

Aan de minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 's Gravenhage

Uw brief van
15 september 2009

Uw kenmerk
Farmatec/FZ-2956117

Datum
11 maart 2010

Ons kenmerk
ZA/29124206

Behandeld door
M. van der Graaff

Doorkiesnummer
(020) 797 8892

Onderwerp
CFH-rapport 09/25: piperacilline/tazobactam (Tazocin®)

Geachte heer Klink,

In de brief van 15 september 2009 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren met betrekking tot piperacilline/tazobactam (Tazocin®). De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het CFH-rapport 09/25 dat als bijlage is toegevoegd.

Tazocin® is een voornamelijk in het ziekenhuis toegepast combinatieproduct dat natriumpiperacilline en natriumtazobactam bevat. Het is in de handel als poeder voor injectievloeistof.

Tazocin® kan worden toegepast bij de behandeling van systemische en/of lokale bacteriële infecties waar bètalactamase producerende bacteriën vermoed worden of aangetoond zijn, die gevoelig zijn voor dit combinatieproduct.

In geval van een Cystic Fibrose-patiënt met een ernstige infectieuze longexacerbatie of een matige exacerbatie die niet reageert op orale antibiotica, en overgevoeligheid voor of resistentie tegen ceftazidim, heeft piperacilline-tazobactam i.v. in de thuissituatie een therapeutische meerwaarde ten opzichte van beste ondersteunende zorg.

Er is vrijstelling verleend voor een farmaco-economische evaluatie.

Piperacilline-tazobactam i.v. kan worden opgenomen in het GVS, op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering. Dit gaat gepaard met jaarlijkse kosten in de orde van € 250.000,-

Hoogachtend,

dr. A. Boer
Lid Raad van Bestuur

Rapport

CFH-rapport 09/25

piperacilline-tazobactam (Tazocin®)

**vastgesteld in de CFH-vergadering van
11 januari 2010**

Uitgave

College voor zorgverzekeringen
Postbus 320
1110 AH Diemen
E-mail info@cvz.nl
Internet www.cvz.nl

Volgnummer

28071793

Afdeling

Pakket

Auteur

Dr. M. van der Graaff

Doorkiesnummer

Tel. (020) 797 8892

Bestellingen

CFH-rapporten staan op de website (www.cvz.nl).

Inhoud:

pag.

1	1. Inleiding
2	2. piperacilline-tazobactam (Tazocin®)
2	2.a. Geneesmiddel
2	2.a.1. Voorstel fabrikant
2	2.b. Plaats in het Geneesmiddelenvergoedingsstelsel (GVS)
2	2.b.1. Beoordeling opname in het GVS
3	2.b.2. Conclusie onderlinge vervangbaarheid
3	2.b.3. Conclusie plaats in het GVS
3	2.c. Therapeutische waarde
3	2.c.1. Therapeutische waardebeoordeling
4	2.c.2. Andere overwegingen
5	2.c.3. Conclusie therapeutische waarde
5	2.d. Doelmatigheid
5	2.d.1. Kostenconsequentieraming
5	3. Conclusie

Bijlage(n)

1. Brief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport d.d. 15 september 2009
2. Kostenconsequentieraming Tazocin®

1. Inleiding

In de brief van 15 september 2009 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Tazocin®.

Pathofysiologie

Cystische fibrose (CF; taaislijmziekte) wordt gekenmerkt door taai secreties in diverse organen. Deze slijmophopingen beperken het transport van bijv. afvalstoffen uit de luchtwegen en verteringsenzymen uit de alveesklie. Symptomen die dan ontstaan, zijn onder andere luchtweginfecties, groeistoornissen en diabetes mellitus. De oorzaak van het taai slijm is een verminderd transport van chloride-ionen en water uit secretoire epitheelcellen. Het gevolg is progressief verval van orgaanfuncties. De irreversibele schade aan de longen vormt de frequentste doodsoorzaak bij CF-patiënten.

Prevalentie en ernst

Er zijn in Nederland ongeveer 1300 patiënten met CF. Met de huidige behandeling is hun mediane levensverwachting toegenomen tot ruim 30 jaar.

Longexacerbaties

CF-patiënten ervaren periodiek infectieuze longexacerbaties als zij eenmaal chronisch geïnfecteerd zijn. *Pseudomonas aeruginosa* is de belangrijkste ziekteverwekker. Zo'n exacerbatie houdt in: een toename van hoesten, sputumproductie, kortademigheid en vermoeidheid, alsook een afname van de longfunctie en het lichaamsgewicht. Adequate behandeling is van belang om longschade te beperken.¹

In de reguliere CF-zorg wordt van elke patiënt bij elk polikliniekbezoek sputum afgenomen voor een kweek en resistentiebepaling. De verrichtingen tijdens de routinecontroles zijn in de landelijke richtlijn benoemd als procesindicator (par. 8.2).¹ Er zijn gemiddeld 4 routinecontroles per jaar.

