Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

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

2022048924

Onze referentie
2022048924

Datum 1 maart 2023
Betreft Advies clustering van combinatiepreparaten en spookclusters in GVS (deel 4)

Geachte heer Kuipers,

In uw brief van 12 mei 2020 heeft uw voorganger aan Zorginstituut Nederland gevraagd advies uit te brengen over het clusteren van combinatiepreparaten en de spookclusters in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS; uw referentie 1681288-204715-GMT). Voor deze analyse maakt het Zorginstituut gebruik van de overzichten uit de G-standaard die op uw verzoek door CIBG/Farmatec zijn aangeleverd. Omdat het om een groot aantal geneesmiddelen gaat, zijn we genoodzaakt om ons advies gefaseerd en in delen uit te brengen.

Het eerste deel van ons advies is op 4 mei 2021 aan u uitgebracht (onze referentie 2021012702).[1] Op 13 april 2022 is het tweede deel van deze uitvoeringstoets aan u uitgebracht (onze referentie 2021044712).[2] Voor de vaste combinatie van colecalciferol/calcium bracht het Zorginstituut een apart pakketadvies op 9 mei 2022 aan u uit (onze referentie 2021047270).[3] Op 13 juli 2022 bracht Zorginstituut Nederland het derde deel van de uitvoeringstoets aan u uit (onze referentie 2022020138).[4] Daarmee werd de advisering over de clusterindeling van alle combinatiepreparaten afgerond. Er resteert nog de groep van spookmiddelen. Deze adviezen worden zoals eerder aangegeven gefaseerd uitgevoerd. Met het uitbrengen van dit advies (deel 4) heeft het Zorginstituut de advisering over de clusterindeling van vijf injecties afgerond.

Adviezen spookmiddelen injecties (deel 4)
In dit advies beoordeelt Zorginstituut Nederland twee insulinepreparaten (*Insuman® Infusat* en *Insulatard®*) en drie parenterale toedieningen (*Ceftazidim injectiepoeder, Erythrocine IV infusiepoeder* en *Haldol® injectievloeistof*). Daarnaast brengt het Zorginstituut een advies uit over de injectievloeistof

1 https://www.zorginstituutnederland.nl/werkagenda/publicaties/adviezen/2021/05/04/advies-clustering-van-combinatiepreparaten-en-spookclusters-in-gvs-deel-1
2 https://www.zorginstituutnederland.nl/werkagenda/publicaties/adviezen/2022/04/13/advies-clustering-van-combinatiepreparaten-en-spookclusters-in-gvs-deel-2
3 https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2022/05/09/pakketadvies-vitamine-d
4 https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2022/07/13/advies-clustering-van-combinatiepreparaten-en-spookclusters-in-gvs-deel-3

Sustanon®. Dit middel is sinds oktober 2022 een spook, nadat het Zorginstituut adviseerde dat *Nebido*®[5] (herbeoordeling) – dat samen met *Sustanon*® in cluster 0G03BAAP V was opgenomen – op Bijlage 1B kon worden geplaatst.

Op basis van de beoordelingen komt het Zorginstituut tot de volgende adviezen: Insuman® Infusat (patroon), Insuman® Infusat (flacon), Ceftazidim injectiepoeder, Insulatard®, Erythrocine® infusiepoeder, Haldol® injectievloeistof (5 mg/ml) en Sustanon® zijn onderling niet vervangbaar met enig ander geneesmiddel in het GVS en komen daarmee in aanmerking voor plaatsing op bijlage 1B.

Doorkijk naar het vervolg: planning spookclusters
In het voorliggende deel (deel 4) en de voorgaande delen van deze uitvoeringstoets (deel 1 t/m 3) adviseert het Zorginstituut over verschillende spookclusters. Hierbij is zoals eerder toegelicht gekozen voor een getrapte aanpak, waarbij de geneesmiddelen die om een farmacotherapeutische beoordeling vragen als laatst aan bod komen. Een overzicht van spookmiddelen die nog open staan en wellicht een farmacotherapeutische beoordeling vergen, vindt u in bijlage 3. De adviezen over deze middelen worden uitgebracht in 2023 en later. Hier komt het Zorginstituut later bij u op terug.

Hoogachtend,

Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur

Bijlagen: 3

Bijlage 1: Inhoudelijke bespreking spookmiddelen (injecties)
Bijlage 2: Resultaten open consultatie
Bijlage 3: Spookclusters die nog niet zijn beoordeeld door het Zorginstituut (status december 2022)

5 https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2022/07/21/gvs-advies-herbeoordeling-testosteronundecanoaat-nebido

Bijlagen horen bij 'Advies clustering van combinatiepreparaten en spookclusters in GVS (deel 4)' d.d. 16 december 2022 met referentienummer 2022048924.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
1 maart 2023

Onze referentie
2022048924

Bijlage 1: Inhoudelijke bespreking spookmiddelen (injecties)

1 Twee insulinepreparaten (Insuman® Infusat en Insulatard®)

1.1 Insuman® infusat (insuline gewoon)

Geregistreerde indicatie
Diabetes mellitus, waarbij behandeling met insuline vereist is.[1]

Richtlijnen
Diabetes mellitus type 1[2]
Naast goede voeding en een actieve levensstijl is altijd en voortdurend insuline geïndiceerd.
Stap 1: Basaal-bolusregime (voorkeur) (alternatief: mix-insulineschema (combinatiepreparaten))
Start een schema met kortwerkende insuline – zoals gewone insuline (humaan) – 3x per dag voor de hoofdmaaltijden gecombineerd met (middel)langwerkende insuline (1-2x daags) (voorkeur insuline isofaan). Stel de insulinedoseringen bij, op basis van de uitslagen van de bloedglucosedagcurves.

Diabetes mellitus type 2[3]
Bij de behandeling van diabetes mellitus type 2 komt bloedglucoseverlagende medicatie in aanmerking, indien geen goede bloedglucoseregulatie wordt bereikt met het aanpassen van de leefstijl.

PATIËNTEN ZONDER EEN ZEER HOOG RISICO OP HART- EN VAATZIEKTEN
Stap 1: Start metformine
Stap 2: Voeg een kortwerkend sulfonylureumderivaat toe (voorkeur gliclazide)
Stap 3: Voeg insuline toe (alternatief: DPP4-remmer of GLP1-agonist)
Het toevoegen van eenmaaldaags insuline heeft de voorkeur (voorkeur insuline isofaan; bij nachtelijke hypoglykemieën of erg wisselende bloedglucosespiegels is te overwegen het middellangwerkende insuline isofaan te vervangen door het langwerkende insuline glargine 100 E/ml of het langwerkende insuline detemir).
Stap 4: Intensiveer de insulinebehandeling (alternatief: DPP4-remmer of GLP1-agonist)
Schakel bij voorkeur over naar meermaaldaags insuline (basaal-bolus insulinechema of mix-insulineschema). Een basaal-bolus insulineschema is een schema met kortwerkende insuline – zoals gewone insuline (humaan) – voor één of meerdere hoofdmaaltijden, gecombineerd met (middel)langwerkende insuline (1-2x daags; voorkeur insuline isofaan). De keuze voor een schema is afhankelijk van individuele patiëntkarakteristieken.

