

Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

Zorginstituut Nederland
Pakket

Eekholt 4
1112 XH Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 89 59

Contactpersoon

mw.mr. A.M.C. van Saase
T +31 (0)20 797 87 11

0530.2014071626

Datum 30 juni 2014
Betreft Herbeoordeling en duiding voriconazol Vfend®

Onze referentie
2014071626

Geachte mevrouw Schippers,

Zorginstituut Nederland heeft de vervolgbeoordeling van voriconazol (Vfend®) afgerond. Voriconazol is in 2008 op de toenmalige Beleidsregel Dure Geneesmiddelen (BDG) geplaatst voor de indicatie 'primaire behandeling van waarschijnlijke of bewezen invasieve aspergillose'. Aspergillose wordt veroorzaakt door een schimmelinfectie. Bij invasieve aspergillose, dringt de schimmel in het bloed of in lichaamsweefsel.

In de beleidsregel stond vermeld dat 4 jaar na voorlopige opname (tijdstip t=4) een vervolgbeoordeling moet plaatsvinden, die uitsluitel moet geven over de continuering van de opname. Voor deze vervolgbeoordeling zijn nieuwe gegevens gebruikt die zijn verzameld in het onderzoek naar gepast gebruik (het uitkomstenonderzoek) in de vier jaar na opname op de beleidsregel. Daarnaast heeft de fabrikant een kosteneffectiviteitsanalyse uitgevoerd. Deze gegevens zijn vergeleken met de resultaten van de beoordeling uit 2008.

Nu de beleidsregels niet meer van kracht zijn rondt Zorginstituut Nederland de vervolgbeoordeling af in het kader van het pakketbeheer. Het Zorginstituut maakt hiervoor een integrale afweging van de 4 pakketcriteria: effectiviteit, kosteneffectiviteit, noodzakelijkheid en uitvoerbaarheid¹.

De integrale afweging start bij een toets op de effectiviteit. Bij de beoordeling van het pakketcriterium effectiviteit gaat Zorginstituut Nederland op vergelijkbare wijze te werk als bij de beoordeling van de interventie voor het criterium 'stand van de wetenschap en praktijk', de minimale eis die de Zvw stelt aan een interventie voor wat betreft effectiviteit. Alleen zorg die als effectief wordt beschouwd (voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk) kan onderdeel uitmaken van het basispakket. Dat is de wettelijke eis die de Zvw stelt aan een interventie. Als het Zorginstituut, op advies van de Wetenschappelijke adviesraad (WAR) tot het standpunt komt dat de interventie niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk, dan toetst het Zorginstituut niet meer aan de overige pakketcriteria.

Als een interventie wel voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk, vindt het Zorginstituut het zinvol om vervolgens nader te bezien of een interventie ook

¹ Zie hiervoor het rapport Pakketbeheer in de praktijk, deel 3 van 14 oktober 2013

in de basisverzekering thuishoort op grond van de overige 3 pakketcriteria. Het doel van deze toets is om te bezien of de zorg van het verzekerde basispakket moet worden uitgesloten, niet moet worden uitgesloten of dat er extra (meer dan de normale maatregelen, die gezien de rollen van diverse partijen in het zorgverzekeringsstelsel al genomen worden) beperkende maatregelen moeten worden getroffen om gepast gebruik van zorg te borgen. Als een risico op niet gepast gebruik kan worden beperkt door het organiseren van extra beperkende maatregelen door zorgverleners, patiënten, zorgverzekeraars en de registratiehouder, dan geeft Zorginstituut Nederland hier de voorkeur aan boven een uitstroomadvies.

Zorginstituut Nederland
Pakket

Datum
30 juni 2014

Onze referentie
2014071626

Het Zorginstituut ziet op basis van de integrale afweging van de pakketcriteria geen redenen te adviseren voriconazol bij de primaire behandeling van waarschijnlijke of bewezen invasieve aspergillose van het verzekerde pakket uit te sluiten. Er zijn in de praktijk voldoende waarborgen om gepast gebruik van zorg te ondersteunen, er zijn daarom extra geen corrigerende maatregelen nodig op voorhand. Voriconazol blijft daarom een te verzekeren prestatie in het kader van de Zorgverzekeringswet (Zvw).

Ter toelichting hierbij het volgende.

Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk/effectiviteit

Voriconazol is een geneesmiddel dat deel uitmaakt van een medisch-specialistische behandeling. De vraag is of voriconazol een te verzekeren prestatie is zoals omschreven in artikel 2.1 en 2.4 Besluit zorgverzekering (Bzv). Specifiek betreft het de vraag of voriconazol zorg is, zoals medisch-specialisten plegen te bieden en of deze zorg voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Voriconazol is geregistreerd voor de primaire behandeling van waarschijnlijke of bewezen invasieve aspergillose. In de beoordeling is de therapeutische waarde van voriconazol vergeleken met die van lipide formuleringen van amfotericine B, waaronder liposomaal amfotericine B (L-Amb) en amfotericine B in lipide complex (ABLC).

Zorginstituut Nederland heeft zich bij zijn oordeel laten adviseren door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) en zijn voorganger. De WAR is tot het oordeel gekomen dat voriconazol bij de beoordeelde indicatie een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van de verschillende lipide formuleringen van amfotericine B vanwege een grotere overlevingskans bij vergelijkbare ernst en frequentie van ongunstige effecten. Tijdens de consultatie van het conceptrapport gaven de beroepsgroep (Nederlandse Internisten Vereniging en Stichting Werkgroep Antibioticabeleid) en de werkgroep farmacie van de VAGZ aan het eens te zijn met deze conclusie. De SWAB beveelt in de richtlijn 'invasieve schimmelinfecties' voriconazol aan als primaire behandeling van acute invasieve aspergillose.

Zorginstituut Nederland komt op basis hiervan tot de conclusie dat voriconazol voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk en tevens aan het criterium effectiviteit. In het bijgevoegde farmacotherapeutisch (FT) rapport zijn de overwegingen opgenomen die tot de conclusie van het Zorginstituut hebben geleid.

Kosteneffectiviteit

Het Zorginstituut heeft ook de verhouding beoordeeld tussen de effecten en de kosten van gebruik van het middel in de dagelijkse praktijk. Dit uitkomstenonderzoek is in de afgelopen vier jaar gedaan en was, bij de initiële beoordeling vier jaar geleden, een voorwaarde voor de voorwaardelijke vergoeding.

Zorginstituut Nederland
Pakket

Datum
30 juni 2014

Onze referentie
2014071626

Het onderzoek is beoordeeld door de WAR. De WAR is tot het oordeel gekomen dat de onderbouwing van het uitkomstenonderzoek toereikend is om met voldoende mate van zekerheid een uitspraak te kunnen doen dat er sprake is van gepast gebruik van voriconazol in de praktijk.

In het uitkomstenonderzoek, gebaseerd op het ReGist-onderzoek van de Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB) is nadrukkelijk aandacht besteed aan het gebruik van voriconazol in de praktijk. Daarnaast heeft de fabrikant een modelmatige kosteneffectiviteitsanalyse uitgevoerd op basis van literatuurgegevens.

De WAR vindt de kosteneffectiviteitsanalyse van voldoende methodologische kwaliteit om te concluderen dat de kosteneffectiviteit van voriconazol vergeleken met L-Amb bij de behandeling van invasieve aspergillose gunstig is. Uit de analyses blijkt dat de kans 97% is dat voriconazol een zogenoemde dominante strategie is, dat wil zeggen een effectievere behandeling is en gepaard gaat met minder kosten, vergeleken met L-Amb.

In het bijgevoegde farmaco-economisch (FE) en FT rapport zijn de overwegingen opgenomen over het uitkomstenonderzoek en de kosteneffectiviteit.

Zorginstituut Nederland vindt dat de onderbouwing van de kosteneffectiviteit van voriconazol voldoende is.

Noodzakelijkheid

Voriconazol maakt sinds een aantal jaren deel uit van de standaardbehandeling van de primaire behandeling van waarschijnlijke of bewezen invasieve aspergillose. De ziektelast van de aandoening is hoog en de gemiddelde kosten voor de individuele patiënt bedragen per jaar ook € 5.200 tot 5.900. Ten aanzien van de consumptie van de zorg, zijn aanwijzingen die voortkomen uit het uitkomstenonderzoek dat voriconazol in een breder indicatiegebied wordt ingezet dan op basis van de t=0-beoordeling kon worden verwacht. Gezien de noodzaak tot behandeling wijst dit echter niet op ongepast gebruik. Ook de SWAB is van mening dat er geen sprake is van ongepast gebruik van voriconazol.

Op basis van deze overwegingen is de conclusie van Zorginstituut Nederland dat het gaat om medisch gepaste en noodzakelijk te verzekeren zorg. Er zijn geen signalen naar voren gekomen die op dit moment aanleiding geven om tot een andere conclusie te komen.

Uitvoerbaarheid

Aangezien voriconazol reeds geruime tijd deel uit maakt van de standaardbehandeling van waarschijnlijk of bewezen invasieve aspergillose, is er sprake van een ingebedde organisatie van deze zorg in de praktijk. Onder de beroepsgroep en patiënten is er draagvlak voor de behandeling met voriconazol. Met de add-on bekostiging is de bekostiging gewaarborgd en hiermee ook de

administratie van deze zorg.

Tot slot meent het Zorginstituut dat de behandelkosten niet leiden tot uitvoeringsproblemen. Het feitelijk kostenbeslag in het kader van het verzekerde pakket is indertijd door de aanvrager inzichtelijk gemaakt door gebruik te maken van geschatte patiëntenaantallen en kosten per patiënt. De schatting van de feitelijke kosten op basis van data uit het huidige uitkomstenonderzoek voorspelt een kostenbeslag van ruim € 4,4 miljoen. Dit kostenbeslag zal naar verwachting niet onevenredig stijgen.

Op basis van deze overwegingen is de conclusie van Zorginstituut Nederland dat het gaat om zorg met lage uitvoeringsrisico's. Er zijn geen signalen naar voren gekomen die op dit moment aanleiding geven om tot een andere conclusie te komen.

Weging pakketcriteria en risico's voor gepaste zorg

Voriconazol is bij de indicatie 'primaire behandeling van waarschijnlijke of bewezen invasieve aspergillose en ten opzichte van de verschillende lipide formuleringen van amfotericine B effectief vanwege een grotere overlevingskans bij vergelijkbare ernst en frequentie van ongunstige effecten als effectieve zorg te beschouwen. De totale kosten voor de inzet van voriconazol bedragen ongeveer € 4,4 miljoen per jaar.

De onderbouwing van het uitkomstenonderzoek is toereikend om met voldoende mate van zekerheid een uitspraak te kunnen doen dat er sprake is van gepast gebruik van voriconazol in de praktijk. Ook de kosteneffectiviteitsanalyse is van voldoende methodologische kwaliteit om te concluderen dat de kosteneffectiviteit van voriconazol vergeleken met L-Amb bij de behandeling van invasieve aspergillose gunstig is.

Zorginstituut Nederland is daarom van mening dat er geen redenen zijn om op grond van de weging van de pakketcriteria voriconazol bij de genoemde indicatie uit te sluiten.

Hoogachtend,

Arnold Moerkamp
Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland
Pakket

Datum
30 juni 2014

Onze referentie
2014071626

Herbeoordeling na 4 jaar voorlopige opname op de NZa-beleidsregel 'dure geneesmiddelen'

Farmacotherapeutisch rapport voriconazol (Vfend®) bij de indicatie primaire behandeling van bewezen of waarschijnlijke invasieve aspergillose

Voor opname op de Beleidsregel dure geneesmiddelen in 2008 (tijdstip t=0) is voriconazol destijds beoordeeld voor de indicatie 'primaire behandeling van bewezen of waarschijnlijke invasieve aspergillose'. In de tot eind 2011 geldende beleidsregels stond vermeld dat 4 jaar na voorlopige opname (tijdstip t=4) een herbeoordeling moet plaatsvinden, die uitsluitend moet geven over de continuering van de opname. Voor deze herbeoordeling zijn aanvullende gegevens over de farmacotherapeutische waarde van voriconazol ten opzichte van de vergelijkende behandeling(en) vereist. Dit kunnen gegevens zijn van nieuwe, gerandomiseerde, klinische onderzoeken (RCT's), follow-up van eerdere RCT's en observationele onderzoeken (o.a. 'uitkomstenonderzoek'), die hebben plaats gevonden tussen t=0 en t=4. Deze gegevens worden vergeleken met de resultaten van de eerste beoordeling op t=0.

Nu de beleidsregels niet meer van kracht zijn ronds CVZ de herbeoordeling af in de vorm van een duiding. Hierbij is de Wetenschappelijke Adviesraad van het CVZ tot de onderstaande conclusies gekomen:

Geneesmiddel

Geregistreerde indicatie. "Behandeling van invasieve aspergillose (...). Vfend dient in eerste instantie te worden toegediend aan patiënten met progressieve, mogelijk levensbedreigende infecties."

Dosering. Oplaadschema (eerste 24 uur): i.v. 6 mg/kg om de 12 uur. Oraal: < 40 kg lichaamsgewicht 200 mg om de 12 uur; ≥ 40 kg lichaamsgewicht: 400 mg om de 12 uur. Onderhoudsschema (na 24 uur): i.v. 4 mg/kg tweemaal daags. Oraal: < 40 kg lichaamsgewicht 2dd 100 mg; ≥ 40 kg lichaamsgewicht 2dd 200 mg.

Werkingsmechanisme. Voriconazol is een breed spectrum antimycoticum uit de groep van de triazolen. Het remt cytochroom P-450-afhankelijke 13-a-sterol demethylase. Deze remming verstoort de ergosterolsynthese in de celmembranen van de schimmels.

Bijzonderheden. Voriconazol is tevens geregistreerd voor behandeling van candidemie bij niet-neutropenische patiënten, fluconazol-resistente ernstige invasieve *Candida*-infecties (waaronder ook *C. krusei*) en ernstige schimmelinfecties veroorzaakt door *Scedosporium* spp. en *Fusarium* spp.

Samenvatting therapeutische waarde

Gunstige effecten. Op basis van de beoordeling op t=0, waarin een directe vergelijking van voriconazol met conventioneel geformuleerd amfotericine B en indirecte vergelijkingen van voriconazol met lipide geassocieerde formuleringen van amfotericine B zijn opgenomen, is voriconazol effectiever bevonden dan (lipide geassocieerde formuleringen van) amfotericine B. Er zijn na deze beoordelingen geen nieuwe relevante gerandomiseerde fase III studies uitgevoerd. De na t=0 uitgevoerde observationele onderzoeken en het Nederlandse uitkomstenonderzoek geven geen aanleiding om deze oorspronkelijke conclusie in twijfel te trekken.

Wel zijn er op basis van het uitkomstenonderzoek aanwijzingen dat voriconazol breder wordt ingezet dan bij waarschijnlijke of bewezen aspergillose. Bij de noodzaak van behandeling van patiënten in kritische toestand is er geen reden om aan te nemen dat er sprake is van ongepast gebruik.

Ongunstige effecten. Liposomaal amfotericine B kent een gunstiger bijwerkingenprofiel dan conventioneel geformuleerd amfotericine B, vooral omdat de kans op nefrotoxiciteit kleiner is. Bij gebruik van voriconazol kunnen ernstige levertoxiciteiten en visusstoornissen optreden. Met inachtneming van het uitkomstenonderzoek kan op basis van een indirecte vergelijking geconcludeerd worden dat in termen van ernst en frequentie van ongunstige effecten voriconazol en liposomaal amfotericine B gelijkwaardig zijn.

Ervaring. De ervaring met voriconazol, liposomaal amfotericine B en conventioneel geformuleerd amfotericine B is ruim.

Toepasbaarheid. Voriconazol kent contra-indicaties die voortkomen uit interacties die kunnen optreden in verband met metabolisme door CYP2C19, CYP2C9 en CYP3A4. De toepasbaarheid van amfotericine B wordt niet beperkt door deze interacties. De toepasbaarheid van voriconazol is daarom beperkter dan die van (liposomaal) amfotericine B.

Gebruiksgemak. Bij een klinische indicatie voor orale toediening van voriconazol is het gebruiksgemak van voriconazol groter dan van (liposomaal) amfotericine B. Bij uitsluitend intraveneuze toediening is het gebruiksgemak van voriconazol echter kleiner dan dat van liposomaal amfotericine B.

Eindconclusie therapeutische waarde. De na de t=0-beoordeling uitgevoerde observationele studies en het uitkomstenonderzoek laten, met inachtneming van de methodologische beperkingen van dit type studies, geen afwijkend beeld zien van de effectiviteit van voriconazol ten opzichte van amfotericine B. Een directe vergelijking tussen voriconazol en liposomaal amfotericine B ontbreekt echter. Daarbij is de toepasbaarheid van voriconazol kleiner dan die van (liposomaal) amfotericine B. Op basis van de vergelijking die op t=0 is uitgevoerd heeft voriconazol een betere effectiviteit dan (liposomaal) amfotericine B door een grotere overlevingskans. Beide middelen zijn in termen van ernst en frequentie van ongunstige effecten vergelijkbaar. Uit het uitkomstenonderzoek komen aanwijzingen voort dat voriconazol in een breder indicatiegebied wordt ingezet dan op basis van de t=0-beoordeling kon worden verwacht. Gezien de noodzaak tot behandeling wijst dit echter niet op ongepast gebruik.

Bij de primaire behandeling van bewezen of waarschijnlijke progressieve, mogelijk levensbedreigende invasieve aspergillose heeft voriconazol een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de verschillende formuleringen van amfotericine B.

1. Aandoening

Ontstaanswijze. Invasieve *Aspergillus* schimmelinfecties zijn levensbedreigende infecties die vooral voorkomen bij immuungecompromiteerde patiënten. Een hoog risico lopen vooral patiënten die een allogene beenmerg- of stamceltransplantatie hebben ondergaan, patiënten met chronische granulomateuze ziekte en patiënten met leukemie die hiervoor met myeloablatieve therapie worden behandeld. Een gemiddeld risico hebben patiënten die een lever-, long- en/of hart-, of autologe beenmergtransplantatie hebben ondergaan, patiënten met langdurige neutropenie en patiënten met aangeboren afwijkingen van het immuunsysteem. Een laag risico lopen patiënten met AIDS, solide tumoren, auto-immuunziekten, brandwondpatiënten, diabetici, dialysepatiënten, neonaten, corticosteroïdgebruikers, patiënten die in het algemeen chirurgie hebben ondergaan, patiënten die een niertransplantatie of autologe perifere-bloed-stamcel transplantatie hebben ondergaan en intraveneuze drugsgebruikers.