Zodoende is steeds bekend welke bacterie een patiënt bij zich heeft. In geval van een exacerbatie wordt behandeling gestart op geleide van de laatste kweekuitslag. De kweek die voor aanvang van de antibiotische behandeling wordt gedaan, leidt in 10% van de gevallen tot een andere behandelkeuze.

Thuisbehandeling

Thuisbehandeling is bij CF extra aantrekkelijk, omdat tijdens ziekenhuisopname een strikt segregatiebeleid wordt gehanteerd om besmetting van en door andere patiënten te voorkomen. Deze contactisolatie gedurende gemiddeld 3 weken zou patiënten met een longexacerbatie ervan kunnen weerhouden zich te laten behandelen. Veilige en goede thuisbehandeling is mogelijk volgens de voorwaarden die staan beschreven in de richtlijn (par. 6.5).¹ De zorg wordt gecoördineerd door een CF-verpleegkundige.

2. piperacilline-tazobactam (Tazocin®)

2.a. Geneesmiddel

Samenstelling

Natriumpiperacilline en natriumtazobactam, poeder voor injectievloeistof.

Geregistreerde indicatie

Tazocin kan worden toegepast bij de behandeling van systemische en/of lokale bacteriële infecties waar bètalactamase producerende bacteriën vermoed worden of aangetoond zijn, die gevoelig zijn voor piperacilline-tazobactam, zoals:

- infecties van de lagere luchtwegen;
- infecties van de urinewegen (gecompliceerd en niet-gecompliceerd);
- intra-abdominale infecties zoals appendicitis, cholecystitis, intra-abdominaal abces, peritonitis;
- infecties van de huid en de weke delen zoals cellulitis, huidabscessen, acute ischemische diabetische voet, wondinfecties;
- infecties met bacteriëmie complicatie;
- gynaecologische infecties met endometritis;
- bacteriële infecties bij neutropenische patiënten;
- infecties van beenderen en gewrichten.²

2.a.1. Voorstel fabrikant

Opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering met nadere voorwaarden op bijlage 2, namelijk dat het wordt voorgeschreven door een (kinder)longarts van één van de 7 CF-centra in Nederland en dat de indicatie wordt beperkt tot behandeling van exacerbatie van *P. aeruginosa* bij CF-patiënten, waarbij sputumkweek een bacterie heeft aangetoond die gevoelig is voor piperacilline-tazobactam.

2.b. Plaats in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

2.b.1. Beoordeling opname in het GVS

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, moet eerst worden beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Tazocin is een combinatiepreparaat dat bestaat uit piperacilline, een breed spectrum-penicilline, en tazobactam, een bèta-lactamaseremmer. Daarom zijn voor het bepalen van de onderlinge vervangbaarheid de criteria voor combinatiepreparaten van toepassing.

Volgens de Regeling zorgverzekering (art. 2.40, lid 5) wordt "een combinatiepreparaat als onderling vervangbaar aangemerkt met een in een groep van onderling vervangbare geneesmiddelen opgenomen geneesmiddel, niet zijnde een

combinatiepreparaat, dat een werkzaam bestanddeel bevat dat voorkomt in het combinatiepreparaat, indien: (a) alle werkzame bestanddelen van het combinatiepreparaat voorkomen in geneesmiddelen, niet zijnde combinatiepreparaten, die zijn opgenomen in een groep van onderling vervangbare geneesmiddelen; en (b) de in onderdeel (a) bedoelde geneesmiddelen langs dezelfde toedieningsweg worden toegediend en in het algemeen voor dezelfde leeftijdscategorie zijn bestemd als het combinatiepreparaat.”³ Piperacilline is niet opgenomen in het GVS. Tazobactam is niet als enkelvoudig preparaat beschikbaar. Aangezien geen van de beide afzonderlijke werkzame stoffen van het combinatiepreparaat in het GVS zijn opgenomen, is het combinatiepreparaat van piperacilline en tazobactam niet onderling vervangbaar met enig ander in het GVS opgenomen geneesmiddel.

2.b.2. Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Het combinatiepreparaat van piperacilline en tazobactam is niet onderling vervangbaar met enig ander in het GVS opgenomen geneesmiddel.

2.b.3. Conclusie plaats in het GVS

Bij een positief besluit tot opname in de Regeling zorgverzekering dient het combinatiepreparaat van piperacilline en tazobactam op bijlage 1B te komen.