PATIËNTEN MET EEN ZEER HOOG RISICO OP HART- EN VAATZIEKTEN

Stap 1: SGLT2-remmer (alternatief: GLP1-agonist)
Stap 2: Voeg metformine toe
Stap 3: Voeg een GLP1-agonist toe
Stap 4: Voeg een ander middel toe
Voeg een van de middelen uit het stappenplan voor patiënten zonder zeer hoog risico toe (bv. een sulfonylureumderivaat). NB: De combinatie van GLP1-agonist met DPP4-remmer is niet zinvol en wordt afgeraden.

Plaats in het GVS?
Insuman® infusat flacon en patroon zitten samen in cluster 0A10ABBP V. Beide middelen zijn geregistreerd als geneesmiddel. Flacons en patronen worden vanwege een verschil in klinische relevante eigenschappen als onderling niet vervangbaar beschouwd. Zowel Insuman® infusat inj 100 ie/ml patroon 3,15 ml als Insuman® infusat inj 100 ie/ml flacon 10 ml blijven daardoor over als spook. De vraag is of deze patroon en flacon te clusteren zijn met enig ander middel in het GVS.

In het GVS zijn verschillende clusters met insulines gewoon opgenomen:
- **0A10ABBP V:** Insuman® infusat inj 100ie/ml patr 3,15ml (spookmiddel) en Insuman® infusat inj100 ie/ml flacon 10ml (spookmiddel)
- 0A10ABAP V: insuline gewoon, flacons
- 0A10ABAPD V: insuline gewoon, voorgevulde pennen
- 0A10ABAPI V: insuline gewoon, patronen
- verschillende Y-clusters: combinatiepreparaat insuline gewoon/insuline isofaan patronen en voorgevulde pennen

In deel 1 van de uitvoeringstoets concludeerde het Zorginstituut dat alleen preparaten die uit eenzelfde aantal werkzame stoffen bestaan voor de toets van onderlinge vervangbaarheid in aanmerking kunnen komen. De Y-clusters met het combinatiepreparaat insuline gewoon/insuline isofaan vallen daarom af voor de toets op de onderlinge vervangbaarheid.

Flacons, pennen en patronen worden vanwege een verschil in klinische relevante eigenschappen als onderling niet vervangbaar beschouwd. Voor de toets op onderlinge vervangbaarheid van Insuman® infusat injectie 100ie/ml patroon 3,15ml komt daarom het cluster met insulines gewoon patronen in aanmerking (0A10ABAPI V). In dit cluster zijn opgenomen:
- Humuline® Regular
- Actrapid® Penfill®
- Insuman® Rapid

Voor de toets op onderlinge vervangbaarheid van Insuman® infusat injectie 100ie/ml flacon 10 ml komt het cluster met insulines gewoon flacons in aanmerking (0A10ABAP V). In dit cluster zijn opgenomen:
- Actrapid®
- Insuman® Rapid

Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

Gelijksoortig indicatiegebied
De geregistreerde indicatie van Insuman® Infusat (patroon en flacon) is diabetes mellitus, waarbij behandeling met insuline vereist is.[1] Humuline® Regular[4], Actrapid® Penfill®[5], Actrapid® flacon[5] en Insuman® Rapid[6] zijn eveneens geregistreerd voor de behandeling van diabetes mellitus.
Conclusie: Het indicatiegebied van Insuman® Infusat is gelijksoortig met dat van de overige gewone insulines.

Gelijke toedieningsweg
Insuman® Infusat en de gewone insulines (humaan) in cluster 0A10ABAPI V zijn allen beschikbaar als oplossing voor injectie in patroon (injectie, systemisch).[1, 5, 6, 4]

Conclusie: De toedieningsweg is gelijk.
Insuman® Infusat en de gewone insulines (humaan) in cluster 0A10ABAP V zijn allen beschikbaar als oplossing voor injectie in een flacon (injectie, systemisch).[1, 5, 6]

Conclusie: De toedieningsweg is gelijk.

Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie
Alle gewone insulines als oplossing voor injectie in patroon en flacon zijn niet specifiek geregistreerd voor een toepassing bij kinderen en hebben ook geen specifieke toedieningsvorm die uitsluitend voor kinderen is bestemd.[1, 5, 6, 4]
Conclusie: De gewone insulines zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

Klinische relevante verschillen in eigenschappen
De patronen en flacons met kortwerkende gewone insuline (humaan) in clusters 0A10ABAPI V (patronen) en 0A10ABAP V (flacons) zijn enkel geschikt voor subcutane injecties meerdere malen per dag (bolus).[5, 6, 4] Kortwerkende insulines worden volgens de richtlijnen bij zowel de behandeling van diabetes mellitus type 1 als diabetes mellitus type 2 toegediend in combinatie met (middel)langwerkende insulinepreparaten (basaal-bolus insulineschema). Bij gebruik van Insuman® Infusat in uitwendige, draagbare insulinepompen wordt een deel (~40-60%) van de dagelijkse insulinedosis continu geïnfundeerd ('basale snelheid') en de rest wordt in de vorm van bolusinjectie voor de maaltijd toegediend.[1]

De Nederlandse Internisten Vereniging (NIV) concludeerde in de FMS-richtlijn *Continuous Subcutaneous Insulin Infusion* (2014) dat er bij mensen met type 1 diabetes op korte termijn (1-6 maanden) een significante daling in het HbA1c is bij continue subcutane insuline infusie (CSII) ten opzichte van meermaaldaagse injecties (MDI) (lage kwaliteit van bewijs). In lange termijn studies was het verschil in HbA1c daling tussen CSII en MDI kleiner en bereikte geen statistisch significantie (lage kwaliteit van bewijs). Voor mensen met type 1 diabetes is er geen verschil tussen CSII en MDI wat betreft hypoglycemieën, maar mogelijk wel wat betreft ernstige hypoglycemieën (in het voordeel van CSII) (lage kwaliteit van bewijs). Er zijn aanwijzingen dat CSII bij mensen met type 1 diabetes een betere kwaliteit van leven geeft in vergelijking met MDI (lage kwaliteit van bewijs).[7, 8]

In een recente meta-analyse van Pala *et al.* (2019) werd CSII vergeleken met basaal-bolus MDI bij patiënten met diabetes type 1. Er werd geen verschil in HbA1c verlaging of ernstige hypoglycemieën aangetoond. Er was een niet-significante trend naar een verhoogd risico op diabetische ketoacidosie bij CSII ten opzichte van MDI.[9]

De NIV concludeerde in 2014 dat bij mensen met type 2 diabetes CSII ten opzichte van MDI geen extra daling van het HbA1c geeft (matige kwaliteit van bewijs). Voor mensen met type 2 diabetes zijn geen aanwijzingen dat er voordeel van CSII ten opzichte van MDI is wat betreft (nachtelijke) hypoglycemieën (matige kwaliteit van bewijs).[8]

Het Zorginstituut concludeert dat de werking van Insuman® Infusat (patroon en flacon) niet klinisch relevant verschilt van de werking van een kortwerkend gewoon insuline (zoals opgenomen in clusters 0A10ABAPI V (patronen) en 0A1ABAP V (flacons)) ***in combinatie met*** een (middel)langwerkend insuline. Met andere woorden: De werking van Insuman® Infusat verschilt klinisch relevant van de werking van de kortwerkende gewone insulines in clusters 0A10ABAPI V en OA10ABAP V alleen.