Invasieve aspergillose manifesteert zich voornamelijk pulmonaal, maar treedt ook op in de sinussen, het centraal zenuwstelsel en als hematogeen gedissemineerde infectie.¹

Bij de diagnostiek van invasieve aspergillose wordt onderscheid gemaakt in bewezen, waarschijnlijke of mogelijke/vermoedelijke invasieve aspergillose. Van bewezen en waarschijnlijk aspergillose bestaan verschillende definities. In 2002 zijn door de EORTC gestandaardiseerde definities opgesteld voor onderzoeksdoeleinden². Deze definities zijn niet bedoeld voor gebruik in de kliniek. Gereviseerde definities zijn gepubliceerd in 2008. Volgens de EORTC-concensus criteria uit 2008 is er sprake van bewezen invasieve aspergillose indien (samengevat)³:

1. Er een voor *Aspergillus* positieve celkweek is verkregen uit een normaliter steriele, maar geïnfecteerde plaats in het lichaam zoals cerebrospinaal vloeistof of oogvocht;
2. Histopathologisch een invasieve schimmelinfectie wordt vastgesteld in combinatie met een voor *Aspergillus* positieve celkweek van hetzelfde bipt.

Omdat patiënten vaak te ziek zijn of een te grote mate van cytopenie hebben om de meer ingrijpende diagnostische procedures te ondergaan, wordt de diagnose bewezen invasieve aspergillose soms pas laat gesteld wanneer de infectie zich dermate heeft verspreid dat de kans bestaat dat de behandeling niet langer succesvol zal zijn.

Om toch tijdig de diagnose invasieve aspergillose te kunnen stellen wordt gebruik gemaakt van een scala aan symptomen in combinatie met bepaalde radiologische en microbiologische tests die samengenomen tot de diagnose waarschijnlijke of mogelijke aspergillose kunnen leiden. Problematisch bij de indicatiestelling van invasieve aspergillose is dat het voorkomt bij patiënten die veelal al ernstig ziek zijn ten gevolge van een breed scala aan onderliggende aandoeningen. Voor neutropenische kankerpatiënten en patiënten die een hematopoëtische stamceltransplantatie hebben ondergaan, wordt door de EORTC een waarschijnlijke invasieve aspergillose gedefinieerd op basis van een combinatie van verschillende typen bepalingen. Hierbij wordt onderscheid gemaakt in:

1. Gastheerfactoren, zoals langdurige neutropenie, langdurig corticosteroïdgebruik, stamceltransplantatie, behandeling met T-cel immunosuppressiva en koorts die niet meer reageert op gebruik van antibiotica.
2. Microbiologische criteria, zoals de resultaten van een directe test op basis van cytologie, microscopie of cultuur, of een indirecte test op basis van detectie van antigenen tegen *Aspergillus* in plasma, serum, bronchoalveolaire lavagevloeistof of cerebrospinale vloeistof (CSF).
3. Klinische verschijnselen, die, indien aanwezig, consistent zijn met de microbiologische bevindingen. Verschijnselen kunnen lage luchtweginfectie, tracheabronchitis, sinonasale infectie of infectie van het centraal zenuwstelsel omvatten. Ook kunnen specifieke afwijkingen zichtbaar zijn op een hoge resolutie CT-scan.

Van een waarschijnlijke invasieve aspergillose is volgens deze criteria sprake wanneer de aanwezigheid van een gastheerfactor, een klinisch verschijnsel alsmede een microbiologisch verschijnsel gelijktijdig zijn aangetoond. Wanneer een microbiologisch verschijnsel afwezig is, is sprake van een mogelijke/vermoedelijke invasieve aspergillose.

Deze stadiëringsmethodiek is in het bijzonder ontwikkeld voor het uniformiseren van klinische studies. In de dagelijkse praktijk wordt het onderscheid tussen (sterk) vermoedelijke en waarschijnlijke invasieve aspergillose dan ook zelden gemaakt. In de praktijk wordt in de verschillende ziekenhuizen op verschillende wijzen met de diagnostiek en de behandeling van bewezen, waarschijnlijke en vermoedelijke invasieve aspergillose omgegaan, mede bepaald door de prevalerende patiëntenpopulatie. Naast de behandeling van mogelijke, waarschijnlijke of bewezen invasieve aspergillose wordt voor een aantal patiëntencategorieën in sommige ziekenhuizen ook antimycotische profylaxe toegepast. Het valt buiten het bestek van dit rapport om in te gaan op alle onderliggende ziektespecifieke factoren, ontwikkelingen in de diagnostiek (bijvoorbeeld galactomannaan-bepaling), resistentieproblematiek en de verschillende in de praktijk gehanteerde behandelcriteria. Deze diversiteit wordt waarschijnlijk ook veroorzaakt door het relatief kleine aantal patiënten met invasieve aspergillose⁴.

Deze beoordeling gaat, evenals de beoordeling op t=0, expliciet niet in op het mogelijke gebruik van voriconazol als profylacticum of pre-emptieve therapie en ook niet op het gebruik van voriconazol als secundaire therapie bij therapieresistente infecties.

Symptomen. Het ziektebeeld bestaat uit koorts die niet reageert op antibiotische therapie, hoesten, dyspneu en soms pijn bij diep zuchten.^{5,6}

Prevalentie/incidentie. De CFH schatte de incidentie in de beoordeling van 2008, die gebruikt is voor de berekening van de kostenprognose, op 60-480 patiënten per jaar, afhankelijk van de gebruikte bron. De CFH gaf echter aan dat de incidentie een stijgende trend vertoont over tijd. Er zijn geen recentere, betrouwbaardere gegevens beschikbaar waardoor het momenteel niet mogelijk is een met minder grote mate van onzekerheid omgeven schatting van de prevalentie of incidentie te doen.⁴

Ernst. Onbehandelde, bewezen invasieve aspergillose bij immuungecompromiteerde patiënten kent een mortaliteit van 90%. Bij vermoede invasieve aspergillose is dit 70% en bij mogelijke invasieve aspergillose 30%. De prognose is afhankelijk van de tijdsduur vanaf infectie tot instellen van behandeling.⁷

Behandeling. De “stichting werkgroep antibioticabeleid” (SWAB) heeft in 2008 een richtlijn uitgebracht voor de behandeling van invasieve schimmelinfecties. Volgens de richtlijn zijn zowel de polyenen als de azolen actief tegen *Aspergillus* spp. De polyenen bestaan uit conventioneel amfotericine B deoxycholaat (c-Amb) en lipide geassocieerde amfotericine B preparaten (LFAB); deze laatste categorie bestaat uit de middelen liposomaal amfotericine B (L-Amb), amfotericine B lipide complex (ABLC) en amfotericine B colloïdale dispersie (ABCD). Onder de azolen vallen onder andere de preparaten itraconazol, posaconazol en ook voriconazol. In de richtlijn wordt geconcludeerd dat niet is aangetoond dat LFAB middelen tenminste even effectief zijn als c-Amb als primaire behandeling van invasieve aspergillose, maar dat LFAB-middelen minder toxiciteit veroorzaken dan c-Amb. Over voriconazol wordt geconcludeerd dat dit superieur is ten opzichte van c-Amb en voriconazol wordt aanbevolen als primaire behandeling van acute invasieve aspergillose.¹

2. Beoordelingsmethode

2a. Keuze van de behandeling waarmee wordt vergeleken

Op t=0 is amfotericine B gebruikt als vergelijkende behandeling. Er is in de beoordeling zowel (direct) vergeleken met conventioneel geformuleerd amfotericine B (c-Amb) en (indirect) met lipide geassocieerde amfotericine B (LFAB) preparaten. De SWAB-richtlijn (2008) doet geen uitspraken over de plaats van de LFAB preparaten ten opzichte van c-Amb. Wel wordt geconcludeerd dat de LFAB preparaten minder toxiciteit veroorzaken dan c-Amb. De richtlijn maakt geen onderscheid tussen de verschillende LFAB preparaten in de plaatsbepaling. Hieruit volgt dat zowel c-Amb en ook LFAB preparaten in aanmerking komen als vergelijkende behandeling.

2b. Relevante uitkomstmaten. De werkzaamheid van een behandeling van invasieve aspergillose wordt veelal uitgedrukt in de mate van respons op de behandeling. Hierbij worden in de verschillende studies in meer of mindere mate afwijkende definities gehanteerd. Hierbij is met

name het onderscheid tussen het al dan niet includeren van de ziekte-toestand 'stabiele ziekte' in de totale respons van belang. Waar stabiele ziekte normaliter wordt gedefinieerd als het falen van de behandeling, is bij ernstig neutropene patiënten een stabilisering van de ziekte als succes te definiëren. De effectiviteit van de behandeling van waarschijnlijke of bewezen invasieve aspergillose wordt bepaald door de mortaliteit ten gevolge van de infectie.

2c. Verantwoording literatuuronderzoek

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van *Medline*, *Embase* en *Cochrane* op 27 november 2012. De volgende zoektermen werden gebruikt: voriconazole AND aspergill*
Er werden geen relevante trials gevonden die niet in het dossier aanwezig waren.

Tabellen 1-4 geven weer welke van de studies, patiëntenregistraties en andere bronnen zijn gebruikt. De studies die meegenomen zijn bij de eerste beoordeling op t=0 zijn genoemd in tabel 1. In tabel 2a staan de observationele studies beschreven en in tabel 2b de uitkomstenstudie.

Vanwege de methodologische beperkingen van observationele studies wegen deze resultaten minder zwaar dan de resultaten van gerandomiseerde klinische onderzoeken bij de bepaling van de therapeutische waarde. In dit herbeoordelingsrapport zullen de gegevens worden afgezet tegen de bepaling van de therapeutische waarde op t=0.

Om een vergelijking te kunnen maken is een samenvatting van de eerste beoordeling gegeven in paragraaf 3 'Therapeutische waarde' en tabel 5.

Tabel 1. Klinische studies die betrokken waren in de beoordeling op t=0

1 ^e auteur en jaar van publicatie	Onderzoeks-opzet (level of evidence)	patiënten		interventie en controle	Duur	primaire en secundaire uitkomstmaten	Kans op bias
		n	kenmerken				
Herbrecht 2002 ⁸	Gerandomiseerde open label equivalentiestudie 'Aangepaste' ITT (B)	391	Waarschijnlijke of bewezen invasieve aspergillose bij immuungecompromitteerde patiënten (zowel pulmonale infectie als extrapulmonale infectie)	Voriconazol (12 mg/kg i.v. op dag 1, 4 mg/kg/dag voor tenminste zeven dagen gevolgd door 400 mg/dag oraal) Amfotericine B (1-1,5 mg/kg/dag)	Voriconazol: gem. 77 dagen (10 dagen i.v.) Amfotericine B: gem. 10 dagen	OR, CR, PR, SD, GR, mortaliteit	Ja
Denning, 2002 ⁹	Open, niet vergelijkend (C)	141	Waarschijnlijke of bewezen invasieve aspergillose	Voriconazol		OR, CR, PR, SD, GR	Ja
Sambatakou, 2006 ¹⁰	Open, niet vergelijkend (C)	39	Waarschijnlijke of bewezen invasieve aspergillose	Voriconazol		OR, CR, PR, SD, GR	Ja
Bowden, 2002 ¹¹	Gerandomiseerd, dubbelblind (n.b.)	174	Nieuw gediagnosticeerde bewezen of waarschijnlijke invasieve aspergillose	Amfotericine B Vs. Amfotericine B als colloïdale dispersie	12 weken follow-up	OR, CR, PR, SD, mortaliteit	n.b.
Ellis, 1998 ¹²	Gerandomiseerd (n.b.)	120	Waarschijnlijke of bewezen invasieve aspergillose	Liposomaal amfotericine B 1,0 mg/kg/dag Vs Liposomaal amfotericine B 4,0 mg/kg/dag	18-19 dagen behandelduur	Werkzaamheid: klinische en radiologische response	n.b.
Cornely, 2007 ¹³	Gerandomiseerd dubbelblind (n.b.)	195	Bewezen of waarschijnlijke invasieve aspergillose	Liposomaal amfotericine B 3,0 mg/kg/dag Vs	14-15 dagen behandelduur	Positieve response (CR+PR), falen (SD)	n.b.

				Liposomaal amfotericine B 10,0 mg/kg/dag			
Leenders, 1998 ¹⁴	Prospectief gerandomiseerd (n.b.)	106	Bewezen en vermoede invasieve schimmelinfecties	Amfotericine B vs liposomaal amfotericine B	13-14 dagen behandelduur	OR, CR, PR, GR	n.b.

Afkortingen: OR: Overall respons; CR: complete respons; PR: partiële respons; SD: stabiele ziekte; GR: geen respons/falen; n.b.: niet bekend

Tabel 2a. Observationale studies betrokken in de herbeoordeling op t=4

1 ^e auteur en jaar van publicatie	Onderzoeksopzet (level of evidence)	patiënten		interventie en controle	Follow up duur	primaire en secundaire uitkomstmaten	Kans op bias*
		n	kenmerken				
Pagano, 2010 ¹⁵	Prospectieve multicenter cohortstudie (C)	140	Waarschijnlijke of bewezen invasieve aspergillose (AI) in acute myeloïde leukemie (AML) Exclusie: stamceltransplantaties, eerdere AI, eindfase AML	Voriconazol	120 dagen	Mortaliteit, eerstelijns respons na 7 dagen	- alleen AML patiënten
Heinz, 2011 ¹⁶	Prospectieve multicenter cohortstudie (C)	264	Invasieve schimmelinfectie	Voriconazol	n.r.	Succes behandeling (genezing of verbetering) of falen	- alleen onderscheid indicatie naar pulmonaire aspergillose
Lortholary, 2011 ¹⁷	Prospectieve multicenter cohortstudie (C)	424	Waarschijnlijke en bewezen invasieve aspergillose	Voriconazol, caspofungine, liposomaal amfotericine B, combinaties	90 dagen	Mortaliteit	

* Voor alle genoemde studies geldt een kans op bias vanwege de observationele studieopzet: geen randomisatie, mogelijke selectiebias, open label

Afkortingen: n.r.: niet gerapporteerd; CR: complete respons; PR: partiële respons; SD: stabiele ziekte

Tabel 2b. Uitkomstenonderzoek betrokken in de herbeoordeling op t=4

1 ^e auteur en jaar van publicatie	onderzoeksopzet (level of evidence)	patiënten		interventie en controle	duur	primaire en secundaire uitkomstmaten	Kans op bias*
		n	kenmerken				
Pharmo, 2012	Prospectief observationeel twee cohorten	88	≥18 jaar; gebruik antifungale middelen voor pre-emptieve of specifieke behandeling van een (mogelijk) invasieve schimmelinfectie of profylaxe met posaconazol, voriconazol, L-AMB of echinocandines	Voriconazol, liposomaal amfotericine B (ev. i.c.m. andere antifungale middelen)	Gem. 27-29 dagen	CR, PR, SD, progressie, relapse, mortaliteit, mortaliteit gerelateerd aan schimmelinfectie	Inclusie niet beperkt tot Aspergillus; ook pre-emptieve behandeling en mogelijke invasieve schimmelinfectie

* Kans op bias vanwege de observationele studieopzet: geen randomisatie, mogelijke selectiebias ("confounding by indication"), open label

Afkortingen: n.r.: niet gerapporteerd; CR: complete respons; PR: partiële respons; SD: stabiele ziekte

Tabel 3. Klinische studies die niet zijn betrokken in de herbeoordeling

<i>1^e auteur en jaar van publicatie</i>	<i>reden van verwerpen</i>
Perkhofer, 2010 ¹⁸	Geen onderscheid verschillende middelen; niet beperkt tot Aspergillose; ook laterelijnsbehandelingen
Neofytos, 2009 ¹⁹	Geen onderscheid verschillende middelen; niet beperkt tot Aspergillose; ook laterelijnsbehandelingen; alleen patiënten met hematopoïetische stamceltransplantaties geïnccludeerd

Tabel 4. Andere bronnen die zijn gebruikt in de herbeoordeling

<i>titel</i>	<i>uitgevende instantie</i>
EPAR ^{20,21}	EMA, Londen
SPC ²²	CBG

3. Therapeutische waarde op t=0: Samenvatting en conclusies

Gunstige effecten. De superioriteit van voriconazol ten opzichte van amfotericine B werd in de studie van Herbrecht et al. aangetoond. Zowel de werkzaamheid, uitgedrukt in het totale responspercentage, als de effectiviteit op basis van mortaliteit was significant beter voor de groep die initieel met voriconazol werd behandeld dan voor de groep met amfotericine B. Indirecte vergelijking tussen de niet-vergelijkende studies met voriconazol en de studies die zijn uitgevoerd met de verschillende vormen van amfotericine B wijst ook op hogere responspercentages met voriconazol dan met amfotericine B. Voriconazol lijkt op basis van indirecte vergelijking dan ook werkzamer dan amfotericine B in de verschillende formuleringen.

Opvallend in de direct vergelijkende studie van Herbrecht et al. is dat de responspercentages van amfotericine B een stuk lager (bijna 20%) liggen dan die in andere studies met amfotericine B. Ook het responspercentage van voriconazol was in deze studie lager (circa 10%) dan in de andere studies met voriconazol bij waarschijnlijke of bewezen invasieve aspergillose. De gemiddelde behandelduur van 10 dagen voor de initieel met amfotericine B behandelde groep was ook beduidend lager dan die in de andere studies met amfotericine B in verschillende formuleringen. Het is onduidelijk waar deze verschillen door werden veroorzaakt. Girmenia et al wijzen in dit verband op het ontbreken van een doseringsschema en stopcriteria van amfotericine B en het feit dat niet duidelijk was of patiënten wel voldoende gehydrateerd werden ter vermindering van de kans op nefrotoxiciteit.²³

Tabel 5. Samenvatting t=0 studies: Gerandomiseerd, dubbelblind, placebo gecontroleerde studies van voriconazol bij immunocompromiteerde patiënten met waarschijnlijke of bewezen invasieve aspergillose⁴

	Herbrecht, 2002 ⁸			Bowden, 2002 ¹¹ #		p-waarde
	Voriconazol (n = 144)	Amfotericine B (n = 133)	Verskil (95% BI)	Amfotericine B (conventioneel) (n = 86)	Amfotericine B (colloïdale dispersie) (n = 88)	
OR**	52,8%	31,6%	21,2% (10,4% - 32,9%)	50,9%	52,0%	0,5*
CR**	20,8%	16,5%		5,7%	10,0%	
PR**	31,9%	15,0%		17,0%	8,0%	
SD**				28,3%	34,0%	
GR (incl. SD)**	47,2%	68,4%				
Mortaliteit na 12 wk	29,2%	41,2%	HR: 0,59 (0,40-0,88) p=0,02	45%	36%	

* Op basis van aangepaste ITT analyse

Naast de studie van Bowden et al. zijn ook andere klinische trials gebruikt bij de t=0 beoordeling voor de indirecte vergelijking met niet-conventionele formuleringen van amfotericine B.⁴ Deze zijn voor het overzicht niet allemaal opgenomen in deze tabel.

