamheid van acetylcysteïne ter inhalatie evenmin is aangetoond als de orale vormen. Het potentiële substitutiegevaar naar andere mucolytische vernevelvloei stoffen is wel een punt van aandacht. Het risico op substitutie wordt in een aparte paragraaf later behandeld.

Twee niet-geregistreerde indicaties zijn aangedragen voor de uitbreiding van de vergoeding van acetylcysteïne. Het gaat hierbij om de indicaties longfibrose en darmobstructies bij CF. Het toepassen van acetylcysteïne bij zowel longfibrose als bij darmobstructie bij CF wordt op dit moment al niet vergoed. De NVALT en de NCFS vragen of deze niet-geregistreerde toepassingen van acetylcysteïne kunnen worden aangemerkt als een te verzekeren prestatie.

De reactie van het CVZ hierop luidt als volgt:

De vergoeding van acetylcysteïne is op dit moment ingeperkt tot chronisch obstructief longlijden en een behandeling

conform richtlijnen door het plaatsen van dit middel op bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering. Uitbreiding van de nadere voorwaarden op bijlage 2 met een niet-geregistreerde indicatie is mogelijk indien is voldaan aan een drietal voorwaarden: 1) het dient te gaan om een aandoening die in Nederland bij minder dan 1:150.000 inwoners voorkomt; 2) de werkzaamheid van het geneesmiddel dient bij die aandoening wetenschappelijk te zijn onderbouwd; en 3) er is in Nederland voor die aandoening geen behandeling mogelijk met enig ander voor die aandoening geregistreerd geneesmiddel (Farmacotherapeutisch Kompas). Voor beide niet-geregistreerde indicaties zijn er onvoldoende gegevens aanwezig om de bovenstaande vragen positief te kunnen beantwoorden.

### ***substitutierisico***

Als alle geregistreerde geneesmiddelen met acetylcysteïne als enige werkzame stof (in orale vorm of als vernevelvloeistof) worden verwijderd uit het GVS, dan is er een kans dat andere middelen, die nog wel worden vergoed, hiervoor in de plaats worden ingezet. De volgende vervangende middelen zijn genoemd: inhalaticorticosteroiden, mercapto-ethaansulfonzuur vernevelvloeistof (Mistabron®) en dornase alfa vernevelvloeistof (Pulmozyme®).

Inhalaticorticosteroiden zijn ontstekingsremmende middelen en geen mucolytica. Inhalaticorticosteroiden hebben een therapeutische plaats bij de behandeling van COPD. Meerdere richtlijnen (NHG, NVALT) alsook het Farmacotherapeutisch Kompas adviseren een proefbehandeling met inhalaticorticosteroiden bij patiënten met frequente exacerbatie. In het geval dat dit leidt tot betere behandelresultaten bij de patiënt is dit een gewenste en doelmatige toepassing van deze middelen. Hier is dus geen sprake van ongewenste substitutie.

Acetylcysteïne, carbocysteïne en mercapto-ethaansulfonzuur zijn alle mucolytica met een vrije sulfhydryl(-SH)-groep en verminderen de viscositeit van mucus door de vorming van zwavelbruggen in glycoproteïnen tegen te gaan. Uit het oogpunt van consistentie in beleid is het juist om, bij gelijke therapeutische waarde, de vergoedingsstatus van andere mucolytica gelijk te stellen met die van acetylcysteïne. De orale vormen van mercapto-ethaansulfonzuur (geregistreerd onder de merknaam Uromitexan®) worden op dit moment al niet vergoed. De vernevelvloeistof van mercapto-ethaansulfonzuur (Mistabron®) is wel opgenomen in het GVS en wordt op dit moment volledig vergoed. Het huidige advies is beperkt tot het middel acetylcysteïne. Het CVZ is echter wel van mening dat dit inderdaad breder bekeken mocht worden. Daarom zal het CVZ in een later stadium een vervolgadvisie uitbrengen over de vergoedingsstatus van de andere mucolytica zoals Mistabron®.

Van dornase alfa vernevelvloeistof (Pulmozyme®) is aangetoond dat het gemiddeld een geringe verbetering geeft van de longfunctie bij cystische fibrosepatiënten (Farmacotherapeutisch Kompas). Om het beeld volledig en actueel te laten zijn zal het CVZ bij het vervolgadvisie de vergoedingsstatus van dit middel eveneens meenemen.

### ***Gevolgen voor de uitvoering***

Vanuit het oogpunt van consistent beleid zal het CVZ in de loop van 2009 een vervolgadvisie uitbrengen over de vergoedingsgrond van andere mucolytica ter inhalatie bij chronisch obstructief longlijden. Ten opzichte van

acetylcysteïne gaat het hier om een relatief kleine populatie. In 2007 krijgen circa 1410 patiënten een vergoeding voor het toepassen van Mistabron® of Pulmozyme®, dit komt overeen met ongeveer 2.5 % van de totale populatie.