Conclusie: Er is sprake van een klinisch relevant verschil in eigenschappen tussen Insuman® Infusat en de kortwerkende gewone insulines in clusters 0A10ABAPI V en 0A10ABAP V.

Eindconclusie: Vanwege een klinisch relevant verschil in eigenschappen is Insuman® Infusat patroon onderling niet vervangbaar met de gewone insulines (patronen) in cluster 0A10ABAPI V. Dit middel komt in aanmerking voor plaatsing op bijlage 1B.
Insuman® Infusat flacon is vanwege een klinisch relevant verschil in eigenschappen onderling niet vervangbaar met de gewone insulines (flacons) in cluster 0A10ABAP V. Dit middel komt eveneens in aanmerking voor plaatsing op bijlage 1B.

1.2 Insulatard® (insuline isofaan)

Geregistreerde indicatie
Voor de behandeling van diabetes mellitus.[10]

Plaats in het GVS?
Insulatard® (flacon) zit samen met Insuman® Basal Optis (flacon) en Monotard® (flacon) in cluster 0A10ACAP V. Insuman® Basal Optis injectie 100 IE/ml flacon 5 ml en Monotard® injectie 100 IE/ml flacon 10 ml zijn niet meer geregistreerd als geneesmiddel en kunnen daarom worden verwijderd uit het GVS. Insulatard® injectie 100 IE/ml flacon 10 ml blijft over als spook. De vraag is of dit middel te clusteren is met enig ander middel in het GVS.

In het GVS zijn verschillende clusters met insulines isofaan opgenomen:
- **0A10ACAP V:** Insulatard®, flacon (spookmiddel)
- 0A10ACAPD V: insuline isofaan, pennen
- 0A10ACAPI V: Insuline isofaan, patronen
- Verschillende Y-clusters: combinatiepreparaat insuline gewoon/insuline isofaan, patronen en voorgevulde pennen

Flacons, pennen en patronen worden vanwege een verschil in klinische relevante eigenschappen als onderling niet vervangbaar beschouwd. Er zijn geen andere clusters met flacons met insuline isofaan opgenomen in het GVS. Insulatard® (flacon) komt daarom niet in aanmerking voor clustering met enig ander geneesmiddel in het GVS.

Eindconclusie: Insulatard® (flacon) is onderling niet vervangbaar met enig ander geneesmiddel in het GVS en komt in aanmerking voor plaatsing op bijlage 1B.

2 Drie parenterale toedieningen (Ceftazidim injectiepoeder, Erythrocine IV infusiepoeder en Haldol® injectievloeistof)

2.1 Ceftazidim injectiepoeder

Toetsing plaats in GVS

- **Ceftazidim injectiepoeder (Ceftazidim Fresenius Kabi®)**

Geregistreerde indicatie
Ceftazidim (Ceftazidim Fresenius Kabi®)
Ceftazidim is aangewezen voor de behandeling van onderstaande infecties in volwassenen en kinderen, inclusief neonaten (vanaf de geboorte).

- Nosocomiale pneumonie
- Bronchopulmonaire infecties bij patiënten met cystische fibrose
- Bacteriële meningitis
- Chronisch etterende otitis media
- Maligne otitis externa
- Gecompliceerde urineweginfecties
- Gecompliceerde infecties van de huid en de weke delen
- Gecompliceerde intra-abdominale infecties
- Bot- en gewrichtsinfecties
- Peritonitis geassocieerd met dialyse bij patiënten op CAPD (continue ambulante peritoneale dialyse).

De behandeling van patiënten met bacteriëmie die optreedt in associatie met, of waarbij de verdenking bestaat dat het optreden geassocieerd is met één van de bovengenoemde infecties.
Voor gebruik bij de behandeling van neutropene patiënten met koorts, waarbij de verdenking bestaat dat deze koorts veroorzaakt wordt door een bacteriële infectie.
Voor gebruik bij de peri-operatieve profylaxe van urineweginfecties bij patiënten die een TURP (transuretrale rescetie van de prostaat) ondergaan.
Bij de keuze van ceftazidim moet rekening gehouden worden met het antibacteriële spectrum ervan, dit spectrum is hoofdzakelijk beperkt tot aerobe gramnegatieve bacteriën.
De toediening van ceftazidim moet worden gecombineerd met andere antimicrobiële middelen bij de behandeling van infecties die waarschijnlijk worden veroorzaakt door een mengsel van gevoelige en resistente soorten bacteriën.[11]

Plaats in het GVS?
Ceftazidim is een cefalosporine. Cefalosporinen zijn aan de hand van het werkingsspectrum onderverdeeld in meerdere groepen, generaties genoemd:

- Eerste generatie: cefalexine en cefazoline
- Tweede generatie: cefaclor, cefuroxim en cefuroximaxetil
- Derde generatie: ceftazidim, cefotaxim, ceftriaxon en ceftibuten
- Vierde generatie: cefepim
- Vijfde generatie: ceftarolinefosamil

Een relevant onderscheid is dat tussen β-lactamase-gevoelige en β-lactamase-ongevoelige cefalosporinen. β-lactamase-gevoelige cefalosporinen worden door β-lactamasen geïnactiveerd (antibiotica-resistentie). Eerste generatie cefalosporinen

zijn gevoelig voor (en dus minder effectief tegen) β-lactamaseproducerende bacteriën. De tweede en derde generatie cefalosporinen zijn in het algemeen ongevoelig voor (en dus wel effectief tegen) β-lactamaseproducerende stammen en hebben daardoor een breder werkingsspectrum dan de eerste generatie. Bij de volgende generaties is er een verdere verruiming van het werkingsspectrum, onder andere door toegenomen resistentie tegen sommige β-lactamasen.[12]

In het GVS zijn verschillende clusters met cefalosporinen opgenomen:

- **0J01DACP V (parenteraal):** Ceftazidim Fresenius Kabi® (spookmiddel) – derde generatie
- 0J01DAAO V (oraal): cefalexine (Keforal®)[6] - eerste generatie
- 0J01DAAP V (oraal): cefazoline (diverse fabrikanten) – eerste generatie
- 0J01DABO K (oraal, kindercluster): cefuroximaxetil (Zinnat®)[7] – tweede generatie
- 0J01DABO V (oraal): cefuroximaxetil, ceftibuten en cefaclor – tweede en derde generatie
- 0J01DABP V (parenteraal): cefuroxim, ceftriaxon en cefotaxim – tweede en derde generatie

De vierde generatie (cefepim) en vijfde generatie (ceftarolinefosamil) cefalosporinen zijn niet opgenomen in het GVS.