** Herbrecht et al definieerden CR als verdwijnen van alle klinische symptomen en > 90% verdwijnen van de radiologisch zichtbare lesies als gevolg van Aspergillose. PR werd gedefinieerd als klinische verbetering en > 50% verdwijnen van de radiologisch zichtbare lesies; SR als geen verbetering van klinische symptomen of < 50% verbetering. Succes (OR) is gedefinieerd als som CR en PR; SD en GR werden geïnterpreteerd als falen.

Afkortingen: OR: Overall response; CR: complete respons; PR: partiële respons; SD: stabiele ziekte; GR: geen respons/falen

Conclusie. Op basis van de direct vergelijkende studie tussen voriconazol en amfotericine B is de superioriteit van voriconazol ten aanzien van zowel de werkzaamheid als effectiviteit aangetoond bij de primaire behandeling van patiënten met bewezen of waarschijnlijke invasieve aspergillose.

Ongunstige effecten. Bij gebruik van voriconazol ondervindt circa 30% van de patiënten een veranderde of versterkte visuele perceptie, wazig zien, veranderingen in het zien van kleuren of fotofobie. Deze visusstoornissen zijn van voorbijgaande aard en volledig reversibel. De meest voorkomende ernstige bijwerkingen zijn afwijkingen in de leverfunctietesten. Amfotericine B is nefrotoxisch waardoor vaak nierinsufficiëntie optreedt. Bij de behandeling met amfotericine B als colloïdale dispersie treedt nierinsufficiëntie minder vaak op maar komen meer infusiegerelateerde

bijwerkingen voor. Liposomaal amfotericine B wordt in vergelijking met conventioneel amfotericine B beter verdragen doordat minder nefrotoxiciteit optreedt. De meeste bijwerkingen van liposomaal amfotericine B zijn infusiegerelateerd. Voriconazol heeft een beter veiligheidsprofiel dan conventioneel amfotericine B en amfotericine B als colloïdale dispersie. Over de veiligheid van amfotericine B lipidencomplex bij de primaire behandeling van invasieve aspergillose zijn geen gegevens beschikbaar. Gebruik van liposomaal amfotericine B geeft minder nefrotoxiciteit dan conventioneel amfotericine B. Hierbij is een duidelijk verband met de hoogte van de dosering. In de laagst onderzochte dosering van 1 mg/kg/dag komt nefrotoxiciteit voor bij 2% van de patiënten. In een ander onderzoek trad bij een dosering van 10 mg/kg/dag bij 28% van de patiënten nefrotoxiciteit op. Liposomaal amfotericine B in lage doseringen heeft hierdoor een beter veiligheidsprofiel dan de andere formuleringen van amfotericine B. Voriconazol heeft op basis van indirecte vergelijking een vergelijkbare veiligheid als liposomaal amfotericine B. Weliswaar hebben beide middelen een ander bijwerkingenprofiel, maar de kans op hepatotoxiciteit bij gebruik van voriconazol weegt op basis van indirecte vergelijking op tegen de nefrotoxiciteit van behandeling met (laag gedoseerd) liposomaal amfotericine.

Ervaring. De ervaring met voriconazol is beperkt.

Toepasbaarheid. De toepasbaarheid van voriconazol wordt met name beperkt door de mogelijkheid van interacties. Doordat voriconazol de activiteit van CYP450 iso-enzymen CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4-enzymstelsel remt kent het middel een groot aantal interacties. Voor amfotericine B zijn de interacties met name gelieerd aan de effecten van renale toxiciteit en de mogelijk optredende hypokaliëmie op de werking en toxiciteit van andere geneesmiddelen. Gezien de indicatie is bij gebruik van voriconazol in combinatie met andere geneesmiddelen een groot aantal interacties te verwachten. Dit zal de toepasbaarheid van voriconazol beperken.

Gebruiksgemak. Door de beschikbaarheid van orale vormen van voriconazol is het gebruiksgemak van voriconazol groter dan dat van amfotericine B.

Eindconclusie therapeutische waarde t=0

Bij de primaire behandeling van patiënten waarbij sprake is van een sterk vermoeden van invasieve aspergillose heeft voriconazol een therapeutische meerwaarde boven amfotericine B.

4. Therapeutische waarde op t=4: vergelijking nieuwe gegevens t.o.v. t=0

De therapeutische waarde van voriconazol is beoordeeld op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak en wordt vergeleken met de bepaling van de therapeutische waarde op t=0. In de verschillende paragrafen wordt alleen naar de eerste beoordeling verwezen indien de resultaten of uitkomstmaten afwijken van de gegevens op t=4.

4a. Gunstige effecten

Evidentie. Er zijn geen nieuwe gerandomiseerde onderzoeken gepubliceerd die de effectiviteit van voriconazol beschrijven bij invasieve aspergillose. De resultaten van de in de oorspronkelijke beoordeling meegenomen fase III studie zijn weergegeven in tabel 5. Wel is er uitkomstenonderzoek uitgevoerd door de fabrikant²⁴. Daarnaast zijn er observationele, niet-vergelijkende studies gepubliceerd¹⁵⁻¹⁷. De resultaten van het uitkomstenonderzoek en de relevante observationele studies worden hieronder besproken.

Uitkomstenonderzoek

Het Nederlandse uitkomstenonderzoek is gebaseerd op een door ZonMw, Pfizer, Gilead en MSD gefinancierd project, gecoördineerd door Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB) en het Universitair Medisch Centrum St. Radboud.²⁵ Het zogenaamde ReGist project is uitgevoerd op basis van een *indication-based patient registry* en wordt door de aanvrager beschreven op basis van interimresultaten (10 deelnemende ziekenhuizen verspreid over Nederland waarvan er 7 ook daadwerkelijk patiënten geïnccludeerd hebben). In een later stadium is ook het rapport van SWAB en Radboud Medisch Centrum ter beschikking gesteld waarin de finale resultaten worden beschreven (11 deelnemende ziekenhuizen waarvan 7 academisch). Deze resultaten worden ook in dit rapport meegenomen. In het uitkomstenonderzoek zijn patiënten geïnccludeerd van 18 jaar en ouder die behandeld zijn met een antifungaal middel voor de pre-emptieve of specifieke behandeling van een (mogelijk) invasieve schimmelinfectie. Ook zijn patiënten geïnccludeerd die profylactisch behandeld zijn met posaconazol, voriconazol, liposomaal amfotericine B, anidulafungine, micafungine of caspofungine. Uit de geïnccludeerde patiënten zijn door de aanvrager twee cohorten geselecteerd: patiënten behandeld met voriconazol en patiënten behandeld met liposomaal amfotericine B. Het SWAB rapport beschrijft alleen het voriconazol cohort omdat het aantal patiënten dat met liposomaal amfotericine B behandeld is te klein werd geacht.

214 patiënten zijn in het uitkomstenonderzoek door de aanvrager geïnccludeerd waarvan de complete dataset beschikbaar was. Het voriconazolcohort bestond uit 77 patiënten. Voriconazol is bij (mogelijk) invasieve schimmelinfectie bij 39 patiënten toegepast als monotherapie, en bij 27 patiënten met andere antifungale middelen. Bij de overige patiënten is voriconazol als profylaxe of onbekende setting toegepast (niet meegenomen). Het liposomaal amfotericine B cohort bestond uit 32 patiënten, waarvan toegepast bij (mogelijk) invasieve schimmelinfectie en als monotherapie bij 8 patiënten, en toegepast in combinatie met andere antifungale middelen bij 14 patiënten. De overige patiënten zijn niet meegenomen vanwege toepassing in een andere setting dan (mogelijk) invasieve schimmelinfectie. In het uitkomstenonderzoek is een succesvolle uitkomst gedefinieerd als de som van het aantal patiënten met complete en partiële respons. Gefaalde uitkomst omvatte de patiënten met progressie, relapse of overleden patiënten.

In beide cohorten samen zijn 66 patiënten geïnccludeerd met bewezen of vermoede aspergillose. Van deze patiënten zijn in de eerste lijn 56 (85%) behandeld met voriconazol en 5 (8%) met liposomaal amfotericine B. 8% is behandeld met anidulafungine, caspofungine of posaconazol.

De patiënten behandeld met L-Amb hebben dit vooral als empirische therapie ontvangen (36% van de patiënten, ten opzichte van 10% van de met voriconazol behandelde patiënten). Meer dan de helft van de patiënten behandeld met voriconazol hebben dit middel als pre-emptieve therapie ontvangen, tegenover ongeveer 1/3 van de patiënten behandeld met L-Amb. De proportie patiënten die specifieke therapie ontvingen, was ongeveer gelijk voor voriconazol en L-Amb (tabel 6). Het is echter niet bekend tegen welke (vermoede) schimmelsoort de therapieën gericht waren. In het SWAB-rapport zijn 66 patiënten specifiek behandeld voor aspergillose, en 96 patiënten pre-emptief. De SWAB neemt alle patiënten mee in hun analyses ongeacht de compleetheid van datasets.

Tabel 6. Strategie voriconazol/liposomaal amfotericine B gebruik in uitkomstenstudie^{24,25}

	Voriconazol dossier aanvrager (n = 66)*	Voriconazol Rapport SWAB (n = 197)	Liposomaal amfotericine B dossier aanvrager (n = 22)
Empirische therapie	6 (9%)	35 (18%)	8 (36%)
Pre-emptieve therapie	37 (56%)	96 (49%)	7 (32%)
Specifieke therapie	21 (32%)	66 (34%)	6 (27%)
Overig	2 (3%)	-	1 (5%)

*Patiënten behandeld met voriconazol als profylaxe of in onbekende setting niet meegenomen. N=66 heeft betrekking op zowel voor patiënten behandeld met voriconazol monotherapie alsmede voriconazol i.c.m. andere antifungale middelen. Niet uitsluitend invasieve aspergillose.

Specifieke (of directe of gerichte) therapie: middelen worden voorgeschreven bij een aangetoonde verwekker van invasieve fungale infectie met bekende determinatie en/of gevoeligheid.

Pre-emptieve therapie: middelen worden voorgeschreven bij specifieke aanwijzingen voor invasieve fungale infectie (antigentest, CT-afwijking) zonder aangetoonde invasieve fungale infectie. Empirische therapie: middelen worden voorgeschreven bij koorts en andere algemene ziekteverschijnselen zonder specifieke aanwijzing voor invasieve fungale infectie.²⁵

Van de patiënten die als eerstelijnsbehandeling voriconazol hebben ontvangen (n=55), is 29% in een later stadium overgestapt naar een ander antifungaal middel of heeft een ander antifungaal middel toegevoegd aan de behandeling gekregen. Voor L-Amb was dit 39%.

In het dossier van de aanvrager was het percentage patiënten met succesvolle uitkomst na monotherapie met voriconazol 69% vergeleken met 38% voor patiënten behandeld met monotherapie L-Amb. Gefaalde uitkomst trad op bij 26% van de patiënten met voriconazol monotherapie, ten opzichte van 50% bij de patiënten behandeld met monotherapie L-Amb.

Tabel 7. Gunstige effecten van voriconazol en liposomaal amfotericine B, bij patiënten met (mogelijk) invasieve schimmelinfectie uitkomstenstudie²⁴

	Voriconazol			Liposomaal amfotericine B		
	mono- en combinatie-therapie n = 66	mono-therapie n = 39	combinatie-therapie* n = 27	mono- en combinatie-therapie n = 22	mono-therapie n = 8	combinatie-therapie* n = 14
CR	15%	15%	15%	5%	13%	0%
PR	47%	54%	37%	32%	25%	36%
Progressie	6%	8%	4%	14%	0%	21%
Recidive/relapse	2%	0%	4%	0%	0%	0%
Mortaliteit totaal	24%	18%	33%	36%	50%	29%
Aan schimmelinfectie gerelateerde mortaliteit	17%	10%	26%	32%	38%	29%

Afkortingen: CR: complete respons; PR: partiële respons

* Onder combinatietherapie wordt verstaan: eerstelijnsmiddel gecombineerd met ander antifungaal middel (dezelfde startdatum voor beide therapieën) of één of meerdere switch(es)/addons in behandeling.

In tabel 8 staan de klinische uitkomsten uit het SWAB rapport van de ITT analyse en de PP analyse van directe en pre-emptieve behandeling van invasieve aspergillose met voriconazol. Een vergelijkende behandeling wordt hier buiten beschouwing gelaten vanwege de te kleine patiëntenaantallen in die groepen. In dit rapport was het percentage patiënten met succesvolle uitkomst na monotherapie met voriconazol 53%. Gefaalde uitkomst trad op bij 42% van de patiënten met voriconazol monotherapie. Wordt voriconazol als tweedelijns of derdelijns behandeling ingezet dan is het percentage patiënten met een succesvolle uitkomst in beide gevallen 50%.

Tabel 8 . Klinische effecten van directe en pre-emptieve behandeling met voriconazol bij patiënten met (mogelijk) invasieve schimmelinfectie vergeleken (bron: SWAB rapport)²⁵

	ITT analyse (alleen initiële behandeling)		PP analyse (alle behandelingen)	
	N	%	N	%
1^e lijn	95		98	
Succes behandeling	50	53	50	51
Falen behandeling	40	42	35	36
Mortaliteit	5	5	13	13
2^e lijn			32	
Succes behandeling			16	50
Falen behandeling			8	25
Mortaliteit			8	25
3^e lijn			10	
Succes behandeling			5	50
Falen behandeling			4	40
Mortaliteit			1	10

Succesvolle behandeling is gedefinieerd als complete of partiële respons, falen is progressie of recidive/relapse

Observationeel onderzoek

In het onderzoek gepubliceerd door **Lortholary et al.** zijn patiënten geïnccludeerd met bewezen of waarschijnlijke aspergillose, als eerstelijnsbehandeling. De enige uitkomstmaat, mortaliteit na 12 weken, was beschikbaar voor 388 van de in totaal 393 geïnccludeerde patiënten. Mortaliteit na 12 weken was 41% wanneer patiënten behandeld waren met mono- of combinatietherapie met voriconazol en 60% voor patiënten die niet met voriconazol behandeld waren ($p < 0,001$).¹⁷

Heinz et al. hebben 226 patiënten geïnccludeerd die profylactisch of therapeutisch met voriconazol behandeld zijn. Gegevens van patiënten met pulmonaire invasieve aspergillose ($n=92$) zijn apart weergegeven: succesvolle klinische respons (genezing of verbetering) werd gerapporteerd bij 90,2% van deze patiënten en falen bij 9,8%.¹⁶

Pagano et al. hebben 140 patiënten geïnccludeerd met acute myeloïde leukemie en waarschijnlijke of bewezen invasieve aspergillose. In de eerste lijn zijn 37 patiënten behandeld met L-Amb en 38 patiënten met voriconazol. Falen van de behandeling is gedefinieerd als geen klinische verbetering en/of verandering in eerstelijnsmedicatie na minimaal 7 dagen. Succes van de behandeling is niet expliciet gedefinieerd. 32 patiënten behandeld met voriconazol (84%) hadden een succesvolle uitkomst, tegenover 6 patiënten die gefaald hebben op de behandeling (16%). Behandeling met L-Amb leidde bij 25 patiënten (68%) tot een succesvolle uitkomst en behandeling faalde bij 12 patiënten (32%). Aspergillose gerelateerde mortaliteit was 18% bij patiënten behandeld met voriconazol en 24% bij patiënten behandeld met L-Amb.¹⁵

Discussie. Sinds de beoordeling op $t=0$ zijn geen nieuwe gerandomiseerde studies gepubliceerd waarin de effectiviteit van voriconazol is vergeleken met (lipide geassocieerde vormen van) amfotericine B bij de primaire behandeling van bewezen of waarschijnlijke invasieve aspergillose. Daarom blijft de fase III-studie van Herbrecht et al.⁸ het onderzoek met de hoogste bewijskracht voor voriconazol bij deze indicatie. Grotendeels op basis van deze studie is door de CFH op $t=0$ geconcludeerd dat voriconazol een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van amfotericine B. Ook de aanbeveling van de SWAB-richtlijn ten aanzien van voriconazol is voornamelijk gebaseerd op dit onderzoek. De vergelijking met liposomaal amfotericine B is echter gebaseerd op indirecte vergelijkingen. Deze vergelijkingen zijn opgenomen in de beoordeling op $t=0$.⁴

Hoewel er geen zwaarwegende conclusies kunnen worden getrokken op basis van het uitkomstenonderzoek en de observationele onderzoeken vanwege de beperkte bewijslast, lijkt voriconazol binnen het uitkomstenonderzoek tot betere klinische resultaten te leiden dan liposomaal amfotericine B. De interpretatie hiervan wordt echter beperkt door een aantal factoren; er is namelijk sprake van een zeer klein aantal patiënten in de L-Amb groep ($n=8$; $n=22$ wanneer ook patiënten die met meerdere middelen zijn behandeld zijn meegenomen), niet alle patiënten zijn behandeld voor invasieve aspergillose maar ook voor andere invasieve schimmelinfecties en er zijn patiënten geïnccludeerd die op empirische gronden behandeld zijn of die pre-emptieve therapie hebben ontvangen (en niet slechts waarschijnlijke of bewezen infectie). Volledige

beschrijvingen van de verschillende therapieën ontbreken. De SWAB geeft in zijn rapport wel meer inzicht over de klinische effecten door de geringe informatie die er is duidelijk te presenteren. Vanwege het observationele karakter van de studie dient rekening te worden gehouden met selectiebias.