Met het oog op een integraal beleid adviseert het CVZ de minister, bij eventuele pakketmaatregelen voor 2010, dit vervolgadvisie ook erbij te betrekken.

### **6.c. Opmerkingen van ACP**

De commissie heeft dit onderwerp besproken in de vergadering van 12 december 2008. De commissie kan zich vinden in het advies, maar heeft wel een aantal opmerkingen en verduidelijkende vragen:

- Het gaat om 55.000 mensen die dit middel gebruiken. Waarom is het aantal zo hoog?
- Als er zoveel mensen dit middel nog gebruiken, dan doet het middel kennelijk wat bij die mensen. De NCFS noemt al de off-label toepassing van acetylcysteïne bij darmobstructie bij CF patiënten. Welke categorieën mensen gebruiken acetylcysteïne en wat zijn hun redenen hiervoor?
- De NVALT noemt het toepassen van acetylcysteïne bij longfibrose, eveneens een niet-geregistreerde indicatie van acetylcysteïne. Wat is het oordeel van de CFH over deze toepassing van acetylcysteïne?
- Het opgenomen zijn in een richtlijn houdt niet automatisch in dat het middel vergoed moet worden. Zeker als de effectiviteit niet bewezen is. Een voorschrijver mag afwijken van de richtlijnen, maar dat betekent niet dat het dan vergoed moet worden. Daarnaast speelt het criterium van eigen verantwoordelijkheid. De meeste mensen die acetylcysteïne als zelfzorgmiddel gebruiken, betalen het middel zelf. Deze argumenten kunnen meer explicieter in het rapport worden vermeld.
- Waarom een vervolgadvisie uitbrengen over de andere mucolytica en niet een geïntegreerd advies?

### **6.d. Reactie CVZ op vragen van ACP**

#### **55.000 gebruikers**

De meeste mensen met chronisch obstructief longlijden die acetylcysteïne toepassen, gebruiken dit middel al gedurende lange tijd. Vóór de wijzigingen van de richtlijnen is deze toepassing van acetylcysteïne conform de richtlijnen. In 2007 en 2008 zijn de diverse richtlijnen gewijzigd, waarbij het toepassen van acetylcysteïne bij chronisch obstructief longlijden worden afgeraden. De behandeling van de individuele patiënten behoort dan in overeenstemming met de richtlijnen te worden aangepast. De verspreiding van deze kennis dan wel het daadwerkelijke implementeren van de richtlijnen vergt de nodige tijd. In de praktijk kan daar enkele jaren overheen gaan. Het proces van implementatie kan versneld worden, indien deze pakketmaatregel wordt ingevoerd.

#### **Reden van gebruik**

Naast de geregistreerde indicaties zijn er veel (>15) niet-geregistreerde indicaties beschreven bij acetylcysteïne<sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup> Informatorium Medicamentorum (2006): keratoconjunctivitis sicca, posttraumatische dystrofie, als bleekmiddel bij melasme, profylaxe van (verergering van) contrastnefropathie ten gevolge van jodiumbevattende röntgencontrastmiddelen bij

Longfibrose en darmobstructies zijn al genoemd. Andere mogelijke toepassingen van acetylcysteïne zijn talrijk. Zonder gericht onderzoek naar de motivatie van de voorschrijver cq. gebruiker kan er geen uitspraak worden gedaan over de exacte redenen van gebruik.

Wat betreft het toepassen van acetylcysteïne bij mensen met CF is navraag gedaan bij de patiëntenvereniging. De NCFS meldt het volgende:

De NCFS heeft een database met gegevens van ongeveer 1200 mensen met CF. Van de volwassenen ( $\pm 600$ ) gebruiken ongeveer 35% acetylcysteïne ter inhalatie voor longproblemen (210 mensen). Kinderen worden behandeld met hypertoon zout of met het geneesmiddel dornase alfa (Pulmozyme®); zij worden dus conform de richtlijnen niet met acetylcysteïne behandeld. 60 volwassenen (10%) gebruiken acetylcysteïne in de orale vormen. Hierbij gaat het om een toepassing bij darmobstructies.

#### **GIP/IMS**

Uit de gegevens van het Instituut Medische Statistiek (IMS Health, MIN database, 2008), gekoppeld aan cijfers uit de GIP-databank, blijkt dat circa 5% van de voorschriften met acetylcysteïne een ander indicatiegebied heeft dan longaandoeningen.