Ceftazidim is een parenteraal toe te dienen derde generatie cefalosporine. Voor de toets op onderlinge vervangbaarheid komen daarom de parenteraal toe te dienen tweede en derde generatie cefalosporinen in cluster 0J01DABP V in aanmerking (cefuroxim, ceftriaxon en cefotaxim).

<u>Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid</u>

Gelijksoortig indicatiegebied
De middelen zijn geïndiceerd voor de klaring en preventie van infecties veroorzaakt door micro-organismen die gevoelig zijn voor het desbetreffende cefalosporine.[11, 13-15] Ceftazidim en de cefalosporinen in cluster 0J01DABP V zijn allen tweede en derde generatie cefalosporinen en in het algemeen ongevoelig voor (en dus wel effectief tegen) β-lactamaseproducerende stammen.[12]
Conclusie: Het indicatiegebied van ceftazidim en de cefalosporinen in cluster 0J01DABP V is gelijksoortig.

Gelijke toedieningsweg
Alle preparaten zijn beschikbaar als poeder voor injectievloeistof en/of infusieoplossing (injectie, systemisch).[11, 13-15]
Conclusie: De toedieningsweg van parenteraal ceftazidim en de cefalosporinen in cluster 0J01DABP V is gelijk.

Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie
Alle vier de preparaten zijn niet specifiek geregistreerd voor een toepassing bij

---

6 Cefalexin (Keforal®) is eveneens een spook. Het Zorginstituut beoordeelt de onderlinge vervangbaarheid van cefalexine (Keforal®) in deel 5 van de Uitvoeringstoets Advies clustering combinatiepreparaten en spoken.

7 Het Zorginstituut oordeelde in deel 1 van de Uitvoeringstoets Advies clustering van combinatiepreparaten en spoken dat cefuroximaxetil (Zinnat®) orale suspensie niet uitsluitend voor kinderen is bestemd en samengevoegd kan worden met dezelfde werkzame stof voor een vergoedingscluster met producten voor volwassenen. Het Zorginstituut gaf aan dat de vraag hoe dit geneesmiddel vervolgens ingedeeld kan worden in het GVS zal plaatsvinden in een vervolgadvies. Dit zal gebeuren in deel 5 van de Uitvoeringstoets Advies clustering combinatiepreparaten en spoken.

kinderen en hebben ook geen specifieke toedieningsvorm die uitsluitend voor kinderen is bestemd.[11, 13-15]
Conclusie: De preparaten zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

Klinische relevante verschillen in eigenschappen
De verwekker is bepalend voor de keuze van een antibioticum. Alle vier de middelen remmen de synthese van de bacteriële celwand doordat ze zich binden aan penicillinebindende eiwitten. Het resultaat hiervan is de onderbreking van de biosynthese van de celwand (peptidoglycanen), waardoor de bacteriële cel in ontbinding gaat en sterft.[11, 13-15] Ceftazidim heeft als bijkomend voordeel dat ook *Pseudomonas* tot het spectrum behoort, daarentegen komt het tekort in activiteit tegen Gram-positieven.[12]
Uit de verschillende adviezen van de Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB) valt op te maken dat ceftazidim – in tegenstelling tot cefuroxim, ceftriaxon en cefotaxim – lijkt te worden gereserveerd voor de behandeling van (verdenkingen op) *Pseudomonas*-infecties, omdat het voor deze groep van patiënten een toegevoegde waarde heeft.[16] Daar waar geen sprake is van een *Pseudonomas*-infectie gaat volgens de adviezen van de SWAB de voorkeur uit naar cefuroxim, ceftriaxon en cefotaxim. Dit blijkt bijvoorbeeld uit het advies van de SWAB over *Community-acquired pneumonie – onbekende verwekker – ernstig: op zaal*.[17]

Conclusie: Er is sprake van een klinisch relevant verschil in eigenschappen tussen ceftazidim en de cefalosporinen in cluster 0J01DABP V.

Eindconclusie: Ceftazidim is vanwege een klinisch relevant verschil in eigenschappen onderling niet vervangbaar met enig ander geneesmiddel in het GVS en komt daarmee in aanmerking voor opname op bijlage 1B.

2.2 Erythrocine® IV infusiepoeder

Toetsing plaats in GVS

- **Erytromycine (Erythrocine®), poeder voor oplossing voor infusie**

<u>Geregistreerde indicatie</u>
Erytromycine i.v. is bedoeld voor de behandeling van onderstaande infecties wanneer deze veroorzaakt worden door erytromycine-gevoelige micro-organismen en waarbij parenterale behandeling aangewezen is.[18]

Voor profylaxe en behandeling van infecties veroorzaakt door erytromycine-gevoelige organismen.[18]

Buiten het ziekenhuis verkregen pneumonie (in het bijzonder veroorzaakt door atypische pathogenen zoals *Chlamydia* en *Mycoplasma*) en Legionellosis (veteranenziekte veroorzaakt door *L. pneumophila*).[18]

<u>Plaats in het GVS?</u>
Erythrocine® infusiepoeder is een spook. De vraag is of Erythrocine® infusiepoeder onderling vervangbaar is met enig ander geneesmiddel in het GVS.

Erythrocine® is een macrolide. In het GVS zijn verschillende clusters met macroliden opgenomen:

- **0J01FAAP V (parenteraal):** Erythrocine® (spookmiddel)

- 0J01FAAO V (oraal): Erytromycine, azitromycine, claritromycine en spiramycine
- 0J01FAAO K (oraal, kindercluster): Azitromycine, claritromycine
- 0D10AFADL V (dermaal): Erytromycine (diverse fabrikanten)

Erythrocine® i.v. infusiepoeder is het enige macrolide dat via een injectie wordt toegediend waarbij systemisch het gewenste effect wordt beoogd. Erytromycine is daardoor onderling niet vervangbaar met de middelen in clusters 0J01FAAO V (orale middelen), 0J01FAAO K (orale middelen) en 0D10AFADL V (applicatievloeistof cutaan).

Eindconclusie: Erythrocine® infusiepoeder is vanwege een verschil in toedieningsweg onderling niet vervangbaar met enig ander geneesmiddel in het GVS en komt in aanmerking voor opname op bijlage 1B.