Er is slecht één observationele studie waarbij naast voriconazol ook L-Amb is meegenomen (Pagano et al.¹⁵). In deze studie is een klein verschil (6%) in mortaliteit gevonden tussen voriconazol en L-Amb in het voordeel van voriconazol. Ook succesvolle behandeling kwam vaker voor bij patiënten behandeld met voriconazol ten opzichte van L-Amb. De observationele studies zijn echter om verschillende redenen moeilijk te interpreteren. In het algemeen geldt dat de uitkomstmaten (bv. "succesvolle uitkomst") onvoldoende gedefinieerd, of te verschillend van aard zijn om de uitkomsten te kunnen vergelijken tussen studies. Ook interpretatie van mortaliteitsgegevens wordt bemoeilijkt door heterogeniteit aan indicaties en verschillen in therapieëten. Daarnaast is voriconazol niet altijd als monotherapie gebruikt.

Op t=0 werd geconstateerd dat er in de studie van Herbrecht et al. lage responsepercentages werden waargenomen voor zowel voriconazol als amfotericine B dan op basis van eerdere onderzoeken kon worden verwacht. Er is onvoldoende bijkomende evidentie na vier jaar om hierover nu genuanceerdere uitspraken te kunnen doen.

De bevinding in het uitkomstenonderzoek dat ongeveer 30% van de patiënten na eerstelijnsbehandeling met monotherapie voriconazol switchen naar een ander middel, en dat voriconazol vaak in combinatie met een ander antifungaal middel wordt toegediend, kan betekenen dat in de praktijk de diagnose 'waarschijnlijke' of 'bewezen' aspergillose minder scherp is dan zoals gehanteerd in de klinische studies. Er kan dus sprake zijn van indicatieverruiming. Dit valt binnen de geregistreerde indicatie en in het licht van noodzaak tot behandeling bij patiënten met een kritische gezondheidstoestand wijst dit er niet op ongepast gebruik van voriconazol.

Conclusie. Op basis van de beoordeling op t=0, waarin een directe vergelijking van voriconazol met conventioneel geformuleerd amfotericine B en indirecte vergelijkingen van voriconazol met lipide geassocieerde formuleringen van amfotericine B zijn opgenomen, is voriconazol effectiever bevonden dan (lipide geassocieerde formuleringen van) amfotericine B. Er zijn na deze beoordelingen geen nieuwe relevante gerandomiseerde fase III studies uitgevoerd. De na t=0 uitgevoerde observationele onderzoeken en het Nederlandse uitkomstenonderzoek geven geen aanleiding om deze oorspronkelijke conclusie in twijfel te trekken. Wel zijn er op basis van het uitkomstenonderzoek aanwijzingen dat voriconazol breder wordt ingezet dan bij waarschijnlijke of bewezen aspergillose. Bij de noodzaak van behandeling van patiënten in kritische toestand is er geen reden om aan te nemen dat er sprake is van ongepast gebruik.

4b. Ongunstige effecten

Tabel 9. Ongunstige effecten van voriconazol en amfotericine B

	<i>Voriconazol</i>	<i>Liposomaal amfotericine B</i>
Zeer vaak voorkomend	Hoofdpijn, visusstoornis, perifeer oedeem, buikpijn, misselijkheid, braken, diarree, huiduitslag, pyrexie	Misselijkheid, braken, hypokaliëmie, pyrexie, rigor
ernstig	Levertoxiciteit (geelzucht, hepatitis, leverfalen)	

Evidentie. Op basis van het direct vergelijkende onderzoek tussen voriconazol en c-Amb komen ongunstige effecten statistisch significant minder vaak voor bij gebruik van voriconazol. Vooral (ernstige) nierinsufficiëntie kent een grotere incidentie bij behandeling met c-Amb dan bij behandeling met voriconazol. Ook hypokaliëmie, systemische effecten (koorts, asthenie, myalgie) en dyspneu komen vaker voor bij gebruik van c-Amb dan bij voriconazol. L-Amb kent een gunstiger bijwerkingenprofiel dan c-Amb, voor een belangrijk deel door verminderde incidentie van nierinsufficiëntie. In het uitkomstenonderzoek trad bij 3 van de 8 patiënten (38%) behandeld met L-Amb monotherapie een verslechtering van renale functie op, ten opzichte van 0 van de 39 patiënten behandeld met voriconazol. Hematologische events zijn geconstateerd bij één patiënt behandeld met voriconazol en in het geheel niet bij patiënten behandeld met L-Amb. Leverenzymverstoring trad op bij 13% van zowel patiënten behandeld met voriconazol als L-Amb.

In het uitkomstenonderzoek wordt geen onderscheid gemaakt in ernst van opgetreden ongunstige effecten.

Discussie. Op t=0 werd geconcludeerd dat voriconazol en L-Amb een vergelijkbare veiligheid hebben, hoewel het specifieke profiel enigszins verschilt. Bij voriconazol zijn visusstoornissen en levertoxiciteit vaak gerapporteerde resp. ernstige ongunstige effecten. Het aantal patiënten in het uitkomstenonderzoek is te klein voor een robuuste vergelijking tussen de incidentie van ongunstige effecten van voriconazol en L-Amb. Er zijn desalniettemin geen opmerkelijke discrepanties waar te nemen tussen de gegevens van het uitkomstenonderzoek en de conclusies die op t=0 zijn getrokken met betrekking tot de vergelijking tussen voriconazol en L-Amb. Er zijn daarom geen redenen om de conclusie op t=0 te herzien.

Conclusie. Liposomaal amfotericine B kent een gunstiger bijwerkingenprofiel dan conventioneel geformuleerd amfotericine B, vooral omdat de kans op nefrotoxiciteit kleiner is. Bij gebruik van voriconazol kunnen ernstige levertoxiciteiten en visusstoornissen optreden. Met inachtneming van het uitkomstenonderzoek kan op basis van een indirecte vergelijking geconcludeerd worden dat in termen van ernst en frequentie van ongunstige effecten voriconazol en liposomaal amfotericine B gelijkwaardig zijn.

4c1. Ervaring

Zowel voriconazol, liposomaal amfotericine B als conventioneel geformuleerd amfotericine B zijn langer dan 10 jaar op de markt (tabel 10).

Tabel 10. Ervaring met voriconazol en vergeleken behandelingen*

	<i>Voriconazol</i>	<i>Liposomaal amfotericine B</i>	<i>Conventioneel geformuleerd amfotericine B</i>
<i>beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>			
<i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>			
<i>ruim: > 10 jaar op de markt</i>	X	X	X

*Bron: CFH-criteria voor beoordeling therapeutische waarde; www.fk.cvz.nl.

Conclusie. De ervaring met voriconazol, liposomaal amfotericine B en conventioneel geformuleerd amfotericine B is ruim.

4c2. Toepasbaarheid

Contra-indicaties

Voriconazol is gecontraïndiceerd bij gelijktijdige toediening van terfenadine, astemizol, cisapride, pimozide, kinidine, rifampicine, carbamazepine, fenobarbital, ritonavir (2dd 400 mg en hogere doseringen), ergotamine, dihydroergotamine, sirolimus of sintjanskruid.²²

Specifieke groepen

Voriconazol: Over het gebruik van deze stof in de zwangerschap bij de mens bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. In dierproeven is het middel schadelijk gebleken. Niet toedienen tijdens de zwangerschap. Tijdens gebruik wordt borstvoeding ontraden.

Liposomaal amfotericine B: Over het gebruik van deze stof tijdens zwangerschap bij de mens bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. Er zijn tot dusver geen aanwijzingen voor schadelijkheid bij dierproeven. Amfotericine B passeert de placenta.

Conventioneel amfotericine B: *Teratogenese*: Bij de mens, onvoldoende gegevens. Er zijn geen aanwijzingen voor schadelijkheid bij dieren. Ook zijn bij de mens geen schadelijke effecten op de foetus geconstateerd.

Waarschuwingen en voorzorgen

Voriconazol: Bij een matig tot ernstig gestoorde nierfunctie (creatinineklaring van < 50 ml/min) wordt aanbevolen over te schakelen naar de orale toedieningsvorm. Tijdens gebruik van voriconazol de nierfunctie controleren. De onderhoudsdosis halveren bij lichte tot matige levercirrose. Aanbevolen wordt bij volwassenen en kinderen de te controleren voor het begin van de behandeling en tijdens de behandeling. Bij ontwikkelen van een leveraandoening te toediening staken. Bij een verdere uitbreiding van een eventuele huiduitslag de toediening staken. Gedurende de behandeling zonlicht vermijden. Voorzichtigheid is geboden bij de toediening van voriconazol aan patiënten met pro-aritmische factoren (in het bijzonder bij aanwezigheid hartfalen). Op elektrolytstoornissen dient vóór het instellen en tijdens de behandeling te worden gecontroleerd en indien nodig gecorrigeerd. Bij risicofactoren voor acute pancreatitis is controle aangewezen, met name bij kinderen. Bij kinderen van 2–12 met een malabsorptie en een, voor de leeftijd, zeer laag lichaamsgewicht wordt i.v. toediening aanbevolen. Het gebruik wordt niet aanbevolen bij kinderen jonger dan twee jaar.

Liposomaal amfotericine B: Bij optreden van infusie gerelateerde reacties eventueel een lagere infusiesnelheid hanteren of difenhydramine, paracetamol en/of hydrocortison toedienen. Tijdens behandeling dagelijks de nierfunctie controleren. Ook wordt aanbevolen de leverfunctie en het serumelektrolytengehalte te meten en de normale bloedtellingen uit te voeren. Bij progressieve lever- of nierfunctiestoornissen dosisverlaging overwegen. Bij optreden van anafylactische reacties, de behandeling stoppen. Indien de medicatie langer dan zeven dagen wordt onderbroken, de behandeling opnieuw starten met de laagste dosering en deze dan weer geleidelijk verhogen. Bij dialysepatiënten pas met de toediening starten nadat de nierdialyse beëindigd is. Voor het oplossen van het poeder geen zoutoplossing gebruiken, de oplossing ook niet met andere geneesmiddelen mengen.

Conventioneel geformuleerd amfotericine B (parentaal): Voorzichtigheid is geboden bij nierfunctiestoornissen, bij dergelijke patiënten tijdens acute periodes dagelijks het serumcreatinine bepalen. Het serumcreatinine en elektrolytengehalte; ook dient de leverfunctie te worden gemeten en normale bloedtellingen te worden uitgevoerd bij patiënten met normale nierfunctie. Bij een serumcreatininegehalte > 265 micromol/l de behandeling 24-48 uur staken. Indien tijdens de infusie een koortsaanval ontstaat, de toediening onderbreken om de patiënt de gelegenheid te geven hiervan te herstellen. Indien een onderbreking langer duurt dan 7 dagen, de behandeling hervatten op basis van de minimale dosis (0,25 mg/kg); deze kan geleidelijk worden verhoogd, totdat de optimale dosis is bereikt.

Interacties

Voriconazol: Voriconazol wordt gemetaboliseerd door CYP iso-enzymen CYP2C19, CYP2C9 en CYP3A4. Middelen die deze iso-enzymen remmen of induceren kunnen de plasmaconcentraties van voriconazol respectievelijk doen stijgen of dalen en plasmaspiegels van middelen die door deze iso-enzymen worden gemetaboliseerd kunnen worden verhoogd. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de QT-interval kunnen verlengen. Bij de volgende middelen kunnen interacties optreden die controle van relevante (serum)markers noodzakelijk maken of dosisaanpassingen vereisen: methadon, NSAID's, ciclosporine, tacrolimus, orale anticoagulantia, sulfonyleureumderivaten, statinen, benzodiazepinen, vinca-alkaloiden, fenytoïne, rifabutine, omeprazol, HIV-proteaseremmers, non-nucleoside reverse-transcriptaseremmers en efavirenz.

Liposomaal amfotericine B: Hoewel interacties van andere geneesmiddelen met liposomaal amfotericine B niet zijn waargenomen, moet wel met de mogelijkheid ervan, zoals bij gebruik van conventioneel amfotericine B, rekening worden gehouden.

Conventioneel geformuleerd amfotericine B (parentaal): Amfotericine B kan het effect van digoxine en spierrelaxantia versterken. Corticosteroiden kunnen door amfotericine B veroorzaakte kaliumdepletie versterken. Gelijktijdig gebruik met aminoglycosiden, ciclosporine, pentamidine en cisplatine kan de nefrotoxiciteit verhogen. Combinatie van amfotericine B met flucytosine versterkt de antimycotische werking, maar verhoogt de kans op bijwerkingen. Een antagonistisch effect tussen imidazolen en amfotericine B treedt op. Pulmonaire reacties kunnen optreden indien amfotericine B tijdens of kort na leukocytentransfusie wordt toegediend.

Conclusie. Voriconazol kent contra-indicaties die voortkomen uit interacties die kunnen optreden in verband met metabolisme door CYP2C19, CYP2C9 en CYP3A4. De toepasbaarheid van amfotericine B wordt niet beperkt door deze interacties. De toepasbaarheid van voriconazol is daarom beperkter dan die van (liposomaal) amfotericine B.

4c3. Gebruiksgemak

Bepalend voor het gebruiksgemak van voriconazol is de keuze tussen de orale of intraveneuze toediening. Bij intraveneuze onderhoudsbehandeling is het gebruiksgemak van voriconazol kleiner dan van liposomaal amfotericine B vanwege langere en frequentere infusie. Vanwege de lange toedieningsduur van conventioneel geformuleerd amfotericine B is hiervan het gebruiksgemak het kleinst. Wanneer echter, eventueel na een intraveneuze aanloopfase, voriconazol oraal kan worden toegediend, leidt dit tot een gunstiger gebruiksgemak ten opzichte van (liposomaal) amfotericine B (tabel 11). De absolute biologische beschikbaarheid van voriconazol na orale toediening wordt geschat op 96%, daarom wordt aanbevolen om over te schakelen tussen intraveneuze en orale toediening wanneer dit klinisch geïndiceerd is.²²

Tabel 11. Gebruiksgemak van voriconazol en (liposomaal) amfotericine B

	<i>Voriconazol</i> ^{P2}	<i>Liposomaal amfotericine B</i> ⁶	<i>Conventioneel geformuleerd amfotericine B</i> ²⁷	<i>relevant verschil</i>
toedieningswijze	Intraveneus (1-2 uur infusie) en oraal	Intraveneus, 30-60 minuten infusie	Intraveneus, 2-6 uur	Ja
toedieningsfrequentie	Intraveneus: oplaaddosis (eerste 24 uur) om de 12 uur, daarna 2x per dag Oraal: oplaaddosis (eerste 24 uur) om de 12 uur, daarna 2dd	1x per dag	1 infusie per 1 tot 2 dagen	ja

Conclusie. Bij een klinische indicatie voor orale toediening van voriconazol is het gebruiksgemak van voriconazol groter dan van (liposomaal) amfotericine B. Bij uitsluitend intraveneuze toediening is het gebruiksgemak voriconazol echter kleiner dan dat van liposomaal amfotericine B.

4d. Eindconclusie therapeutische waarde: vergelijking t.o.v. t=0

De na de t=0-beoordeling uitgevoerde observationele studies en het uitkomstenonderzoek laten, met inachtneming van de methodologische beperkingen van dit type studies, geen afwijkend beeld zien van de effectiviteit van voriconazol ten opzichte van amfotericine B. Een directe vergelijking tussen voriconazol en liposomaal amfotericine B ontbreekt echter. Daarbij is de toepasbaarheid van voriconazol kleiner dan die van (liposomaal) amfotericine B. Op basis van de vergelijking die op t=0 is uitgevoerd heeft voriconazol een betere effectiviteit dan (liposomaal) amfotericine B door een grotere overlevingskans. Beide middelen zijn in termen van ernst en frequentie van ongunstige effecten vergelijkbaar. Er zijn aanwijzingen die voortkomen uit het uitkomstenonderzoek dat voriconazol in een breder indicatiegebied wordt ingezet dan op basis van de t=0-beoordeling kon worden verwacht. Gezien de noodzaak tot behandeling wijst dit echter niet op ongepast gebruik.

Bij de primaire behandeling van bewezen of waarschijnlijke progressieve, mogelijk levensbedreigende invasieve aspergillose heeft voriconazol een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de verschillende formuleringen van amfotericine B.

5. Claim van de fabrikant en oordeel van de WAR

5a. Claim van de fabrikant

“Voriconazol wordt door zowel de SWAB als de Europese en Amerikaanse behandelrichtlijnen als eerst[sic] keus middel beschouwd bij de primaire behandeling van bewezen en waarschijnlijke IA. Op basis van de resultaten uit de direct vergelijkende studie en de cohortstudies is voriconazol in vergelijking met amfotericine B en andere antifungale middelen effectiever bij de primaire behandeling van IA. Tevens leidt voriconazol tot een vermindering van mortaliteit als gevolg van IA. Voriconazol en L-Amb hebben een verschillend bijwerkingenprofiel. De frequentie en ernst van de bijwerkingen zijn vergelijkbaar. (...) Door de beschikbaarheid van orale toedieningsvormen met hoge orale biologische beschikbaarheid heeft voriconazol een groter gebruiksgemak dan amfotericine B. Samenvattend voriconazol heeft voor de primaire behandeling van waarschijnlijke of bewezen invasieve aspergillose een therapeutische meerwaarde ten opzichte van amfotericine B in alle formuleringen.”

5b. Oordeel WAR over de claim van de fabrikant

Bij de primaire behandeling van bewezen of waarschijnlijke progressieve, mogelijk levensbedreigende invasieve aspergillose heeft voriconazol een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de verschillende formuleringen van amfotericine B. Door de grotere kans op interacties is de toepasbaarheid van voriconazol echter kleiner dan amfotericine B.