2.c. Therapeutische waarde

Voor opname van een middel op bijlage 1B moet het een therapeutische meerwaarde hebben ten opzichte van de standaardbehandeling.

2.c.1. Therapeutische waardebeoordeling

Voor de beoordeling van de therapeutische waarde van piperacilline-tazobactam dienen de werkzaamheid/effectiviteit, veiligheid, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak ervan te worden vergeleken met die van de - eveneens extramurale - standaardbehandeling.

Extramurale standaardbehandeling

De basis van de behandeling van een CF-patiënt met een infectieuze longexacerbatie bestaat uit antimicrobiële therapie. Volgens de richtlijn worden patiënten met *P. aeruginosa* behandeld met chinolonen per os in geval van matige exacerbaties. Bij onvoldoende reactie daarop en ook bij ernstige exacerbaties worden antibiotica intraveneus gegeven. De voorkeur gaat dan uit naar een combinatie van antibiotica, waaronder een bètalactam-antibioticum.¹

In Nederland is de meest gebruikte combinatie ceftazidim (een

bètalactam-antibioticum) en tobramycine (een aminoglycoside). Bij intraveneuze thuisbehandeling is het gebruikelijk om ceftazidim of piperacilline-tazobactam te geven (piperacilline is een bètalactam-antibioticum en tazobactam een bètalactamaseremmer). Ook tobramycine wordt thuis toegediend.¹

Als de patiënt geïnfecteerd is met een *P. auroginosa*-stam die niet gevoelig is voor ceftazidim, is behandeling met piperacilline-tazobactam aangewezen. Deze combinatie is een algemeen geaccepteerd anti-*Pseudomonas*-middel.⁴

Andere bètalactam-antibiotica (carbapenems) zijn niet geschikt voor thuisbehandeling door hun beperkte houdbaarheid bij kamertemperatuur. De patiënt zou dan elke 2 dagen medicatie van de apotheek moeten krijgen en 2-3 maal per dag het middel moeten bereiden voor toediening.

In geval van een infectieuze longexacerbatie en resistentie voor ceftazidim is er thuis geen andere behandeling mogelijk dan beste ondersteunende zorg. De standaardbehandeling waarmee piperacilline-tazobactam zou moeten worden vergeleken, is dus 'beste ondersteunende zorg'. Er zijn geen gegevens gepubliceerd van onderzoek waarin de effectiviteit en veiligheid van piperacilline-tazobactam en van beste ondersteunende zorg bij CF-patiënten met een infectieuze longexacerbatie door *P. aeruginosa* met elkaar zijn vergeleken. Behandelend specialisten hebben evenwel een jarenlange ervaring met het meten en documenteren van de bacteriële status van de patient, op basis waarvan zij de behandeling hebben inzetten.

2.c.2. Andere overwegingen

Er zijn argumenten om extramurale thuisbehandeling met piperacilline-tazobactam ondanks afwezigheid van studiegegevens toch een meerwaarde toe te kennen boven beste ondersteunende zorg. De gedocumenteerde inzet van het product speelt hierbij een belangrijke rol.

- Antibiotische behandeling op basis van een gevoeligheidsspectrum dat wordt bepaald bij een kweek, is conform de internationale consensus.
- Nader wetenschappelijk onderzoek naar de waarde van antibiotische behandeling in de thuissituatie is hier niet te verwachten. Het zou immers onethisch zijn om patiënten met een infectieuze complicatie vanwege een trial adequate antibiotische behandeling te onthouden.
- Het is redelijk te veronderstellen dat de behandeling in de thuissituatie even effectief en veilig is als in het ziekenhuis.
- Bovendien verkleint thuisbehandeling, vergeleken met een ziekenhuisopname met 3 weken contact-isolatie, de kans op besmetting van en door andere patiënten en is thuisbehandeling gunstig voor de kwaliteit van leven van de patiënt en diens naasten.

2.c.3. Conclusie therapeutische waarde

In geval van een CF-patiënt met een ernstige infectieuze longexacerbatie of een matige exacerbatie die niet reageert op orale antibiotica, en overgevoeligheid voor of resistentie tegen ceftazidim, heeft piperacilline-tazobactam i.v. in de thuissituatie een therapeutische meerwaarde ten opzichte van beste ondersteunende zorg.

2.d. Doelmatigheid

Er is vrijstelling verleend voor een farmaco-economische evaluatie.