2.3 Haldol® injectievloeistof

Toetsing plaats in GVS

- **Haloperidol (Haldol®), oplossing voor injectie (5mg/ml)**

Geregistreerde indicatie
Haloperidol (Haldol®) oplossing voor injectie (5mg/ml) is geïndiceerd bij volwassen patiënten voor:

- Het snel onder controle krijgen van ernstige acute psychomotorische agitatie geassocieerd met een psychotische stoornis of manische episoden van een bipolaire stoornis type I, wanneer orale therapie niet geschikt is.
- Acute behandeling van delirium wanneer niet-farmacologische behandelingen hebben gefaald.
- Behandeling van milde tot matige chorea bij de ziekte van Huntington, wanneer andere geneesmiddelen niet werkzaam zijn of niet worden verdragen, en orale therapie niet geschikt is.
- Profylactische monotherapie of gecombineerde profylactische therapie bij patiënten met een matig tot hoog risico op postoperatieve nausea en braken wanneer andere geneesmiddelen niet werkzaam zijn of niet worden verdragen.
- Gecombineerde behandeling van postoperatieve nausea en braken, wanneer andere geneesmiddelen niet werkzaam zijn of niet worden verdragen.[19]

Daarnaast is haloperidoldecanoaat (Haldol® decanoaat; een depotpreparaat) oplossing voor injectie (50 mg/ml en 100 mg/ml) geïndiceerd voor onderhoudsbehandeling van schizofrenie en schizoaffectieve stoornis bij volwassen patiënten die op dit moment stabiel zijn met orale haloperidol. Haloperidoldecanoaat wordt na intramusculaire injectie geleidelijk afgegeven uit het spierweefsel en langzaam gehydrolyseerd tot vrij haloperidol dat in de systemische circulatie komt.[20]

Clustering vindt plaats op stofnaam en niet op merknaam. Uitzonderingen zijn echter mogelijk. Bijvoorbeeld wanneer een stofnaam voor geheel verschillende indicaties onder verschillende merknamen in een doseringsverschil van een factor 10 of hoger worden toegepast. Haldol® is vanwege het doseringsverschil onderling niet vervangbaar met Haldol® (decanoaat).

De vraag is of Haldol® onderling vervangbaar is met enig ander geneesmiddel in

het GVS. Om dit te kunnen beoordelen moet eerst worden vastgesteld wat de hoofdindicatie van Haldol® is. Dit gebeurt op basis van prevalentiecijfers van de geregistreerde indicatie in Nederland. Op basis daarvan en het feit dat de belangrijkste toepassing van Haldol® (injectie) acute situaties betreft, concludeert het Zorginstituut dat delier de hoofdindicatie is (zie **Tabel 2**).

Tabel 2: Prevalentiecijfers van de verschillende indicaties waarvoor Haldol® geïndiceerd is

Acute psychomotorische agitatie	Acute agitatie – een extreme opwindingstoestand die gepaard gaat met toegenomen verbale en/of motorische activiteit en die acuut zorg behoeft – komt regelmatig voor, variërend van dagelijks op de SEH en acute opnameafdelingen tot sporadisch op andere afdelingen en poliklinieken. Ongeveer 10% van de psychiatrische spoedinterventies betreft acute agitatie en prevalentie varieert onder psychiatrische patiënten van 11 tot 35%, afhankelijk van de onderzochte populatie.[21]
Delier	Een delier komt veel voor: bij de in een ziekenhuis opgenomen patiënten ligt het percentage tussen de 10% en 40%. Bij (opgenomen) patiënten met kanker wordt het voorkomen van een delier geschat op 25% en bij patiënten met aids op 30-40%. De kans om na een operatie een delier te ontwikkelen wordt geschat op 40-50% met name bij heupfracturen.[22] Een delier is waarschijnlijk de meest voorkomende neuropsychiatrische stoornis in het ziekenhuis, met een prevalentie van 15% tot 50% bij opgenomen ouderen.[23] De prevalentie van delier onder ouderen >65 jaar in de algemene bevolking varieert van 1,8-2,3%. In onderzoek naar delier onder bewoners van Nederlandse verzorgingstehuizen werd een incidentie van 14,6 per 100 persoonsjaren en een prevalentie van 8,2% gevonden.[24]
Milde tot matige chorea bij de ziekte van Huntington	De ziekte van Huntington is een relatief zeldzame aandoening. Wereldwijd komt de ziekte van Huntington bij 10 op de 100.000 patiënten voor.[25]
Postoperatieve nausea en braken	Postoperatieve misselijkheid en braken komt frequent voor: tot 30% bij het gebruik van dampvormige anesthetica zonder proflyaxis. Haloperidol wordt in de richtlijn misselijkheid en braken niet genoemd.[26]

<u>Delier</u>
De medicamenteuze behandeling van delier wordt beschreven in de *NHG-Standaard Delier (M77)* (2020) van het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)[24], *de FMS-richtlijn Delier bij volwassenen en ouderen* (2013) van de Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie (NVKG)[27] en de Richtlijn *Delier in de palliatieve fase* (2022) van de NVKG.[28]

NHG-Standaard Delier (M77)[24]
Indien symptomatische behandeling van een delier bij ouderen noodzakelijk is, geef dan bij voorkeur haloperidol 0,5-1,5 mg 2 d.d. oraal, gedurende maximaal 1 week. Deze voorkeur geldt niet voor patiënten met de ziekte van Parkinson of 'Lewy body'-dementie en evenmin bij een delier als gevolg van alcohol- of benzodiazepineonttrekking. Naast tabletten van 1 en 5 mg is voor orale toediening ook druppelvloeistof beschikbaar. Daarnaast is subcutane, intramusculaire of intraveneuze toediening mogelijk. Voor langdurige symptoombestrijding (> 1 week) lijkt risperidon een veiliger middel. Overweeg,

als de patiënt ondanks (de maximale dosering) haloperidol erg onrustig blijft, kortdurend en op geleide van de symptomen een benzodiazepine, bij voorkeur lorazepam of eventueel midazolam, toe te voegen.[24]

De NHG-Standaard adviseert bij delier geen andere middelen dan haloperidol (of eventueel risperidon) voor te schrijven. De effectiviteit van andere antipsychotica en cholinesteraseremmers is niet goed onderbouwd en de ervaring met deze middelen in de eerste lijn is beperkt.[24]

Geef ouderen met een delier ten gevolge van alcohol- of benzodiazepineonttrekking waarbij zich hevige angst of onrust voordoet, lorazepam. Voeg, indien de symptomen persisteren, haloperidol toe. Bij een alcohol(onttrekkings)delier moet daarnaast op korte termijn worden gestart met vitamine-B_1-suppletie.