6. Literatuur

1. Kullberg B, Oude Lashof A, Janssen J, Meis J, Natsch S, Verweij P, et al. SWAB-richtlijn voor de behandeling van invasieve schimmelinfecties. 2008. via [http://www.swab.nl/swab/cms3.nsf/uploads/8E1093C19DED1F11C1257594004211FE/\\$FILE/Richtlijn%20schimmelinfectie.pdf](http://www.swab.nl/swab/cms3.nsf/uploads/8E1093C19DED1F11C1257594004211FE/$FILE/Richtlijn%20schimmelinfectie.pdf).
2. Ascioglu S, Rex JH, de PB, et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis* 2002;34:7-14.
3. de PB, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008;46:1813-21.
4. CVZ. Beoordeling voriconazol (Vfend). 2008. via http://www.cvz.nl/binaries/live/cvzinternet/hst_content/nl/documenten/cfh-rapporten/2007/cfh0712+voriconazol+vfend.pdf.
5. Van der Meer J. Infecties bij patienten met een gestoorde afweer. In: Hoepelman I, et al., (eds). *Microbiologie en infectieziekten*. Tweede druk. Bohn Stafleu Van Loghum, 2002: 296-300. 15.5.
6. Van der Meer J and Gysens I. Infectieziekten. In: Meinders A, et al., (eds). *Therapie in de interne geneeskunde*. Vierde druk. Elsevier gezondheidszorg, 2009: 683-785. 10.
7. Verweij P, De Pauw B, Hoogkamp-Korstanje J, et al. Invasieve aspergillose: epidemiologie, diagnose en therapie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1994;138:752-7.
8. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002;347:408-15.
9. Denning DW, Ribaud P, Milpied N, et al. Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2002;34:563-71.
10. Sambatakou H, Dupont B, Lode H, et al. Voriconazole treatment for subacute invasive and chronic pulmonary aspergillosis. *Am J Med* 2006;119:527-24.
11. Bowden R, Chandrasekar P, White MH, et al. A double-blind, randomized, controlled trial of amphotericin B colloidal dispersion versus amphotericin B for treatment of invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 2002;35:359-66.
12. Ellis M, Spence D, de PB, et al. An EORTC international multicenter randomized trial (EORTC number 19923) comparing two dosages of liposomal amphotericin B for treatment of invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1998;27:1406-12.
13. Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, et al. Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBiLoad trial). *Clin Infect Dis* 2007;44:1289-97.
14. Leenders AC, Daenen S, Jansen RL, et al. Liposomal amphotericin B compared with amphotericin B deoxycholate in the treatment of documented and suspected neutropenia-associated invasive fungal infections. *Br J Haematol* 1998;103:205-12.
15. Pagano L, Caira M, Candoni A, et al. Invasive aspergillosis in patients with acute myeloid leukemia: a SEIFEM-2008 registry study. *Haematologica* 2010;95:644-50.
16. Heinz WJ, Silling G, Bohme A. Utilisation, efficacy and safety of voriconazole: prospective, non-interventional study on treatment of IFIs in clinical practice. *Curr Med Res Opin* 2011;27:335-42.

17. Lortholary O, Gangneux JP, Sitbon K, et al. Epidemiological trends in invasive aspergillosis in France: the SAIF network (2005-2007). Clin Microbiol Infect 2011;17:1882-9.
18. Perkhofer S, Lass-Florl C, Hell M, et al. The Nationwide Austrian Aspergillus Registry: a prospective data collection on epidemiology, therapy and outcome of invasive mould infections in immunocompromised and/or immunosuppressed patients. Int J Antimicrob Agents 2010;36:531-6.
19. Neofytos D, Horn D, Anaissie E, et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal infection in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: analysis of Multicenter Prospective Antifungal Therapy (PATH) Alliance registry. Clin Infect Dis 2009;48:265-73.
20. EMA. EPAR Voriconazole. 2002. via http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000387/WC500049753.pdf.
21. EMA. EPAR Voriconazole (variation). 2004. via http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion_-_Variation/human/000387/WC500049757.pdf.
22. EMA. VFEND Samenvatting van de productkenmerken. 2012. via http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000387/WC500049756.pdf.
23. Girmenia C, Martino P. New antifungal drugs and new clinical trials: interpreting results may be difficult. Curr Opin Oncol 2003;15:283-8.
24. Pharmo Institute. PHARMO Report Voriconazole compared to liposomal amphotericin B; results from the fungal disease registry. 2012;
25. SWAB and UMC st Radboud Pi. Analysis report for ReGist dataset on invasive fungal infections in the Netherlands. Pre-final 12.07.2013. 2013;
26. CBG. SPC Liposomaal amfotericine B. 2011. via <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h15610.pdf>.
27. CBG. SPC Fungizone ad Perfusionem. 2007. via <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h01585.pdf>.

Deze tekst is door de Commissie Geneesmiddelen van het CVZ vastgesteld in haar vergadering van 16 december 2013.

De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 13 van het Farmacotherapeutisch Kompas.

Bijlage

Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch kompas

Huidig CFH-advies

Bij *Aspergillus*-infecties lijkt voriconazol een meerwaarde te hebben in vergelijking met amfotericine B. Wel geeft voriconazol meer kans op interacties.

Vorstel nieuw voorlopig commissie farmacotherapeutisch kompas (CFK)-advies

Bij de primaire behandeling van bewezen of waarschijnlijke en progressieve, mogelijk levensbedreigende invasieve aspergillose is voriconazol eerste keus. Voriconazol geeft echter een grotere kans op interacties dan de verschillende formuleringen van amfotericine B. De WAR heeft voriconazol niet beoordeeld bij mogelijke/vermoede *Aspergillus*-infecties (empirische/profylactisch).

Herbeoordeling na 4 jaar voorlopige opname

Rapport uitkomstenonderzoek voriconazol (Vfend®) bij de indicatie bewezen of waarschijnlijke invasieve aspergillose

Samenvatting

In het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen zal CVZ advies uitbrengen over de effectiviteit en kosteneffectiviteit van primaire behandeling van bewezen of waarschijnlijke invasieve aspergillose. Hierbij stelt de Wetenschappelijke Advies Raad (WAR) een rapport uitkomstenonderzoek vast voor de herbeoordeling van voriconazol (Vfend®) voor continuering van vergoeding voor voriconazol middels het basispakket. Het uitkomstenonderzoek heeft als doel om bij de indicatie bewezen of waarschijnlijke invasieve aspergillose enerzijds de doeltreffende toepassing van voriconazol te bepalen en anderzijds de kosteneffectiviteit van voriconazol in de dagelijkse praktijk te onderbouwen.

Uitkomstenonderzoek

Vraagstelling

Hoe en bij wie wordt voriconazol in de klinische praktijk toegepast?

Patiëntenpopulatie

Patiënten van 18 jaar en ouder die behandeld zijn met een antifungaal middel voor de pre-emptieve of specifieke behandeling van een (mogelijk) invasieve schimmelinfectie. Ook zijn patiënten geïnccludeerd die profylactisch behandeld zijn met posaconazol, voriconazol, liposomaal amfotericine B (L-Amb), anidulafungine, micafungine of caspofungine.

Vergelijkende behandeling

In het uitkomstenonderzoek is L-Amb (eventueel in combinatie met andere antifungale middelen) als vergelijkende behandeling gebruikt.

Studie- opzet

Het ReGist project is uitgevoerd op basis van een *indication-based patient registry*. De interim-resultaten zoals beschreven door de aanvrager zijn gemeten in 10 deelnemende ziekenhuizen verspreid over Nederland waarvan er 7 ook daadwerkelijk patiënten geïnccludeerd hebben. De finale resultaten zoals beschreven in het rapport van Stichting Werkgroep Antibioticabeleid zijn afkomstig van 11 ziekenhuizen (waarvan 7 academisch). Het onderzoek is gecoördineerd door de Stichting Werkgroep Antibioticabeleid en het Universitair Medisch Centrum St. Radboud.

Resultaten

Hoewel er geen zwaarwegende conclusies kunnen worden getrokken op basis van het uitkomstenonderzoek vanwege de beperkte bewijslast, lijkt voriconazol binnen het uitkomstenonderzoek tot betere klinische resultaten te leiden dan L-Amb. Voriconazol is het meest gebruikte middel bij primaire behandeling van invasieve aspergillose en de SWAB richtlijnen merken voriconazol als superieur aan bij deze indicatie.

Kosteneffectiviteitsanalyse

Vraagstelling

Wat is de incrementele kosteneffectiviteit van voriconazol in de klinische praktijk ten opzichte van de standaardbehandeling?

Vergelijkende behandeling

In de kosteneffectiviteitsanalyse is L-Amb (eventueel in combinatie met andere antifungale middelen) als vergelijkende behandeling gebruikt.

Effectiviteit

Voor effectiviteit worden in het model de volgende uitkomstmaten meegenomen: Succesvolle uitkomst gebaseerd op de complete en partiële respons, niet succesvolle uitkomst gebaseerd op stabiele respons en falen van behandeling. Daarnaast wordt ook gekeken naar overleving.

Kosten

In de analyse worden alleen de directe medische kosten meegenomen. De kosten zijn gebaseerd op literatuur, het uitkomstenonderzoek en een Delphi panel.

Tijdshorizon

In de base- case analyse wordt uitgegaan van een levenslange tijdshorizon. Dit betekent dat het model doorgaat met iteraties tot het moment dat meer dan 99% van alle patiënten in het model overleden is (circa 20 jaar).

Model

De modelstructuur van de aanvrager bestaat uit twee delen. Er wordt gestart met een beslismodel met een tijdshorizon van 12 weken dat overeenkomt met de

follow-up duur van de klinische trial. Vervolgens wordt de lange termijn overleving gemodelleerd met een Markovmodel met een levenslange tijdshorizon en een cyclusduur van 1 week.

Resultaten KEA Behandeling van invasieve aspergillose met voriconazol is dominant ten opzichte van L-Amb, dit betekent dat voriconazol effectiever is en minder kosten genereert. Behandeling met voriconazol levert namelijk 0,61 meer levensjaren op en genereert € 16.428 minder kosten per patiënt ten opzichte van behandeling met L-Amb. De gevoeligheids- en scenarioanalyses (verhoging/ verlaging kostprijzen en gebruik van de succes percentages van het uitkomstenonderzoek) laten geen verschillen in resultaat zien. De probabilistische gevoeligheidsanalyse laat zien dat de kans dat voriconazol de dominante strategie is 97% bedraagt.

Eindconclusie Op basis van de resultaten uit het uitkomstenonderzoek van de aanvrager vindt de WAR de doeltreffendheid van voriconazol gebruik bij patiënten met bewezen of waarschijnlijke invasieve aspergillose in de Nederlandse klinische praktijk voldoende onderbouwd. De kosteneffectiviteitsanalyse is van voldoende methodologische kwaliteit om te kunnen concluderen dat de kosteneffectiviteit van voriconazol vergeleken met L-Amb bij de behandeling van invasieve aspergillose gunstig is. Uit de probabilistische gevoeligheidsanalyse blijkt dat de kans dat voriconazol de dominante strategie is (effectiever tegenover minder kosten) 97% is.

1. Inleiding

Ten behoeve van eventuele continuering van opname in het basispakket beoordeelt het CVZ voriconazol (Vfend®) voor de behandeling van bewezen of waarschijnlijke invasieve aspergillose. De toetsing door het CVZ betreft de therapeutische waardebepaling, het feitelijk kostenbeslag en de bepaling van doeltreffend gebruik en kosteneffectiviteit, conform de Leidraad voor uitkomstenonderzoek en de Richtlijnen voor farmaco- economisch onderzoek. Het uitgangspunt voor de bepaling van doeltreffende toepassing en kosteneffectiviteit vormt de patiëntenpopulatie waarvoor voriconazol is geregistreerd en waarvoor het CVZ een therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld op $t=0$.¹ Het uitkomstenonderzoek dat beschreven wordt is gebaseerd op de vraagstelling doelmatigheidstoets zoals door de toenmalige Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld op $t=0$.² Met de resultaten uit dit onderzoek wordt inzicht verkregen in de doeltreffende toepassing en de kosteneffectiviteit van voriconazol voor de behandeling van bewezen of waarschijnlijke invasieve aspergillose in de dagelijkse praktijk. Naast de methode van het uitkomstenonderzoek en de kosteneffectiviteitsanalyse worden ook de resultaten beschreven.

De WAR heeft het uitkomstenonderzoek beoordeeld aan de hand van de volgende uitgangspunten:

- Onderzoeksvraag
- Onderzoeksopzet: geregistreerde indicatie, patiëntenpopulatie, vergelijkende behandeling, uitkomstmaten, methode gegevensverzameling
- Resultaten: representativiteit geïncludeerde patiënten, doeltreffend gebruik in de klinische praktijk, klinische effectiviteit, kwaliteit van leven en kosten

De WAR heeft de kosteneffectiviteit beoordeeld aan de hand van de volgende uitgangspunten:

- Onderzoeksopzet: analyse techniek, studie perspectief, vergelijkende behandeling, tijdshorizon, onderzoeksopulatie, uitkomstmaten, kosten, discontering
- Modelstructuur: inputparameters, gevoeligheidsanalyses
- Resultaten: zorggebruik, incrementele en totale kosten, incrementele kosteneffectiviteitsratio 's, gevoeligheidsanalyses

Deze beoordeling van de doeltreffende toepassing en kosteneffectiviteit is samen met de herbeoordeling van de therapeutische waarde en het kostencriterium gebruikt om tot een oordeel over de voortzetting van vergoeding van voriconazol door het basispakket te komen.

2. Methoden uitkomstenonderzoek

Het Nederlandse uitkomstenonderzoek is gebaseerd op een door ZonMw, Pfizer, Gilead en MSD gefinancierd project, gecoördineerd door Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB) en het Universitair Medisch Centrum St. Radboud.³ Het zogenaamde ReGist project is uitgevoerd op basis van een *indication-based patient registry* en wordt door de aanvrager beschreven op basis van interimresultaten (10 deelnemende ziekenhuizen verspreid over Nederland waarvan er 7 ook daadwerkelijk patiënten geïncludeerd hebben). In een later stadium is ook het rapport van SWAB en Radboud Medisch Centrum ter beschikking gesteld waarin de finale resultaten worden beschreven (11

deelnemende ziekenhuizen waarvan 7 academisch). Deze resultaten worden ook in dit rapport meegenomen.

2.a. Onderzoeksvraag

Het uitkomstenonderzoek moet antwoord geven op de vraag of de toepassing van voriconazol in de dagelijkse klinische praktijk doelmatig is, d.w.z. dat de investering in voriconazol in verhouding staat tot de gezondheidswinst en eventuele financiële besparingen die het bewerkstelligt. Deze onderzoeksvraag kan beantwoord worden door onderscheid te maken in twee deelvragen:

- 1) Hoe en bij wie wordt voriconazol in de klinische praktijk toegepast?
- 2) Wat is de incrementele kosteneffectiviteit van voriconazol in de klinische praktijk ten opzichte van de standaardbehandeling?

De eerste vraagstelling wordt onderzocht door middel van het uitkomstenonderzoek. In het dossier is een goede omschrijving gegeven van deze vraagstelling. De tweede vraagstelling wordt beantwoord door gebruik te maken van een farmaco-economisch model met zoveel mogelijk input van het uitkomstenonderzoek. In het dossier is een goede omschrijving gegeven van deze vraagstelling.

Samenvattend luiden de doelstellingen als volgt:

Het verzamelen van praktijk data van patiënten die met voriconazol of liposomaal amfotericine B (L-Amb) behandeld worden voor aspergillose. Dus het verzamelen van gegevens over patiënten (leeftijd, comorbiditeit etc.) en hun behandeling (duur en dosis).

2.b. Geregistreerde indicatie

Het uitkomstenonderzoek en de kosteneffectiviteitsanalyse moeten plaatsvinden bij patiënten met de geregistreerde indicatie voor voriconazol. De geregistreerde indicatie luidt als volgend: "Behandeling van invasieve aspergillose (...). Vfend dient in eerste instantie te worden toegediend aan patiënten met progressieve, mogelijk levensbedreigende infecties."

Conclusie:

De WAR kan zich vinden in de voriconazol indicatie en de onderzoeksvragen die gebruikt zijn in het uitkomstenonderzoek.

2.c. Studiepopulatie

In het uitkomstenonderzoek, dat is uitgevoerd in zeven academische ziekenhuizen en 4 regionale ziekenhuizen in Nederland, zijn patiënten geïncludeerd van 18 jaar en ouder die behandeld zijn met een antifungaal middel voor de pre-emptieve of specifieke behandeling van een (mogelijk) invasieve schimmelinfectie.³ Ook zijn patiënten geïncludeerd die profylactisch behandeld zijn met posaconazol, voriconazol, L-Amb, anidulafungine, micafungine of caspofungine. Uit de geïncludeerde patiënten zijn twee cohorten geselecteerd: patiënten die alleen behandeld zijn met voriconazol en patiënten die alleen behandeld zijn met L-Amb.

Omdat de leukemiebehandelingen en stamceltransplantaties in deze patiëntengroep alleen in grote centra plaatsvinden, lijkt het onderzoek representatief voor de Nederlandse situatie. In de finale analyse van de SWAB werden 162 episodes van waarschijnlijke/ bewezen invasieve aspergillose beschreven.⁴

Conclusie:

De WAR kan zich vinden in de studiepopulatie die is gebruikt in het uitkomstenonderzoek.

2.d. Keuze vergelijkende behandeling

De "stichting werkgroep antibioticabeleid" (SWAB) heeft in 2008 een richtlijn uitgebracht voor de behandeling van invasieve schimmelinfecties.⁵ Volgens de richtlijn zijn zowel de polyenen als de azolen actief tegen *Aspergillus* spp. De polyenen bestaan uit conventioneel amfotericine B deoxycholaat (c-Amb) en lipide geassocieerde amfotericine B preparaten (LFAB); deze laatste categorie bestaat uit de middelen liposomaal amfotericine B (L-Amb), amfotericine B lipide complex (ABLC) en amfotericine B colloïdale dispersie (ABCD). Onder de azolen vallen onder andere de preparaten itraconazol, posaconazol en ook voriconazol. In de richtlijn wordt geconcludeerd dat niet is aangetoond dat LFAB middelen minstens even effectief zijn als c-Amb als primaire behandeling van invasieve aspergillose, maar dat LFAB-middelen minder toxiciteit veroorzaken dan c-Amb. Over voriconazol wordt geconcludeerd dat dit superieur is ten opzichte van c-Amb en voriconazol wordt aanbevolen als primaire behandeling van acute invasieve aspergillose.⁵ Op t=0 is amfotericine B en itraconazol gebruikt als vergelijkende behandeling. In het FT-rapport wordt de therapeutische meerwaarde van voriconazol bij de primaire behandeling van bewezen of waarschijnlijke progressieve, mogelijk levensbedreigende invasieve aspergillose bepaald ten opzichte van de verschillende formuleringen van amfotericine B. In het uitkomstenonderzoek zoals beschreven door de aanvrager is L-Amb (eventueel in combinatie met andere antifungale middelen) als vergelijkende behandeling gebruikt. De SWAB heeft in hun finale rapport geen resultaten van vergelijkende behandelingen weergegeven omdat de aantallen patiënten behandeld met andere antifungale middelen

als primaire behandeling van bewezen of waarschijnlijke invasieve aspergillose te klein waren om iets zinnigs over effectiviteit te zeggen.