2.d.1. Kostenconsequentieraming

De totale jaarlijkse kosten van 150 behandelingen met piperacilline-tazobactam bedragen € 258.193,00 voor opname in het GVS. Deze kosten zullen niet veel stijgen, aangezien het aantal te behandelen patiënten stabiel is. Opgemerkt dient te worden dat de thuisbehandeling naast voordelen voor de patiënt aanzienlijke besparingen voor het ziekenhuis oplevert.

3. Conclusie

Piperacilline-tazobactam i.v. kan worden opgenomen in het GVS, op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

Literatuur

- 1 Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose, Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde en Nederlandse Cystic Fibrosis Stichting. Richtlijn Diagnostiek en Behandeling Cystic Fibrosis. Utrecht: Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg; 2009.
- 2 <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h15326-h15328.pdf>.
- 3 www.st-ab.nl/wetzwor1rz.htm.
- 4 Kerem E, Conway S, Elborn S, et al. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. J Cyst Fibros 2005;4:7-26.

De Voorzitter van de Commissie
Farmaceutische Hulp

De Secretaris van de Commissie
Farmaceutische Hulp

Prof. dr. J.H.M. Schellens

Dr. M. van der Graaff

Kostenconsequentieraming van opname van piperacilline-tazobactam (Tazocin®) in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem

1. Inleiding

Tazocin® is een combinatiepreparaat van een breed-spectrum penicilline (piperacilline) met een β -lactamaseremmer (tazobactam). Piperacilline-tazobactam (Tazocin®) is geregistreerd voor de behandeling van systemische en/of lokale bacteriële infecties waar β -lactamase producerende bacteriën vermoed worden of aangetoond zijn, die gevoelig zijn voor piperacilline-tazobactam¹. De fabrikant vraagt opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering met nadere voorwaarden op bijlage 2 aan, namelijk: voorschrijven door een (kinder)longarts van één van de zeven Cystische Fibrose (CF) centra in Nederland en indicatiebeperking tot 'behandeling van exacerbatie van *P. aeruginosa* bij CF-patiënten, waarbij sputumkweek gevoeligheid voor piperacilline-tazobactam heeft aangetoond'. In de onderhavige kostenconsequentieraming (KCR) worden de kosten van opname van piperacilline-tazobactam in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS) geschat.

2. Uitgangspunten

De fabrikant heeft een kostenraming opgesteld. Deze kostenconsequentieraming volgt de berekening van de fabrikant.

Behandeling en aantal patiënten

In Nederland zijn ongeveer 1300 patiënten met Cystische Fibrose (CF)². CF is een autosomaal recessief erfelijke aandoening die gekenmerkt wordt door de ernstige progressieve achteruitgang van organen als pancreas, darm, lever en longen. De morbiditeit en mortaliteit aan CF worden vooral veroorzaakt door pulmonale complicaties die optreden bij de recidiverende luchtweginfecties. Deze luchtweginfecties worden veroorzaakt door *S. aureus*, *H. influenzae* en *P. aeruginosa* stammen. *P. aeruginosa* treedt vaker op bij oudere patiënten; 70-80% van de volwassen CF patiënten raakt chronisch geïnfecteerd met *P. aeruginosa*³.

CF patiënten met een ernstige longexacerbatie ten gevolge van een *P. aeruginosa* infectie worden in Nederland behandeld met een intraveneus antibioticum, bij voorkeur een combinatie van antibiotica⁴. De meest gebruikte combinatie is ceftazidim en tobramycine.

Bij intraveneuze thuisbehandeling is het gebruikelijk om ceftazidim of piperacilline-tazobactam te geven. Ook tobramycine kan thuis worden toegediend⁴. Al deze middelen zijn voldoende stabiel in een koelkast (houdbaarheid 1 week) en voldoende stabiel voor de thuisbereiding (24 uur).

Als de patiënt geïnfecteerd is met een *P. aeruginosa*-stam die niet gevoelig is voor ceftazidim, is behandeling met piperacilline-tazobactam aangewezen. Deze combinatie is een algemeen geaccepteerd anti-*Pseudomonas*-middel⁵.

De thuisbehandeling kan even effectief zijn als behandeling in het ziekenhuis en heeft de voorkeur van arts en patiënt aangezien de sociale impact van thuisbehandeling veel geringer is –in plaats van een gedwongen ziekenhuisopname met contact-isolatie van 3 weken zijn slechts 2 dagen opname nodig. Bijkomende voordelen zijn het lagere risico op ziekenhuisinfecties voor deze kwetsbare CF patiënten en lagere verblijfskosten in het ziekenhuis.