FMS-richtlijn Delier bij volwassenen en ouderen[27]
Gebruik haloperidol als eerste keuze voor medicamenteuze behandeling, behalve bij patiënten met hypokinetisch rigide syndroom en patiënten met 'Lewy body'-dementie. Atypische antipsychotica (zoals risperidon of olanzapine), of een ander middel (zoals een benzodiazepine of rivastigmine bij patiënten met dementie), zijn te overwegen als alternatief voor haloperidol bij onvoldoende effect en/of bijwerkingen.[27]

De beperkte wetenschappelijke onderbouwing in de literatuur over de behandeling van het delier heeft er toe geleid dat ook in Nederland *practice-based* protocollen de dagelijkse behandeling van het delier bepalen. Hierin is over het algemeen haloperidol de eerste keuze op grond van het feit dat het al heel lang op de markt is, het nauwelijks sederend of anticholinerg werkzaam is en er inmiddels veel klinische ervaring mee is.[27]

Richtlijn Delier in de palliatieve fase[28]
Gebruik haloperidol als eerste keuze voor medicamenteuze behandeling, behalve bij patiënten met de ziekte van Parkinson, hypokinetisch syndroom en 'Lewy Body'-dementie. Overweeg een kortwerkende benzodiazepine (midazolam) als andere behandelingen onvoldoende effectief zijn en/of bij heftige angst/agitatie. Bij onvoldoende effect van midazolam of eerdere goede ervaringen kan ook het langer werkende lorazepam of oxazepam worden toegediend. Gebruik benzodiazepines (lorazepam of oxazepam) bij een onttrekkingsdelier. Houd rekening met interactie met andere medicatie. Het gebruik van levomepromazine (Nozinan®) is in principe beperkt tot de palliatieve sedatie fase. Bij moeilijk behandelbare klachten zoals slaapproblemen en braken/misselijkheid kan levomepromazine een additionele mogelijkheid zijn.[28]

<u>Plaats in het GVS?</u>
Haldol® injectievloeistof is als enige opgenomen in cluster 2N05ADAP V. Het is een spookmiddel en de vraag is of dit middel te clusteren is met enig ander middel in het GVS. Omdat Haldol® en Haldol® (decanoaat) voor verschillende indicaties in een doseringsverschil van een factor 10 worden toegepast, is Haldol® niet onderling vervangbaar met Haldol® (decanoaat).

Haldol® is geregistreerd voor meerdere indicaties. Op basis van de prevalentiecijfers concludeert het Zorginstituut dat *'acute behandeling van*

delirium wanneer niet-farmacologische behandelingen hebben gefaald' de hoofdindicatie is. Er zijn enkele geneesmiddelen opgenomen in het GVS die toegepast kunnen worden bij de acute behandeling van het delier. Het klassieke antipsychoticum pipamperon en de atypische antipsychotica risperidon, olanzapine, quetiapine, aripiprazol en clozapine zijn niet geregistreerd voor de behandeling van delirium. Deze middelen zijn wel geïndiceerd voor schizofrenie (en bipolaire stoornis), waarmee de hoofdindicatie van deze geneesmiddelen de antipsychotische toepassing betreft. Dit is bij Haldol® (5 mg/ml) niet het geval, daarvoor is Haldol® (decanoaat) (50 en 100 mg/ml) geregistreerd. De benzodiazepines lorazepam en midazolam zijn eveneens niet geregistreerd voor de behandeling van delirium. Het benzodiazepine oxazepam is geregistreerd voor meerdere indicaties waaronder de behandeling van alcoholonthoudingsdelier. De hoofdindicatie van benzodiazepines, waaronder oxazepam, is echter de behandeling van slapeloosheid en/of angst. Hiervoor is Haldol® oplossing voor injectie (5 mg/ml) niet geregistreerd en onderzocht. De cholinesteraseremmer rivastigmine (voor de symptomatische behandeling van lichte tot matig-ernstige dementie van het Alzheimer-type), de 5-HT3-receptorantagonist ondansetron (voor de preventie en behandeling van misselijkheid en braken bij chemo- en radiotherapie) en de 5-HT2-receptorantagonist trazodon (voor de behandeling van depressieve stoornis met of zonder angst) zijn eveneens allen niet geregistreerd voor de behandeling van delirium. Haldol® (5 mg/ml) is daarmee niet onderling vervangbaar met deze geneesmiddelen(groepen) en ook niet met enig ander geneesmiddel dat is opgenomen in het GVS.

Eindconclusie: De belangrijkste indicatie van Haldol® injectievloeistof (5 mg/ml) is de acute behandeling van delirium. Vanwege een verschil in hoofdindicatie is Haldol® injectievloeistof (5 mg/ml) onderling niet vervangbaar met enig ander geneesmiddel in het GVS en komt daarmee in aanmerking voor plaatsing op bijlage 1B.

3 Testosteron (Sustanon®)

Geregistreerde indicatie
Testosteronsuppletietherapie voor hypogonadisme bij mannen, wanneer testosterondeficiëntie op basis van klinische kenmerken en biochemische tests bevestigd is.[29]

Richtlijn
De behandeling van hypogonadisme bij mannen wordt beschreven in de *Leidraad Hypogonadisme bij de volwassen man* (2020) van de Nederlandse Vereniging voor Endocrinologie (NVE)[30]. De behandeling van mannen met *hyper*gonadotroop[8] of *hypo*gonadotroop[9] hypogonadisme bestaat uit testosteronsubstitutie: gel (dagelijks), injecties (eens per 3 weken of eens per 3 maanden) en bij hoge uitzondering capsules (dagelijks). Medicatie die de endogene testesfunctie bevordert (inclusief spermatogenese) is alleen van toepassing bij *hypo*gonadotroop hypogonadisme en bestaat uit β HCG, recombinant FSH (meestal in combinatie met β HCG), menopauzegonadotrofine (in combinatie met β HCG), pulsatiel GnRH of selectieve estrogeen receptor modulators (SERMs): tamoxifen of *off-label* clomifeencitraat.

Plaats in het GVS?
Sustanon® was samen met Nebido® opgenomen in cluster 0G03BAAP V. Het Zorginstituut adviseerde in juli 2022 Nebido® uit het cluster te halen en naar bijlage 1B te verplaatsen.[31] De reden hiervoor is dat uit onderzoek blijkt dat er klinische relevante verschillen in eigenschappen zijn tussen het langwerkende Nebido® en kortwerkende intramusculaire testosteronpreparaat Sustanon®, aangezien Nebido® ten opzichte van placebo als enige preparaat een significant gunstig effect op kwaliteit van leven laat zien en gebruikers van Nebido® klinisch relevant minder vaak de behandeling staken vanwege ongunstige effecten dan gebruikers van Sustanon®.