Conclusie:

De WAR kan zich vinden in de keuze van vergelijkende behandeling.

2.e. Uitkomstmaten

De volgende uitkomstmaten werden gebruikt in het uitkomstenonderzoek:

- Complete respons (CR): alle symptomen van fungale infectie verdwenen EN bloedkweken (indien verricht) negatief EN normalisatie van radiologische afwijkingen.
- Partiële respons (PR): klinische verbetering en meer dan 50 procent verbetering op radiologische test.
- Stabiele respons
- Progressie: progressie van symptomen of radiologische afwijkingen EN/OF (indien verricht) persistent positieve (bloed)kweken.
- Relapse
- Mortaliteit
- Geen fungale infectie aangetoond.

In het uitkomstenonderzoek is een succesvolle uitkomst gedefinieerd als de som van het aantal patiënten met complete en partiële respons of geen fungale infectie aangetoond. Niet succesvolle uitkomst omvatte de patiënten met progressie, relapse of overleden patiënten.

Kwaliteit van leven is als volgt meegenomen als uitkomstmaat in het uitkomstenonderzoek: EMV score op baseline (ziektespecifiek), Karnofsky score op baseline en follow-up (algemeen), EQ-5D score op baseline en follow-up (algemeen) en de VAS op baseline en follow-up (algemeen). Vanwege de kleine patiënten aantallen waarbij EQ-5D en VAS gemeten zijn worden deze gegevens niet door de aanvrager noch door SWAB gepresenteerd. In plaats daarvan worden overleving en percentage succesvol behandelde patiënten als belangrijkste uitkomstmaat gezien. Wel werd het welzijn en de prognose van patiënten bepaald op basis van de Karnofsky Performance Score, direct op baseline en tijdens de laatste follow-up werd deze score geregistreerd door de zorgverlener. Deze score bestaat uit drie dimensies (activiteit, werk en zelfredzaamheid), en kan door een zorgverlener worden ingevuld om het algemene functioneren van een patiënt te bepalen. De score gaat van 100 (perfecte gezondheid) tot 0 (dood).

Alleen direct medische kosten gerelateerd aan de antifungale behandeling werden geïncludeerd te weten:

- geneesmiddelgerelateerde kosten op basis van behandelduur en dosis
- kosten gerelateerd aan het monitoren van bijwerkingen (urine-analyse en leverfunctietesten)
- kosten gerelateerd aan screening (ELISA en borst x-ray)
- ziekenhuisopnames en polikliniekbezoeken.

De waardering van deze vier kostencategorieën gebeurde op basis van Nederlandse tarieven en kostprijzen uit de Nederlandse kostenhandleiding. Niet-medische kosten zijn niet meegenomen omdat volgens de aanvrager patiënten met deze aandoening niet meer in staat zijn om te werken.

Discussie:

De EQ-5D vragenlijst is wel als zodanig in het CRF opgenomen en ook bij een klein aantal patiënten gemeten. De aanvrager geeft echter geen beschrijving van de EQ-5D data omdat de hoeveelheid beschikbare data te klein zou zijn (29 aspergillose patiënten behandeld met voriconazol) en dit tot onbetrouwbare resultaten zou leiden. Op T=0 is het verzamelen van kwaliteit van leven data ook niet als een vereiste aangegeven.

Conclusie:

De WAR gaat akkoord met de uitkomstmaten zoals gemeten in het uitkomstenonderzoek.

2.f. Gegevensverzameling

Er zijn gegevens verzameld over patiëntkenmerken en de behandeling (indicatie en strategie in CRF1 en behandelduur en dosis in CRF2). Deze informatie is verzameld door medisch specialisten. CRF1 heeft betrekking op alle patiënten en CRF2 is alleen bedoeld voor patiënten die behandeld worden voor (waarschijnlijke) invasieve aspergillose. De verzamelde gegevens zijn anoniem en een patiënt kan twee keer in de database voorkomen als deze meerdere malen opnieuw behandeld is. Elke episode werd als afzonderlijke case ingevoerd. In het dossier van de aanvrager worden alleen de gegevens van patiënten behandeld met voriconazol of L-Amb meegenomen. Vervolgens werden alleen de patiënten met (waarschijnlijke) invasieve aspergillose en compleet ingevulde CRF1 en 2 geselecteerd voor analyse (n=88). Deze data worden gebruikt om de patiënt- en infectiekenmerken te beschrijven. Voor de beschrijving van effectparameters en bijwerkingen werd alleen gekeken naar die patiënten die of voriconazol (n=39) kregen of L-Amb (n=8), dus niet naar patiënten die met meerdere middelen

behandeld werden. Alleen zo kan er gekeken worden naar de effecten van de afzonderlijke geneesmiddelen als primaire behandeling. In het rapport van de SWAB wordt niet geselecteerd op patiënten met compleet ingevoerde CRFs maar worden alle patiënten behandeld met voriconazol voor invasieve aspergillose meegenomen, maar wel onderscheiden in soort therapie (directe, empirische of pre-emptieve). De effectiviteitscijfers worden allereerst gepresenteerd voor de ITT analyse (alle patiënten die eerstelijns met voriconazol werden behandeld zonder volgende behandelingen) en de PP analyse (alle volgende lijnen worden ook meegenomen).

De volgende patiëntkenmerken werden verzameld:

- geboortedatum
- opnamedag ziekenhuis
- geslacht
- lengte
- gewicht
- allergie of intolerantie voor antifungale geneesmiddelen
- etniciteit
- maligniteiten
- comorbiditeit

De volgende gegevens werden verzameld over de geneesmiddelen:

- het voorgeschreven geneesmiddel
- startdatum van antifungale behandeling
- dosis (mg/dag)
- toedieningroute
- of er werd gestopt of gecontinueerd met behandeling: bij continuering de datum totdat de arts door wil gaan, en bij stoppen de stopdatum en de reden van stoppen
- bij verandering van dosis, de datum van verandering en de reden voor verandering
- bijwerkingen

Daarnaast werden gegevens over de in paragraaf 2.e genoemde uitkomstmaten verzameld. De volgende informatie over veiligheid, bijwerkingen en toxiciteiten van de geneesmiddelen werden ook verzameld:

- Koorts
- Verslechtering nierfunctie
- Leverenzym stoornis
- Elektrolyten stoornis
- Hematologische events
- Gastro-intestinale events
- Andere events

Kwaliteit van leven gegevens zijn maar gedeeltelijk door de clinici verzameld. Volgens de aanvrager is het bij deze patiëntengroep (ernstig ziek en met veel comorbiditeiten) methodologisch extreem moeilijk om kwaliteit van leven te meten. Daarnaast is het op t=0 niet door de CFH gemeld als vereiste. Kwaliteit van leven werd pas in een later stadium aan het CRF toegevoegd, maar is vaak niet door de clinici ingevuld.

Conclusie: De WAR is van oordeel dat de gegevensverzameling van het uitkomstenonderzoek van voldoende kwaliteit is om iets te kunnen zeggen over het gebruik van voriconazol in de klinische praktijk.

2.g. Eindconclusie methoden uitkomstenonderzoek

De WAR is van oordeel dat de methoden van het uitkomstenonderzoek voldoende zijn om iets te kunnen zeggen over doeltreffend gebruik van voriconazol in de klinische praktijk.

3. Resultaten uitkomstenonderzoek

3.a. Baseline gegevens van geïncludeerde patiënten

In het dossier van de aanvrager was van 214 patiënten de complete dataset beschikbaar en deze patiënten zijn in het uitkomstenonderzoek geïncludeerd. Het voriconazolcohort bestond uit 77 patiënten. Voriconazol is bij (mogelijk) invasieve schimmelinfectie bij 39 patiënten toegepast als monotherapie, en bij 27 patiënten in combinatie met andere antifungale middelen (combinatietherapie). Onder combinatietherapie wordt verstaan: eerstelijnsmiddel gecombineerd met ander antifungaal middel (dezelfde startdatum voor beide therapieën) of één of meerdere switch(es)/add-ons in behandeling. Bij de overige patiënten is voriconazol als profylaxe of was de toepassing onbekend (niet meegenomen). Het L-Amb cohort bestond uit 32 patiënten, waarvan toegepast bij (mogelijk) invasieve schimmelinfectie en als monotherapie bij 8 patiënten, en toegepast in combinatie met andere antifungale middelen bij 14 patiënten. De overige patiënten zijn niet meegenomen vanwege toepassing bij een ander ziektebeeld dan (mogelijk) invasieve schimmelinfectie. In tabel 1 staan de baseline gegevens van de patiënten waarvan

complete informatie beschikbaar was (CRF1 en CRF2 ingevuld) die voriconazol kregen (als mono of combinatie therapie, n=66), of die L-Amb kregen (als mono of combinatietherapie, n=22). Verder staan in tabel 1 aangegeven de patiëntkenmerken uit het finale rapport van SWAB. Zij maken daarbij onderscheid in soort therapie (direct, pre-emptief of empirisch), bij patiënten met mogelijke of bewezen invasieve aspergillose die als eerstelijns met voriconazol worden behandeld. Bij directe (of gerichte of specifieke) therapie worden middelen voorgeschreven bij een aangetoonde verwekker van invasieve fungale infectie met bekende determinatie en/of gevoeligheid. Bij pre-emptieve therapie worden middelen voorgeschreven bij specifieke aanwijzingen voor invasieve fungale infectie (antigentest, CT-afwijking) zonder aangetoonde invasieve fungale infectie. Empirische therapie is therapie waarbij middelen voorgeschreven worden bij koorts en andere algemene ziekteverschijnselen zonder specifieke aanwijzing voor invasieve fungale infectie.⁴ In tabel 1 worden alleen de patiëntkenmerken van directe en pre-emptieve therapie getoond omdat dat de indicatie het beste benadert (bewezen of waarschijnlijke aspergillose). De SWAB beschrijft geen resultaten voor L-Amb omdat ze die patiënten aantallen te klein vinden.

Tabel 1 Patiëntkenmerken bij inclusie uitkomstenonderzoek

Patiënt kenmerken	Baseline gegevens dossier aanvrager (N=88)		Baseline gegevens finaal rapport SWAB (N=113)	
	Voriconazol (n=66)	Liposomaal amfotericine B (n=22)	Voriconazol als directe therapie (n=48)	Voriconazol als pre-emptieve therapie (n=65)
Leeftijd (gem, sd)(range)	53 (14)(19-81)	51 (15)(19-77)	57,5 (16,73)	51,9 (16,3)
Geslacht (% man)	56	59	64	66
Gewicht kg (gem, sd)(range)	74 (19)(44-149)	77 (30)(46-175)	75,81 (18,50)	75,46 (20,7)
Caucasische etniciteit (%)	89	91	-	-
Onderliggende condities (%)				
Hematologische maligniteit	72	77	50	69
Diabetes mellitus	9	5	10	9
Chronische hemodialyse	0	5	-	2
Lever cirrose	2	0	2	-
COPD/ serieuze longziekte	6	5	23	8
Hartfalen NYHA klasse IV	0	0	2	-
Nier insufficiëntie	12	9	19	17
Allogene stamcel transplantatie	36	32	13	32
Autologische stamcel transplantatie	5	0	6	5
Chemotherapie	56	50	35	46
Orgaan transplantatie	2	5	10	11
Parenterale nutritie	17	23	8	17
Inherited serieuze immuundeficientie (CGD, SCID)	2	5	2	2
Recente operatie/ invasieve procedure	5	0	8	12
HIV positief	2	0	-	-
Karnofsky scores voor infectie				
Gemiddelde (sd)	53 (22)	54 (21)	52 (26)	47 (21)
Mediaan (IQR)	50 (30-70)	50 (30-70)	-	-

De diagnose bij opname in het ziekenhuis was in de meeste gevallen kanker (50% voriconazol patiënten en 41% van de L-Amb patiënten).

Bij de meeste patiënten werd pas begonnen met antifungale behandeling na 8 dagen ziekenhuisopname (50% bij voriconazol en 55% van de patiënten L-Amb).

Conclusie:

De WAR vindt dat de baseline gegevens van de patiënten uit het uitkomstenonderzoek inzichtelijk gepresenteerd zijn.

3.b. Doeltreffend gebruik in de klinische praktijk

In de totale groep zoals gepresenteerd door de aanvrager zijn 66 patiënten geïncludeerd met bewezen of vermoede aspergillose. Van deze patiënten zijn in de eerste lijn 56 (85%) behandeld met voriconazol en 5 (8%) met L-Amb. 8% is behandeld met anidulafungine, caspofungine of posaconazol.

In het SWAB-rapport zijn 66 patiënten specifiek behandeld voor aspergillose, en 96 patiënten pre-emptief.

36% van de patiënten behandeld met L-Amb hebben dit als empirische therapie ontvangen (ten opzichte van 10% van de met voriconazol behandelde patiënten). Meer dan de helft van de patiënten behandeld met voriconazol heeft dit middel als pre-emptieve therapie ontvangen, tegenover ongeveer 1/3 van de patiënten behandeld met L-Amb. De proportie patiënten die specifieke therapie ontvingen, was ongeveer gelijk voor voriconazol en L-Amb (tabel 2). Het is echter niet bekend tegen welke (vermoede) schimmelsoort de therapieën gericht waren.

Tabel 2 Strategie voriconazol/liposomaal amfotericine B gebruik

	Voriconazol dossier aanvrager (n = 66)*	Liposomaal amfotericine B dossier aanvrager (n = 22)	Voriconazol rapport SWAB (n=197)
Empirische therapie	6 (9%)	8 (36%)	35 (18%)
Pre-emptieve therapie	37 (56%)	7 (32%)	96 (49%)
Specifieke therapie	21 (32%)	6 (27%)	66 (34%)
Overig	2 (3%)	1 (5%)	-

*Patiënten behandeld met voriconazol als profylaxe of in onbekende setting niet meegenomen. N=66 heeft betrekking op zowel patiënten behandeld met voriconazol monotherapie als voriconazol i.c.m. andere antifungale middelen. Niet uitsluitend invasieve aspergillose.

In het dossier van de aanvrager bleek dat van de patiënten die als eerstelijnsbehandeling voriconazol hebben ontvangen (n=56), 29% in een later stadium is overgestapt naar een ander antifungaal middel of heeft een ander antifungaal middel toegevoegd aan de behandeling gekregen. Voor L-Amb was dit 39%.

Tabel 3 Gebruik/Dosering in uitkomstenonderzoek dossier aanvrager

	Gemiddelde (SD) dosis (mediaan; range)	Gemiddelde behandelduur (SD) in dagen (mediaan; range)
Alleen voriconazol, intraveneus (n=12)	624 (228) mg / dag (563;400-1200)	10 (22) (1; 0-98)
Voriconazol en andere antifungale middelen, intraveneus (n=10)	600 (164) mg/ dag (600; 400-800)	6 (11) (0; 0-38)
Alleen voriconazol, oraal (n=16)	572 (228) mg/ dag (450; 327-1100)	17 (26) (1; 0-86)
Voriconazol en andere antifungale middelen, oraal (n=14)	501 (162) mg/ dag (405; 400-850)	24 (35) (10; 0-134)
Alleen L-Amb, intraveneus (n=7)	311 (121) mg/ dag (270; 150-450)	29 (35) (10; 6-98)
L-Amb en andere antifungale middelen (n=8)	364 (214) mg/ dag (300; 150-700)	11 (10) (9; 1-28)

In tabel 3 staat de dosering en de behandelduur zoals deze resulteren uit het uitkomstenonderzoek zoals beschreven in het dossier van de aanvrager. De gemiddelde intraveneuze en orale dosering van voriconazol blijkt in het uitkomstenonderzoek hoger dan in de RCT⁵. Intraveneus: 8.43 mg/kg (624mg /74 kg) versus 7.87 mg/kg, oraal: 572 mg/dag versus 416 mg/dag. Ditzelfde is het geval voor L-Amb gebruik, deze is hoger in het uitkomstenonderzoek dan in de RCT⁵: 4 mg/kg (311 mg/ 77 kg) versus 0.97 mg/kg.

De mediane behandelduur van intraveneuze voriconazol bleek in het uitkomstenonderzoek lager dan die in de RCT (1 dag versus 10 dagen), de range bleek echter vergelijkbaar (0-98 versus 2-78). Bij intraveneuze L-Amb bleek de mediane behandelduur vergelijkbaar tussen uitkomstenonderzoek en RCT (beide 10 dagen).

In het uitkomstenonderzoek wordt geen onderscheid gemaakt in ernst van opgetreden *ongunstige effecten*. De aanvrager geeft alleen een tabel met opgetreden bijwerkingen maar geeft daar geen beschrijving bij.

In het SWAB-rapport wordt ook ingegaan op gebruik en dosering van voriconazol en deze resultaten zijn vergelijkbaar met de resultaten zoals gepresenteerd door de aanvrager. Verder wordt inzichtelijk gemaakt hoeveel patiënten voriconazol als eerstelijns behandeling kregen, hoeveel als tweedelijns etc. In

tabel 4 worden deze gegevens gepresenteerd. Hieruit blijkt dat de meeste patiënten met invasieve aspergillose voriconazol als eerstelijns behandeling gebruikten, zowel bij directe behandeling (81%) als bij de pre-emptieve behandeling (85%). Daarnaast wordt voriconazol ook nog vaak als tweedelijnsbehandeling (55% en 60%) of derde-en latere lijns (31% en 59%) ingezet.