#### **Darmobstructie (DIOS)**

Cystic Fibrosis (CF), ook wel taaislijmziekte genoemd, is een ernstige, erfelijke aandoening waarbij verschillende klieren in het lichaam abnormaal taai slijm aanmaken. Dit gebeurt onder andere in de longen, darmen, alveesklier en lever. In deze organen ontstaan verstoppingen waardoor ze minder goed gaan functioneren. Ter voorkoming van distaal intestinaal obstructie syndroom (DIOS) adviseert de concept CBO-richtlijn (Richtlijn diagnostiek en behandeling cystic fibrosis 2007) het volgende: "Preventieve maatregelen bij at-risk CF-patiëntengroep bestaat uit voldoende vochtinname, goede instelling op pancreasenzym-suppletie en continue toediening van orale laxantia. Behandeling van DIOS is gericht op het opheffen van de darmobstructies, middels laxantia en in sommige gevallen met lavage". Acetylcysteïne is niet genoemd in deze conceptrichtlijn.

Een toepassing van acetylcysteïne bij darmobstructie vormt op dit moment niet een te verzekeren prestatie. Dat lijkt in de praktijk geen probleem te vormen voor de behandeling van DIOS: er zijn voldoende effectieve behandelopties beschikbaar zoals het inzetten van pancreasenzymen (Creon®, Pancrease®, Panzytrat®) en de diverse laxantia. Deze middelen zijn opgenomen in het pakket.

#### **Longfibrose**

De CFH heeft de niet-geregistreerde toepassing van acetylcysteïne bij longfibrose niet beoordeeld. Het CVZ zal de CFH vragen de therapeutische plaats van acetylcysteïne (en eventueel andere mucolytica) bij longfibrose te bepalen. De uitkomsten hiervan zullen worden verwerkt in het vervolgadvis.

Overigens merkt het CVZ op dat een toepassing van acetylcysteïne bij longfibrose, net als bij darmobstructie, op dit moment ook al geen te verzekeren prestatie is.

---

patiënten met risicofactoren voor contrastnefropathie, in klinisch onderzoek als weesgeneesmiddel bij idiopathisch pulmonale fibrose.

Martindale (35<sup>e</sup> editie 2007): aspergillosis, brandwonden (inhalatie beschadiging), diffuse parenchymaal longziekten (idiopathisch pulmonale fibrose), HIV-infectie en AIDS, nier aandoeningen, lever aandoeningen, meconium ileus, myocard infarct.

Non-FDA gelabelde indicaties: malaria, toxische effecten bij voornamelijk niet medicinale substanties.

### **Vervolgadvies**

Een integraal advies waarbij de vergoedingsstatus van alle mucolytica tegelijk wordt herzien houdt in dat dit advies over acetylcysteïne pas later uitgebracht kan worden. Van de mucolytica die nu vergoed worden, vormen de gebruikers van acetylcysteïne de grootste groep (ruim 97%). Slechts 1410 mensen (circa 2.5%) hebben in 2007 een vergoeding ontvangen voor de andere twee mucolytica (*i.e.* mercapto-ethaansulfonzuur en dornase alfa). Het nemen van eventuele pakketmaatregelen vergt de nodige voorbereiding en tijd, niet alleen voor het voeren van (politiek) debat maar ook voor de implementatie. Om onnodige vertragingen te voorkomen is gekozen voor een gescheiden uitgave van beide adviezen. Het vervolgadvies zal in de loop van 2009 worden uitgebracht zodat een integrale pakketmaatregel per 1-1-2010 mogelijk is.

## **7. Besluit Raad van Bestuur CVZ**

Op basis van het oordeel van de CFH, na het horen van belanghebbende partijen alsook de inbreng van de ACP besluit de Raad van Bestuur van het CVZ het uitstroomadvies acetylcysteïne uit te brengen aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport.

## **8. Auteurs**

**Naam** Mevrouw dr. P.K. Cheung, apotheker  
De heer dr. M.H.J. Eijgelshoven

**Datum** 12 januari 2009

## **9. Bijlagen**

1. Verzoek van het ministerie van VWS d.d. 2 april 2008
2. Ingekomen brief van Zorgverzekeraars Nederland d.d. 21 februari 2008
3. CFH-rapport: de plaats van acetylcysteïne bij COPD (vastgesteld door de CFH op 25 augustus 2008)
4. CFH-rapport: de plaats van acetylcysteïne bij Cystic Fibrose (vastgesteld door de CFH op 25 augustus 2008)
5. CFH-rapport: de plaats van acetylcysteïne bij CRPS-1 (vastgesteld door de CFH op 25 augustus 2008)
6. Richtlijnen aanspraak acetylcysteïne, 18 april 1996 Ziekenfondsraad
7. Reactie BOGIN d.d. 13 november 2008
8. Reactie NCFS d.d. 24 november 2008
9. Reactie NHG d.d. 29 oktober 2008
10. Reactie NVALT d.d. 17 november 2008
11. Reactie Zambon d.d. 11 november 2008
12. Reactie ZN d.d. 7 november 2008