In het GVS zijn twee clusters aanwezig met testosteron-bevattende producten:
- **0G03BAAP V (parenteraal):** testosteron (Sustanon®) (spookmiddel)
- 0G03BABO V (oraal): testosteron

Daarnaast is Nebido® sinds oktober 2022 op bijlage 1B geplaatst:
- Bijlage 1B (parenteraal): testosteron (Nebido®)

De testosteronpreparaten in cluster 0G03BABO V worden *niet* door middel van injectie toegediend waarbij systemisch het gewenste effect wordt beoogd. Sustanon® en Nebido® worden beiden toegediend door middel van injectie waarbij systemisch het gewenste effect wordt beoogd. Op grond van de intramusculaire toedieningsweg dient te worden onderzocht of Nebido® nog onderling vervangbaar is met Sustanon®. In juli 2022 concludeerde het Zorginstituut echter al dat er een klinisch relevant verschil in eigenschappen bestaat, waarbij Nebido® een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van Sustanon®. Omdat er geen andere testosteronpreparaten zijn opgenomen in het

8 Hypergonadotroop hypogonadisme: verlaagd testosteron en verhoogd LH, normaal of verhoogd FSH, primair hypogonadisme.

9 Hypogonadotroop hypogonadisme: verlaagd testosteron met inadequaat normaal of verlaagd LH en FSH, secundair hypogonadisme.

GVS die *niet* door middel van injectie worden toegediend, adviseert het Zorginstituut om Sustanon® eveneens te verplaatsen naar bijlage 1B.

Eindconclusie: Sustanon® is onderling niet vervangbaar met enig ander geneesmiddel in het GVS en komt daarmee in aanmerking voor plaatsing op bijlage 1B.

4 Literatuurlijst

1. EMA (1997). SmPC insuline gewoon (Insuman®) Infusat Retrieved 14-10-2022, 2022, from https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/insuman-epar-product-information_nl.pdf.
2. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas: Indicatietekst Diabetes mellitus type 1. Retrieved 14-10-2022, from https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/indicatieteksten/diabetes_mellitus_type_1.
3. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas: Indicatietekst Diabetes mellitus type 2. Retrieved 14-10-2022, from https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/indicatieteksten/diabetes_mellitus_type_2.
4. EMA (1990). SmPC insuline gewoon (Humuline® Regular). Retrieved 21-11-2022, from https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/nl/rvg115445.
5. EMA (2002). SmPC insuline gewoon (Actrapid® Penfill®). Retrieved 14-10-2022, from https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/actrapid-epar-product-information_nl.pdf.
6. EMA (1997). SmPC insuline gewoon (Insuman® Rapid). Retrieved 14-10-2022, from https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/insuman-epar-product-information_nl.pdf.
7. Misso ML, Egberts KJ, Page M, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2010: Cd005103.
8. Nederlandse Internisten Vereniging (NIV). FMS-Richtlijn Diabetes mellitus, Hoofdstuk 3 *Continuous Subcutaneous Insulin Infusion* 2014.
9. Pala L, Dicembrini I and Mannucci E. Continuous subcutaneous insulin infusion vs modern multiple injection regimens in type 1 diabetes: an updated meta-analysis of randomized clinical trials. Acta Diabetol 2019; 56: 973-80.
10. EMA (2002). SmPC insuline isofaan (Insulatard®). Retrieved 14-10-2022, from https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/insulatard-epar-product-information_nl.pdf.
11. EMA (2009). SmPC ceftazidim injectiepoeder (Ceftazidim Fresenius Kabi®). Retrieved 14-10-2022, from https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:3::SEARCH:::P0_DOMAIN,P0_LANG,P3_RVG1:H,NL,101819.
12. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas: Groepstekst Cefalosporinen. Retrieved 14-10-2022, from https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/groepsteksten/cefalosporinen.
13. EMA (2009). SmPC Cefuroxim (Cefuroxim Fresenius Kabi®). Retrieved 14-10-2022, from https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h35183_smpc.pdf.
14. EMA (2008). SmPC ceftriaxon (Ceftriaxon Fresenius Kabi®). Retrieved 14-10-2022, from https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h100048_smpc.pdf.
15. EMA (2003). SmPC cefotaxim (Cefotaxim 1000 mg PCH®). Retrieved 14-10-2022, from https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h27751_smpc.pdf.
16. Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB) (2023). Antibiotica app:

Pseudomonas. Retrieved februari 2023, from https://adult.nl.antibiotica.app/nl/search?search=pseudomonas.
17. Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB) (2023). Antibiotica app: C*ommunity-acquired pneumonie - onbekende verwekker - ernstig: op zaal*. Revtrieved februari 2023, from https://adult.nl.antibiotica.app/nl/node/7509.
18. EMA (1967). SmPC erytromycine (Erythrocine®). Retrieved 14-10-2022, from https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h01800_smpc.pdf.
19. EMA (1972). SmPC haloperidol (Haldol®). Retrieved 14-10-2022, from https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h03185_smpc.pdf.
20. EMA (1981). SmPC haloperidol decanoas (Haldol®). Retrieved 14-10-2022, from https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h08994_smpc.pdf.
21. Luykx JJ, Tijdink JK, Vinkers CH, et al. Acute Psychiatrie. 2022.
22. Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie. Patiëntinformatie Delier. Retrieved 14-10-22, from https://www.nvkg.nl/publiek/ziektebeelden/delier.
23. UMC Utrecht. Patiëntinformatie delier. Retrieved 14-10-2022, from https://publicaties.umcutrecht.nl/12309/delier.
24. Nederlands Huisartsengenootschap (NHG). NHG-Standaard Delier 2014.
25. Vereniging van Huntington. De ziekte van Huntington - Over de ziekte Retrieved 14-10-2022, from https://www.huntington.nl/de-ziekte-van-huntington/over-de-ziekte/over-de-ziekte.html.
26. Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie (NVA). Multidisciplinaire Richtlijn Postoperatieve Pijn 2013.
27. Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie (NVKG). Multidisciplinaire Richtlijn Delier bij volwassenen en ouderen 2013.
28. Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie (NVKG) (2022). Richtlijn Delier in de palliatieve fase. Retrieved 14-10-2022, from https://palliaweb.nl/richtlijnen-palliatieve-zorg/richtlijn/delier.
29. EMA (1963). SmPC testosteron (Sustanon®). Retrieved 14-10-2022, from https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h00027_smpc.pdf.
30. Nederlandse Vereniging voor Endocrinologie (NVE). Leidraad Hypogonadisme bij de volwassen man 2020.
31. Zorginstituut Nederland (2022). GVS-advies herbeoordeling testosteronundecanoaat (Nebido®) bij de behandeling van een tekort aan testosteron. Retrieved 14-10-2022, from https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2022/07/21/gvs-advies-herbeoordeling-testosteronundecanoaat-nebido.