Tabel 4 Medicatiegebruik bij directe en pre-emptieve behandeling van aspergillose (bron: SWAB rapport)

	Directe behandeling van aspergillose			Pre-emptieve behandeling van aspergillose		
	1 ^e lijn	2 ^e lijn	3 ^e lijn of meer	1 ^e lijn	2 ^e lijn	3 ^e lijn of meer
Amfotericine lipide compl	-	1	1	2	1	-
Liposomaal amfotericine	3	3	1	3	8	4
Anidulafungine	-	-	2	1	-	-
Caspofungine	3	5	5	1	3	4
Conventionele amfotericine	1	-	-	-	1	-
Fluconazol	-	1	-	3	-	-
Itraconazol	2	-	1	-	-	-
Posaconazol	2	-	1	2	1	1
Voriconazol	47	12	5	67	21	13
Totaal	58	22	16	79	35	22

Discussie:

Er worden door de aanvrager steeds andere patiënten aantallen gebruikt in de presentatie van de resultaten. Het blijft daardoor onduidelijk welke patiënten nu waarvoor gebruikt worden in de beschrijving van de resultaten. In de beschrijving van doeltreffend gebruik worden namelijk weer andere patiënten aantallen gebruikt dan in de beschrijving van baseline kenmerken. De aanvrager heeft ook voornamelijk tabellen geleverd zonder veel extra toelichting erbij. Het Pharmo-rapport voegt ook weinig extra informatie toe. Dit maakt de interpretatie van de resultaten lastig. Daarnaast zijn de patiëntenaantallen in het dossier van de aanvrager te klein om een betrouwbare uitspraak te kunnen doen over doeltreffend gebruik van voriconazol en L-Amb in de klinische praktijk. De SWAB heeft de geringe informatie die er is wel op een bevredigende wijze gepresenteerd.

Conclusie:

De WAR is van oordeel dat door de aanvrager onvoldoende informatie over het werkelijk gebruik van voriconazol en L-Amb bij patiënten met (mogelijke) invasieve aspergillose in de klinische praktijk is verzameld vanwege de volgende knelpunten:

- onduidelijkheid over de patiënten die per analyse gebruikt zijn, de patiëntenaantallen verschillen namelijk voortdurend waardoor het niet meer duidelijk is welke patiënten meegenomen worden in de analyses en welke niet.
- De patiëntenaantallen zijn te klein om betrouwbare uitspraken te kunnen doen over doeltreffend gebruik van voriconazol in de klinische praktijk.

Door het rapport van de SWAB is wel meer inzicht verkregen in het werkelijk gebruik van voriconazol en L-Amb.

3.c. Klinische effectiviteit

Het percentage patiënten met een succesvolle uitkomst na voriconazol monotherapie was 69% vergeleken met 38% voor patiënten behandeld met monotherapie L-Amb. De uitkomst was niet succesvol bij 26% van de patiënten met voriconazol monotherapie, ten opzichte van 50% bij de patiënten behandeld met monotherapie L-Amb.

Tabel 5. Klinische effecten van voriconazol bij patiënten met (mogelijk) invasieve schimmelinfectie vergeleken met liposomaal amfotericine B (bron: dossier aanvrager)

	Voriconazol			Liposomaal amfotericine B		
	mono- en combinatie-therapie	mono-therapie	combinatie-therapie	mono- en combinatie-therapie	mono-therapie	combinatie-therapie
	n = 66	n = 39	n = 27	n = 22	n = 8	n = 14
CR	15%	15%	15%	5%	13%	0%
PR	47%	54%	37%	32%	25%	36%
Progressie	6%	8%	4%	14%	0%	21%
Recidive/relapse	2%	0%	4%	0%	0%	0%
Mortaliteit totaal	24%	18%	33%	36%	50%	29%
Aan schimmelinfectie gerelateerde	17%	10%	26%	32%	38%	29%

mortaliteit	
-------------	--

Afkortingen: CR: complete respons; PR: partiële respons

De SWAB maakt onderscheid in twee soorten analyses, de ITT analyse en de PP analyse. In de ITT analyse worden alleen de initiële antifungale behandelingen bekeken en in de PP analyse worden ook alle volgende behandelronden meegenomen. Daarnaast hanteert de SWAB een andere categorisering van uitkomstmaten dan de aanvrager:

- Succesvolle uitkomst gedefinieerd als de som van het aantal patiënten met complete en partiële respons of geen fungale infectie aangetoond.
- Niet succesvolle uitkomst omvatte de patiënten met progressie, relapse of overleden patiënten.

In tabel 6 staan de klinische uitkomsten uit het SWAB rapport van de ITT analyse en de PP analyse van directe en pre-emptieve behandeling van invasieve aspergillose met voriconazol. Een vergelijkende behandeling laten ze ook hier buiten beschouwing vanwege de te kleine patiënten aantallen in die groepen.

Tabel 6 . *Klinische effecten van directe en pre-emptieve behandeling met voriconazol bij patiënten met (mogelijk) invasieve schimmelinfectie vergeleken (bron: SWAB rapport)*

	ITT analyse (alleen initiële behandeling)		PP analyse (alle behandelingen)	
	N	%	N	%
1 ^e lijn	95		98	
Succes behandeling	50	53	50	51
Falen behandeling	40	42	35	36
Dood	5	5	13	13
2 ^e lijn			32	
Succes behandeling			16	50
Falen behandeling			8	25
Dood			8	25
3 ^e lijn			10	
Succes behandeling			5	50
Falen behandeling			4	40
Dood			1	10

Discussie:

Hoewel er geen zwaarwegende conclusies kunnen worden getrokken op basis van het uitkomstenonderzoek vanwege de beperkte bewijslast, lijkt voriconazol binnen het uitkomstenonderzoek tot betere klinische resultaten te leiden dan L-Amb. Een stevige conclusie is echter niet mogelijk door een aantal factoren in het dossier van de aanvrager; er is namelijk sprake van een zeer klein aantal patiënten in de L-Amb groep (n=8; n=22 wanneer ook patiënten die met meerdere middelen zijn behandeld zijn meegenomen), niet alle patiënten zijn behandeld voor invasieve aspergillose maar ook voor andere invasieve schimmelinfecties en er zijn patiënten geïnccludeerd die op empirische gronden behandeld zijn of die pre-emptieve therapie hebben ontvangen (en niet slechts waarschijnlijke of bewezen infectie). Volledige beschrijvingen van de verschillende therapieën ontbreken. Vanwege het observationele karakter van de studie dient rekening te worden gehouden met selectiebias. De SWAB geeft in zijn rapport wat meer inzicht over de klinische effecten door meer patiënten te includeren in de voriconazol groep, door een beter onderscheid te maken in type infectie, soort therapie en behandelronden. Zij kijken echter alleen naar voriconazol omdat zij de groep patiënten die L-Amb ontvingen te klein achten.

Conclusie:

De WAR vindt dat vanwege een aantal tekortkomingen in het uitkomstenonderzoek er geen conclusies kunnen worden getrokken betreffende de klinische effectiviteit.

3.d. Kwaliteit van leven

Kwaliteit van leven is niet door de aanvrager gemeten. Wel is de Karnofsky Performance Score geregistreerd om te kijken naar het welzijn van patiënten, voorafgaand aan diagnose van de schimmelinfectie en tijdens de laatste follow-up. De patiëntenaantallen waren echter te klein om hier een betrouwbare uitspraak over te kunnen doen.

Tabel 7. *Resultaten Karnofsky Performance Score (KPS) na behandeling met voriconazol bij Nederlandse patiënten met (mogelijk) invasieve schimmelinfectie vergeleken met L-Amb*

Uitkomsten studie (bron: dossier aanvrager)		
	Voriconazol mono (n=39)	L-Amb mono (n=8)
Mediane KPS voor diagnose (range)	50 (30-70)	45 (30-60)
Mediane KPS bij laatste follow-up (range)	70 (30-80)	25 (0-55)*

* deze lage waarde wordt vooral veroorzaakt door de 4 sterfgevallen in deze groep (=50%)

In het rapport van de SWAB wordt niet ingegaan op kwaliteit van leven resultaten terwijl deze data wel beschikbaar is van een beperkt aantal patiënten.

Conclusie:

De WAR vindt dat er op basis van het uitkomstenonderzoek geen conclusies kunnen worden getrokken over de kwaliteit van leven na behandeling met voriconazol of behandeling met L-Amb.

3.e. Kosten

De aanvrager beschrijft hier alleen de kosten van het geneesmiddel en dit baseren zij op de gemiddelde dosering en gemiddelde behandelduur van voriconazol (intraveneus en oraal) en L-Amb, zoals weergegeven in tabel 3. De gemiddelde geneesmiddelkosten van voriconazol zijn dan € 5.898 en van L-Amb € 36.834 per patiënt.

Ook in het SWAB rapport wordt alleen maar ingegaan op de gemiddelde dosering en behandelduur en de daarmee gepaard gaande gemiddelde geneesmiddelkosten van voriconazol. Deze kosten zijn vergelijkbaar met die zoals beschreven in het dossier van de aanvrager.

Discussie:

Zowel in het dossier van de aanvrager als in het SWAB rapport ontbreken er heel veel andere gegevens over zorggebruik en gerelateerde kosten die wel in de CRFs gevraagd zijn, zoals opnamedagen IC, oogartsconsulten, chirurgische behandelingen. De aanvrager beschrijft hier wel dat andere kosten zijn meegenomen en hoe die gewaardeerd zijn (tarieven of kostenhandleiding) maar geeft hier geen resultaten over zorggebruik (bijvoorbeeld monitoren van bijwerkingen, polikliniekbezoeken en ziekenhuisopnames). Daarnaast ontbreken kosten die gepaard gaan met de behandeling van eventuele bijwerkingen.

Conclusie:

De WAR vindt dat er op basis van het uitkomstenonderzoek geen conclusies kunnen worden getrokken over zorggebruik en kosten na behandeling met voriconazol of behandeling met L-Amb.

3.f. Eindconclusie resultaten uitkomstenonderzoek

De WAR vindt dat er op basis van het uitkomstenonderzoek zoals beschreven in het dossier van de aanvrager en in het SWAB rapport voldoende inzicht is gegeven over de baseline patiëntkenmerken, doeltreffend gebruik en klinische effectiviteit van voriconazol als primaire behandeling van waarschijnlijke of bewezen invasieve aspergillose. Dit geldt niet voor kwaliteit van leven resultaten, zorggebruik en kosten. Kwaliteit van leven data worden niet gepresenteerd en bij de analyse van zorggebruik en kosten ontbreken zeer veel data. Hoewel er geen zwaarwegende conclusies kunnen worden getrokken op basis van het uitkomstenonderzoek vanwege de beperkte bewijslast, lijkt voriconazol binnen het uitkomstenonderzoek tot betere klinische resultaten te leiden dan L-Amb. Voriconazol is het meest gebruikte middel bij primaire behandeling van invasieve aspergillose en de SWAB richtlijnen merken voriconazol als superieur aan bij deze indicatie.

4. Methoden kosteneffectiviteitsanalyse

4.a. Analyse techniek

De farmaco-economische evaluatie van de aanvrager betreft een kosteneffectiviteitsanalyse. Voor deze techniek wordt gekozen omdat er in de gepubliceerde literatuur niets bekend is over de kwaliteit van leven van patiënten met (waarschijnlijke) invasieve aspergillose. Uit het uitkomstenonderzoek kan dit ook niet afgeleid worden omdat de kwaliteit van leven niet gemeten is. Er wordt daarom in deze economische evaluatie alleen uitgegaan van een kosteneffectiviteitsanalyse en alleen de kosten per gewonnen levensjaar worden bekeken. Deze analysetechniek komt overeen met wat op t=0 met de CFH is overeengekomen.

Conclusie: De WAR kan zich vinden in de gebruikte analysetechniek.

4.b. Studieperspectief

De aanvrager gaat in de base-case analyse uit van het gezondheidszorg perspectief, waarin hij alleen de directe medische kosten gerelateerd aan de behandeling van aspergillose meeneemt. Andere medische kosten worden niet meegenomen omdat het volgens de aanvrager alleen van belang is te kijken naar de behandeling van aspergillose en niet naar de behandeling van de onderliggende condities. Kosten door

productiviteitsverlies worden niet meegenomen omdat er wordt aangenomen dat patiënten in dit ziektestadium in de toekomst niet meer aan het arbeidsproces zullen deelnemen. Directe niet-medische kosten zoals reiskosten en informele zorgkosten worden eveneens buiten beschouwing gelaten.

Conclusie:

De WAR kan zich vinden in het gebruikte perspectief.

4.c. Vergelijkende behandeling

In het FT-rapport, het uitkomstenonderzoek en deze kosteneffectiviteitsanalyse is liposomaal amfotericine B (eventueel in combinatie met andere antifungale middelen) als vergelijkende behandeling gebruikt. Op t=0 werd ook itraconazol als vergelijkende behandeling genoemd, echter volgens de SWAB is de werkzaamheid van itraconazol niet aangetoond en is het niet geïndiceerd voor de primaire behandeling van invasieve aspergillose. Daarom wordt in dit rapport niet vergeleken met itraconazol. Hetzelfde geldt voor caspofungine en posaconazol, want deze middelen worden pas ingezet als andere antifungale middelen falen of niet getolereerd worden.

Discussie:

Het lijkt echter lastig om een relevante vergelijkende behandeling voor voriconazol als primaire behandeling van invasieve aspergillose aan te merken omdat voriconazol in de richtlijnen als superieur boven de andere antifungale middelen wordt verkozen. Dit blijkt ook uit het uitkomstenonderzoek, want 85% van de aspergillose patiënten werd primair met voriconazol behandeld.

Conclusie:

De WAR kan zich vinden in de keuze van vergelijkende behandeling.

4.d. Tijdshorizon

In de base-case analyse van de aanvrager wordt uitgegaan van een levenslange tijdshorizon, dit betekent in hun model tot het moment dat meer dan 99% van alle patiënten in het model overleden is (circa 20 jaar). Het model start met een 12-weeks beslismodel en simuleert vervolgens door in een Markovmodel met cycli van 1 week. De tijdshorizon komt overeen met wat op t=0 is overeengekomen.

Conclusie:

De WAR is van oordeel dat een levenslange tijdshorizon op zijn plaats is en kan zich hierin vinden.

4.e. Studiepopulatie

De patiëntenpopulatie in de farmaco-economische evaluatie komt overeen met de studiepulatie van de RCT⁶. Dit is een direct vergelijkende studie tussen voriconazol en conventioneel amfotericine B (c-Amb) die de superioriteit van voriconazol ten aanzien van zowel de werkzaamheid als effectiviteit heeft aangetoond bij de primaire behandeling van patiënten met bewezen of waarschijnlijke invasieve aspergillose. Voor de effectparameters in de voriconazol behandelarm zijn in het model data gebruikt van deze RCT. Voor de effectiviteit van L-Amb werd gebruik gemaakt van de RCT en een systematische review van Barrett et al. (2003)⁷. Deze systematische review vergelijkt de verschillende formuleringen van amfotericine B, dus ook c-Amb en L-Amb. Het uitkomstenonderzoek werd niet gebruikt voor input van effectparameters in het model omdat de groep patiënten die L-Amb monotherapie gebruikte zo klein was (N=8), dat hier geen betrouwbare conclusies uit getrokken kunnen worden. Omdat in de richtlijnen voriconazol als superieur voor eerstelijnsbehandeling van aspergillose wordt aangemerkt blijkt dit ook uit het werkelijke gebruik in de Nederlandse klinische praktijk, dus het uitkomstenonderzoek. Waar mogelijk wordt het uitkomstenonderzoek wel gebruikt voor input in het model over zorggebruik en kosten. De populatie in het model betreft patiënten met bewezen of waarschijnlijke aspergillose bij patiënten die een beenmerg-of stamceltransplantatie hebben ondergaan, met acute leukemie of met andere hematologische kankers. Dit waren ook de aandoeningen die het meeste voorkwamen in de studie van Herbrecht et al. (2002)⁶. Veertig procent van de populatie betrof neutropenische patiënten.

Inclusiecriteria:

- Definitieve of waarschijnlijke aspergillose
- ≥ 12 jaar
- Immuungecompromitteerd vanwege een van de volgende redenen: allogene beenmerg- of stamceltransplantatie, een lever-long- en/of hart of autologe beenmergtransplantatie, langdurige neutropenie, chronische granulomateuze ziekte, leukemie en hiervoor met myeloablatieve therapie.
- Patiënten met andere immuungecompromitteerde aandoeningen, zoals AIDS, corticosteroïden behandeling en solide orgaantransplantatie.

Exclusiecriteria:

- Patiënten jonger dan 12 jaar
- Patiënten met chronische aspergillose, aspergilloma, of allergische bronchopulmonaire aspergillose
- Patiënten die langer dan 96 uur behandeld zijn met systemische therapie met meer dan 0,5 mg Amb per kg. lichaamsgewicht per dag (inclusief lipide afgeleiden) of meer dan 200 mg. itraconazol per dag gedurende voorafgaande 14 dagen.
- Patiënten die zijn behandeld met inter-acterende middelen (bijvoorbeeld rifampine)
- Patiënten die overgevoelig zijn voor azolen of Amb
- Patiënten die een aminotransferase, bilirubine of alkaline fosfaat grens van vijf keer hoger dan de normale bovengrens of een serum kreatinine grens hoger dan 2,5 mg per deciliter (221 µmol per liter)
- Patiënten die behandeld worden met artificiële ventilatie
- Patiënten met een levensverwachting van minder dan 72 uur
- Patiënten die zwanger zijn of borstvoeding geven.

De patiëntenpopulatie in de RCT is iets jonger dan de patiënten geïncludeerd in het uitkomstenonderzoek. Daarnaast zijn in het uitkomstenonderzoek meer vrouwen geïncludeerd en zijn de patiënten ook iets zwaarder.

Conclusie:

De WAR kan zich vinden in de studiepopulatie die is gebruikt voor de farmaco-economische evaluatie.

4.f. Uitkomstmaten

In de base-case analyse zijn de primaire uitkomstmaten: succesvolle behandeling na 12 weken (op basis van complete of gedeeltelijke respons), niet succesvolle behandeling na 12 weken (op basis van stabiele respons of falen van behandeling), gewonnen levensjaren en de kosten van de behandelopties over de tijd.