Gegevens over de grootte van de patiëntenpopulatie die in aanmerking komt voor de (thuis)behandeling met piperacilline-tazobactam zijn niet beschikbaar. Een inschatting is gemaakt op basis van de gegevens uit het HagaZiekenhuis. Op de afdeling longziekten van dit CF centrum zijn ongeveer 200 volwassenen onder behandeling. Van deze 200 volwassenen komen 15 patiënten in aanmerking voor thuisbehandeling met piperacilline-tazobactam. Extrapolatie naar de Nederlandse CF populatie resulteert in ongeveer 100 patiënten op jaarbasis ($15/200 \times 1300 = 98$).

Kosten

Voor piperacilline-tazobactam is de Defined Daily Dose (DDD) 14g/1750mg. Voor volwassenen is de gebruikelijke dagdosering voor continue infusie 8g/1g piperacilline-tazobactam (standaardbehandeling) of 12g/1.5g (nosocomiale infecties)^{6,7}. De behandeling duurt 20 dagen, 2 dagen instellen in het ziekenhuis en 18 dagen thuis. Voor deze kostenraming zijn de 18 dagen thuisbehandeling doorgerekend.

Volgens de inschatting van het HagaZiekenhuis ontvangen de 100 patiënten jaarlijks in totaal 150 behandelingen piperacilline-tazobactam⁸. Hierbij wordt aangenomen dat de helft van het aantal behandelingen de standaardbehandeling betreft en de andere helft die voor nosocomiale infecties. Voor de berekening in deze KCR is de standaardbehandeling een dagelijkse dosering van 8g/1g piperacilline-tazobactam en die voor nosocomiale infecties 12g/1.5 g. De apotheekinkoopprijs

(AIP) voor 12 flacons van 2g/250mg is € 232,45, en de AIP voor 12 flacons van 4g/500mg is € 432,17 (gegevens fabrikant GVS formulier en Z-index juli 2009).

Voor 18 dagen standaardbehandeling (8g/1g) van een volwassene (gemiddeld gewicht 75 kg) met piperacilline-tazobactam hydroxycarbamide zijn 3 verpakkingen van 12 flacons (4g/500mg) nodig. De kosten per verpakking zijn €459,01 (inclusief BTW en WTG-opslag en clawback), de kosten per standaardbehandeling bedragen €1377,03.

Voor 18 dagen nosocomiale behandeling (12g/1.5g) van een volwassene (gemiddeld gewicht 75 kg) met piperacilline-tazobactam hydroxycarbamide zijn 4.5 verpakkingen van 12 flacons (4g/500mg) nodig. De kosten per verpakking zijn €459,01 (inclusief BTW en WTG-opslag en clawback), de kosten per nosocomiale behandeling bedragen €2065.54.

Marktpenetratie

De marktpenetratie is volledig, dat wil zeggen dat alle patiënten die voorheen in het ziekenhuis werden behandeld nu thuis worden behandeld. Het aantal te behandelen patiënten is stabiel, aangezien de prevalentie van CF hetzelfde blijft.

3. Kostenconsequentieraming

De totale jaarlijkse kosten van 150 behandelingen met piperacilline-tazobactam bedragen €258.193,00 voor opname in het GVS. Deze kosten zullen niet veel stijgen, aangezien het aantal te behandelen patiënten stabiel is. Opgemerkt dient te worden dat de thuisbehandeling naast voordelen voor de patiënt aanzienlijke besparingen voor het ziekenhuis oplevert.

4. Referenties

1. CBG. Samenvatting productkenmerken tazocin, 31 oktober 2006.
2. Sliker MG, Uiterwaal CPSM, Sinaasappel M et al. Birth prevalence and survival in cystic fibrosis: A national cohort study in the Netherlands. Chest 2005; 128: 2309-2315.
3. Döring G. Chronic pseudomonas aeruginosa lung infection in cystic fibrosis patients. In: Campa C et al. eds. Pseudomonas aeruginosa as an opportunistic pathogen. New York, Plenum Press 1993:245-273.
4. Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose, Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde en Nederlandse Cystic Fibrosis Stichting. Richtlijn Diagnostiek en Behandeling Cystic Fibrosis. Utrecht: Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg; 2009.
5. Kerem E, Conway S, Elborn S, et al. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. J Cyst Fibros 2005;4:7-26.
6. Kuti JL et al. Pharmacodynamic profiling of continuously infused piperacillin/tazobactam against Pseudomonas aeruginosa using Monte Carlo analysis. Diagnostics Microbiology and Infectious Disease 2002;44:52-57
7. Kotapati S et al. The clinical and economic benefits of administering piperacillin/tazobactam by continuous infusion. ICNN 2005;21:87-93.
8. Schatting door dr. HGM Heijerman, longarts CF centrum HagaZiekenhuis.