Bijlage 2: Resultaten open consultatie

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
1 maart 2023

Onze referentie
2022048924

Omschrijving opmerking op het concept	***Wie***	***Reactie van het Zorginstituut***
De conclusie dat ceftazidim onderling vervangbaar is met cefuroxim, ceftriaxon en cefotaxim in cluster 0J01DABP V is onjuist. Ceftazidim is o.a. gericht op *Pseudomonas aeruginosa*, een belangrijk humaan pathogeen waartegen de andere cefalosporinen in cluster 0J01DABP V niet werkzaam zijn. Bij geen vermoeden op *P. aeruginosa* dan is de keuze cerfuroxim, ceftriaxon of cefotaxim, bij wel een vermoeden op *P. aeruginosa* is de keuze ceftazidim.	NVMM SWAB KNMP	Het Zorginstituut heeft de conceptbeoordeling aangepast. Uit de verschillende adviezen van de SWAB valt inderdaad op te maken dat ceftazidim – in tegenstelling tot cefuroxim, ceftriaxon en cefotaxim – wordt gereserveerd voor de behandeling van *Pseudomona*-infecties, omdat het daar een toegevoegde waarde heeft. Het Zorginstituut concludeert nu dat ceftazidim onderling *niet* vervangbaar is met enig ander geneesmiddel in het GVS en in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B.

Bijlage 3: Spookclusters die nog niet zijn beoordeeld door het Zorginstituut (status december 2022)

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
1 maart 2023

Onze referentie
2022048924

Clustercode	Artikelnaam
0A06AGARC V	KLYX KLYSMA
0A10BFAO V	GLUCOBAY 50 TABLET 50MG
0A12BAAO V	SLOW K TABLET MGA 600MG
0A16AXBO V	ORFADIN CAPSULE 2MG
0A16AXBO V	- ORFADIN CAPSULE 5MG
0A16AXBO V	- ORFADIN CAPSULE 10MG
0A16AXBO V	- ORFADIN CAPSULE 10MG
0A16AXBO V	- ORFADIN CAPSULE 10MG
0A16AXBO V	- ORFADIN CAPSULE 10MG
0A16AXBO V	- ORFADIN CAPSULE 10MG
0A16AXBO V	- ORFADIN CAPSULE 10MG
0A16AXBO V	- ORFADIN CAPSULE 20MG
0A16AXBO V	- ORFADIN SUSPENSIE 4MG/ML
0C01AAAO V	LANOXIN TABLET 0,25MG
0C01BABO V	KINIDINESULFAAT PCH DRAGEE 200MG
0C01BABO V	- KINIDINESULFAAT TEVA DRAGEE 200MG
0C01BACO V	RITMOFORINE RETARD TABLET MGA 250MG
0C01BCAO V	RYTMONORM TABLET OMHULD 150MG
0C01BCAO V	- RYTMONORM TABLET OMHULD 150MG
0C01BCAO V	- RYTMONORM TABLET OMHULD 300MG
0C02DBAO V	HYDRALAZINE HCL CF DRAGEE 50MG
0C02DBAO V	- HYDRALAZINE HCL CF TABLET 10MG
0C10ADAO V	NEDIOS CAPSULE 250MG
1C04ADAO V	TRENTAL TABLET MGA 400MG
0D01ACADL V	MYK 1 LOTION 10MG/ML
0D07AAADC V	HYDROCORTISON FAGRON FNA CREME 10MG/G
0D07AAADC V	- HYDROCORTISON FAGRON FNA CREME 10MG/G
0D07AAADC V	- HYDROCORTISON FAGRON FNA CREME 10MG/G
0D07AAADC V	- HYDROCORTISON FAGRON FNA CREME 10MG/G
0D07ABADL V	LOCOID CRELO HUIDEMULSIE 1MG/G
0D07ABADL V	- LOCOID SCALP LOTION 1MG/ML
0D07ABADL V	- LOCOID SCALP LOTION 1MG/ML
0D10AFADL V	INDERM APPLICATIEVLOEISTOF 1%
2D07ABADZ V	EMOVATE ZALF 0,5MG/G
0G01AFAV V	FLAGYL OVULE 500MG

0G03AAAO	V	MICROGYNON 50 TABLET OMHULD
0G03DAAO	V	PROVERA TABLET 5MG
0G03DAAO	V	- PROVERA TABLET 10MG
0H02AAAO	V	FLORINEF TABLET 0,1MG
0H03BAAO	V	PROPYLTHIOURACIL APOTEX TABLET 50MG
0J01DAAO	V	KEFORAL TABLET 500MG
0L03AABP	V	INTRONA INJVLST 6.000.000IE/ML FLACON 3ML
0L03AABP	V	- [INTRONA INJVLST 15.000.000IE/ML PEN 1,2ML +TOEBEH]
0P01BAAO	V	A-CQ 100 CHLOROQUINE TABLET 100MG
0N02CCBO	V	IMIGRAN NEUSSPRAY 10MG
0N02CCBO	V	- IMIGRAN NEUSSPRAY 20MG
0N03ABAO	V	DIPHANTOINE-Z 50 TABLET 46MG
0N03ABAO	V	- DIPHANTOINE-Z 50 TABLET 46MG
0N03ABAO	V	- DIPHANTOINE-Z 50 TABLET 46MG
0N03ABAO	V	- DIPHANTOINE-Z 50 TABLET 46MG
0N03ABAO	V	- DIPHANTOINE-Z 75 TABLET 69MG
0N03ABAO	V	- DIPHANTOINE-Z 75 TABLET 69MG
0N03ABAO	V	- DIPHANTOINE-Z 75 TABLET 69MG
0N03ABAO	V	- DIPHANTOINE-Z 75 TABLET 69MG
0N03ABAO	V	- DIPHANTOINE-Z 100 TABLET 92MG
0N03ABAO	V	- DIPHANTOINE-Z 100 TABLET 92MG
0N03ABAO	V	- DIPHANTOINE-Z 100 TABLET 92MG
0N03ADAO	V	ETHYMAL CAPSULE 250MG
0N03ADAO	V	- ETHYMAL CAPSULE 250MG
0N05BBAO	V	HYDROXYZINI HCL TABLET OMHULD 10MG
0N05BBAO	V	- HYDROXYZINI HCL TABLET OMHULD 25MG
0R03BBBID	V	IPRATROPIUM CYCLOCAPS INHALPOEDER 0,04MG
0R03BCBID	V	LOMUDAL FORTE AEROSOL 5MG/DO SPBS 112DO
0R03DABO	V	THEOLAIR RETARD TABLET MGA 175MG
0R03DABO	V	- THEOLAIR RETARD TABLET MGA 250MG
0R03DABO	V	- THEOLAIR RETARD TABLET MGA 350MG
0S01AABZ	V	TOBREX OOGZALF TUBE 3,5G
0S01FAAG	V	CYCLOGYL OOGDRUPPELS 1% FLACON 15ML
0S01FACG	V	MINIMS TROPICAMIDE OOGDRUPPELS 10MG/ML TUBE 0,5ML
0S01FBAG	V	MINIMS FENYLEFRINE HCL OOGDR 25MG/ML TUBE 0,5ML
0S01XAAZ	V	DURATEARS Z OOGZALF TUBE 3,5G