Effectiviteit

Het primaire eindpunt in de studie van Herbrecht et al. (2002)⁶ was respons na 12 weken follow-up. Het verdere behandeltraject van een patiënt hangt af van de initiële respons. Het model betreft patiënten met een enkele episode van invasieve aspergillose waarbij patiënten zonder respons of met ernstige toxiciteit overgaan op een andere antifungale behandeling. De volgende verdeling van respons wordt onderscheiden:

- Complete respons (CR): de verdwijning van alle klinische tekenen en symptomen en meer dan 90 procent van de letsels door invasieve aspergillose die zichtbaar waren met radiologie.
- Partiële respons (PR): klinische verbetering en meer dan 50 procent verbetering op een radiologische test.
- Stabiele respons (SR): geen of minder dan 50% verandering ten opzichte van baseline.
- Falen van behandeling: verslechtering van gezondheid.

Op basis van dit onderscheid in soorten respons na 12 weken follow-up, kan een verdeling in uitkomstmaten worden gemaakt:

1. succesvolle uitkomst: complete of partiële respons
2. niet succesvolle uitkomst: stabiele respons of falen van behandeling

Voor effectiviteit en mortaliteit wordt gebruik gemaakt van data uit de Herbrecht studie⁶ en de review van Barrett et al.⁷ Deze data worden wel vergeleken met de data uit het uitkomstenonderzoek en gebruik van deze laatste gegevens wordt ook onderzocht in een scenarioanalyse. Op basis van de respons na 12 weken follow-up worden de lange termijn resultaten gesimuleerd.

Aangenomen wordt dat overleving na een succesvolle uitkomst (na 12 weken) gelijk is aan de overlevingskansen van patiënten met dezelfde aandoeningen maar zonder een aspergillose infectie. Patiënten met een niet succesvolle uitkomst (na 12 weken) werden verdeeld in patiënten die overlijden en niet succesvol behandelde patiënten. Deze sterftkans werd gebaseerd op de overall mortaliteit onder de gefaalde patiënten in de Herbrecht studie⁶.

De kans op succes na week 12 voor een bepaald behandelpad is gebaseerd op de 12 weken respons voor patiënten met dat behandelpad. Aangenomen wordt dat er een constante kans op succes is per week vanaf de start met behandeling. Daarnaast is de aanname dat ook mortaliteit over de tijd constant is.

Kwaliteit van leven is volgens de aanvrager niet gemeten met behulp van de EQ-5D, maar wel op basis van Karnofsky scores. De aanvrager geeft als reden voor het niet meten van EQ-5D, dat het onmogelijk is in deze patiëntenpopulatie omdat ze te ernstig ziek zijn. De aanvrager geeft aan dat er geen specifieke studies met betrekking tot kwaliteit van leven bij invasieve aspergillose bekend zijn en dat de kwaliteit van leven minder relevant is aangezien de mortaliteit van de onderliggende aandoening zeer hoog is. De overleving wordt als belangrijkste uitkomstparameter beschouwd. Ook is dit op t=0 zo door de CFH

goedgekeurd. De SWAB geeft echter aan dat de EQ-5D wel gemeten is maar dat het patiëntenaantal te klein was om er een betrouwbare uitspraak over te kunnen doen.

Discussie:

De aanvrager hanteert hier een andere indeling van mate van repons dan in het uitkomstenonderzoek. Het is nu onduidelijk in hoeverre de verschillende responscategorieën met elkaar in overeenstemming zijn. Dit is van belang als in een scenarioanalyse ook gebruik wordt gemaakt van de effectiviteitsgegevens uit het uitkomstenonderzoek.

Conclusie:

De WAR vindt dat het verschil in de indeling in respons tussen de klinische studie en het uitkomstenonderzoek inzichtelijker gemaakt had moeten worden.

4.g. Kosten

In de analyse zijn de directe medische kosten meegenomen. Directe niet-medische kosten en indirecte niet-medische kosten zijn niet geïncorporeerd, omdat volgens de aanvrager kan worden aangenomen dat er geen verschil is in deze kostencategorieën tussen de verschillende behandelopties.

In overeenstemming met de afspraken in het t=0 dossier², zijn de volgende directe medische kosten meegenomen in het model:

- 1) Medicijnkosten
- 2) Kosten gerelateerd aan bijwerkingen
- 3) Kosten gerelateerd aan screening voor fungale infectie
- 4) Kosten gerelateerd aan ziekenhuisopname/verblijf (verpleegafdeling en IC) en polikliniekbezoeken

Dagelijkse behandelkosten voor elke behandeling zijn geschat met behulp van de behandelpatronen in de RCT⁶ en het uitkomstenonderzoek³. Mogelijke verandering naar andere behandelingen en de tijd tot verandering zijn gebaseerd op de RCT en goedgekeurd door experts uit een Delphi panel⁸. De dagelijkse kosten per behandeling zijn afkomstig van de Z-index taxen van maart 2012, die ook is meegeleverd door de aanvrager⁹. In tabel 8 zijn de kosten per dag weergegeven zoals meegenomen in het model. De aanvrager beargumenteert dat de kosten die zijn gerelateerd aan de behandeling van de onderliggende aandoening niet zullen verschillen tussen de twee behandel mogelijkheden. Daarnaast zijn indirecte kosten niet meegenomen omdat de aanvrager veronderstelt dat de betreffende patiënten wegens de onderliggende aandoening niet meer in staat zijn te werken. De kostprijzen voor medicatie zijn gebaseerd op de Z-index⁹, de kostprijzen voor diagnostisch onderzoek op NZa tarieven¹⁰ en de kostprijzen voor ligdagen zijn gebaseerd op de Handleiding voor kostenonderzoek¹¹. Alle kostprijzen zijn gepresenteerd voor het basisjaar 2012.

In tabel 9 staat het zorggebruik gepresenteerd zoals gebruikt in het model. Het gebruik van voriconazol en L-Amb is volgens de aanvrager gebaseerd op het uitkomstenonderzoek³. Het andere zorggebruik is gebaseerd op de RCT⁶ en gevalideerd door het Nederlandse expertpanel⁸.

Aangenomen wordt dat het aantal opnamedagen na verandering van behandeling gedurende de eerste 12 weken hetzelfde is als de non-switch patiënten met diezelfde behandeling.

Bij de patiënten die na 12 weken behandeling nog niet succesvol behandeld zijn (dus falen behandeling) zal behandeling gecontinueerd worden totdat ze succesvol behandeld zijn of overlijden. Aangenomen wordt dat 50% van deze patiënten zich in het ziekenhuis bevinden en dat 50% poliklinisch behandeld wordt. De gemiddelde duur van de behandeling met voriconazol en met L-Amb is gebaseerd op de RCT⁶ waarbij rekening is gehouden met het overlijden van patiënten gedurende de eerste twaalf weken. Voor de duur van ziekenhuisopname en het aantal polikliniekbezoeken gedurende de eerste twaalf weken is tevens uitgegaan van de resultaten uit de RCT. Aangenomen is dat er een dagbehandeling plaatsvindt. Informatie over pijnstilling en het monitoren en behandelen van bijwerkingen is verkregen van het Delphi panel⁸. De kosten voor een verandering van behandeling (ongeacht de reden van de verandering) zijn berekend door het gewogen gemiddelde van een gehele behandeling inclusief verandering en de kosten van een gehele behandeling zonder verandering. Hierbij wordt gebruik gemaakt van het percentage patiënten dat verandert van behandeling. In elke behandelarm van het model zijn de kosten van een overstap gewogen met behulp van het percentage patiënten dat overstapt op een andere behandeling.

Tabel 8 Overzicht van kostprijzen zoals gebruikt in het model (2012 €)

Antifungale medicijnen	Dagelijkse dosering	Unit kosten	Bron
L-AmB (Ambisome)	3 mg/kg/dag IV*	€ 925,03	Z-index, Maart 2012 (50 mg vial), Uitkomstenonderzoek
Voriconazol	2 *200 mg /dag oraal	€ 68,24	Z-index, Maart 2012 (28 tabs)
	8 mg/kg/dag IV*	€ 410,36	Z-index, Maart 2012 (200 mg vial), uitkomstenonderzoek
	12 mg/kg/dag IV*	€ 615,54	Z-index, Maart 2012 (200 mg vial), uitkomstenonderzoek
Profylaxe en behandeling van bijwerkingen			
Paracetamol	1 g/dag oraal	€ 0,03	Z-index, Maart 2012 (500 mg 20 st.)
Ceftazidime	5 g/dag	€ 106,40	Z-index, Maart 2012 (1000 mg FL)
Meropenem	500mg q8h	€ 54,96	Z-index, Maart 2012 (500 mg vial (Meronem®))
Pethidine	25 mg/dag IV	€ 0,59	Z-index, Maart 2012 (50mg/ml)
Hydrocortisone	25 mg/dag IV	€ 1,12	Z-index, Maart 2012 (100 mg vial (Solu- Cortef®))
Piperacillin/Tazobactam	4 g/0,5 g	€ 97,20	Z-index, Maart 2012 (4g/500mg (Tazocin®))
Monitoring van bijwerkingen			
Compleet bloed onderzoek		€ 9,09	NZa tarieven (declaratiecode nr 70702, 70703, 77121, 70718, 70715)
Urine onderzoek	Non-automated, met microscopie	€ 7,91	NZa tarieven (declaratiecode nr 70100, 70303, 70502)
Leverfunctie test		€ 5,30	NZa tarieven (declaratie code nr 074891, 074896,70202)
Screening voor fungale infectie			
ELISA	Non-antibody, non- antigene test	€ 22,87	NZa tarieven (declaratiecode nr 71142)
Chest X-ray		€ 50,97	NZa tarieven (declaratiecode nr 85002)
CT scan		€ 252,77	NZa tarieven (declaratiecode nr 85042)
Bronchoalveolar lavage		€ 532,32	NZa tarieven (declaratiecode nr 239853)
Fungal culture	Non blood	€ 17,75	NZa tarieven (declaratiecode nr 75052)
Ziekenhuisopname/polikliniekbezoek			
IC		€ 2.319,00	Nederlandse kostenhandleiding (gewogen gemiddelde van academische en generieke ziekenhuizen)
Verpleegafdeling	Special care unit	€ 480,00	Nederlandse kostenhandleiding (gewogen gemiddelde van academische en generieke ziekenhuizen)
Dagbehandeling		€ 267,00	Nederlandse kostenhandleiding (gewogen gemiddelde van academische en generieke ziekenhuizen)

* er wordt in de berekening uitgegaan van een gemiddeld lichaamsgewicht van 75,5 kg zoals geregistreerd in het uitkomstenonderzoek

Tabel 9 Zorggebruik van non-switch patiënten in het beslismodel eerste 12 weken

Dagen		Voriconazol	L-AmB	Bron
Antifungale therapie totaal				
L-AmB	5 mg/kg/dag IV	0	21	Aanname
Voriconazol	2*200 mg /dag oraal	50	0	Herbrecht en aanname
	8 mg/kg/dag IV	13	0	
	12 mg/kg/dag IV	1	0	
Antifungale therapie inpatient				
L-AmB	5 mg/kg/dag IV	0	21	
Itraconazol	400 mg /dag oraal	0	2	
Voriconazole	2*200 mg /dag oraal	9	0	Berekend adhv ICU+inpatient - IV dagen behandeling
	8 mg/kg/dag IV	13	0	
	12 mg/kg/dag IV	1	0	
Antifungale therapie outpatient				
Itraconazol	400 mg /dag oraal	0	5	
Voriconazol	2*200 mg oraal /dag	41	0	
Profylaxe en behandeling van bijwerkingen				
Ceftazidime	5 g/dag oraal	2,8	4,2	Delphi-panel: neutropenische patiënten (40% van de populatie) kreeg ceftazidime, meropenem of Piperacillin/Tazobactam voor de duur van intraveneuze behandeling in de verhouding 2:1:1
Meropenem	60 mg/kg/dag IV	1,4	2,1	
Pethidine	25 mg/dag IV	0	0	
Hydrocortisone	25 mg/dag IV	0	0	
Piperacillin/Tazobactam	4 g/0,5 g	1,4	2,1	
Monitoren voor bijwerkingen tijdens ziekenhuisopname				
CBC		6,57	6,57	Aanname gebruik 2 keer per week gedurende opname in ziekenhuis
Urine-analyse		3,29	3,29	Aanname gebruik 1 keer per week gedurende opname in ziekenhuis
Leverfunctie test		6,57	6,57	Aanname gebruik 2 keer per week gedurende opname in ziekenhuis
Screenen voor schimmelinfectie tijdens ziekenhuisopname				
ELISA		6,57	6,57	Aanname gebruik 2 keer per week gedurende opname in ziekenhuis
Borst X-ray		3,29	3,29	Aanname gebruik 1 keer per week gedurende opname in ziekenhuis
CT scan		3,00	3,00	Aanname
Longonderzoek		1,00	1,00	Aanname
Fungale test		1,00	1,00	Aanname
Ziekenhuisopname / polikliniek bezoek				
ICU	Dagen	4	4	Aanname
Ziekenhuisopname (exl. ICU)	Dagen	19	19	Aanname
Polikliniekbezoek	Aantal keer	4	4	Aanname

Conclusie:

De WAR kan zich vinden in het zorggebruik en de kosten zoals gebruikt in het model.

4.h. Discontering

Kosten worden volgens de aanvrager gediscoteerd met 4% en de effecten met 1,5%. Daarnaast worden de resultaten ook gepresenteerd zonder discontering.

Conclusie:

De WAR kan zich vinden in het disconteringspercentage voor kosten en effecten zoals gebruikt in het model.

4.i. Modelstructuur

De modelstructuur van de aanvrager bestaat uit twee delen. Er wordt gestart met een beslismodel met een tijdshorizon van 12 weken dat overeenkomt met de follow-up duur van de RCT. Vervolgens wordt de lange termijn overleving gemodelleerd met een Markovmodel met een levenslange tijdshorizon en een cyclusduur van 1 week. In de beslisboom worden de volgende gebeurtenissen onderscheiden:

- Verandering van behandeling vanwege vroege toxiciteit (binnen 3 dagen na start)
- Geen verandering van behandeling
- Verandering van behandeling door non-respons op initiële behandeling
- Verandering van behandeling door nierproblemen
- Verandering van behandeling door levertoxiciteit
- Verandering van behandeling door andere redenen

De response rates na 12 weken behandeling vormen de basis voor de simulatie in het Markovmodel. De mate van respons na 12 weken zoals deze resulteert uit de RCT⁶ vormt de basis voor een succesvolle of niet succesvolle uitkomst of sterfte. In het Markovmodel worden daarom vervolgens de volgende drie gezondheidstoestanden onderscheiden:

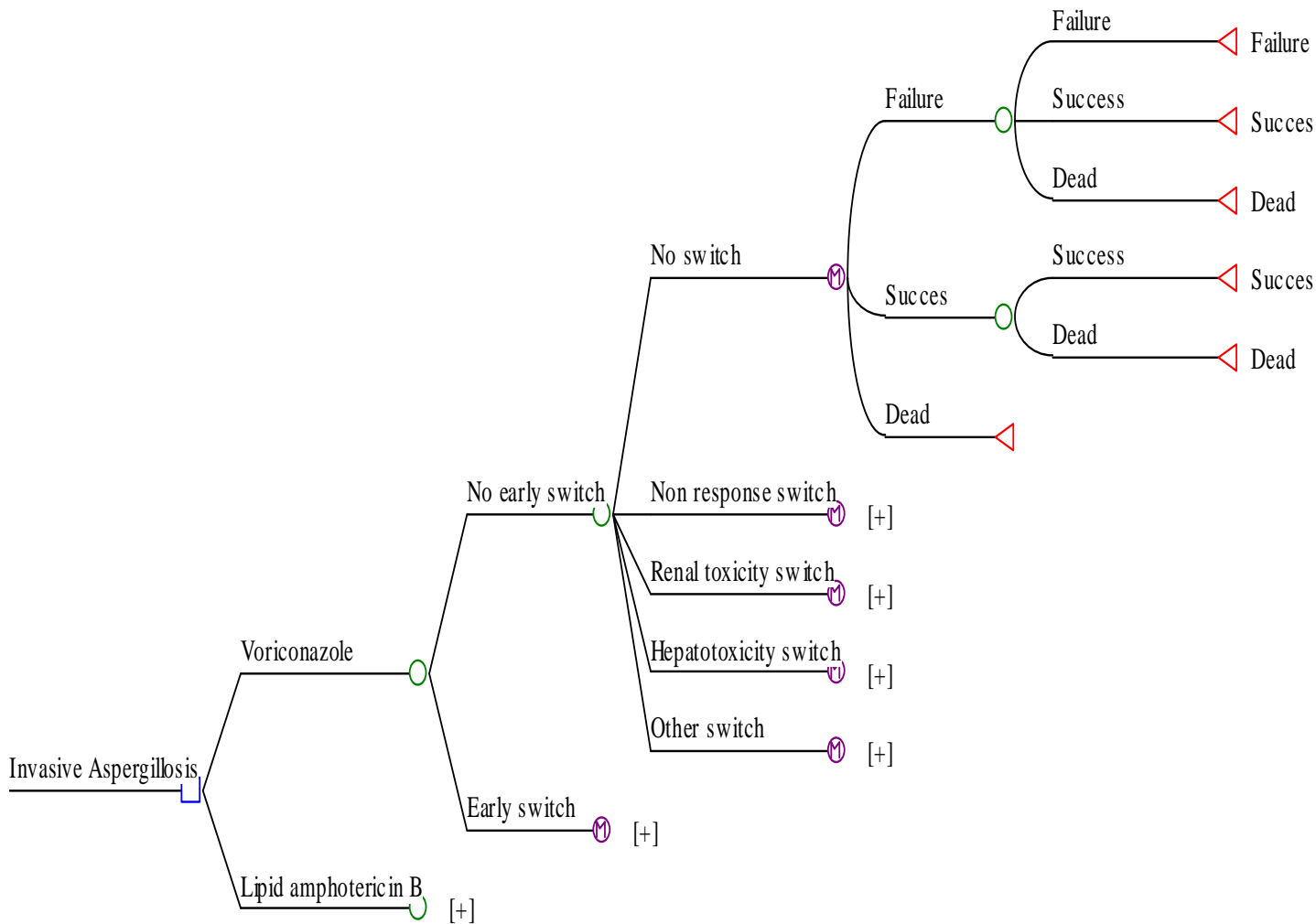
- Succesvolle behandeling
- Niet succesvolle behandeling
- Sterfte

In figuur 1 staat het model schematisch weergegeven.

De belangrijkste aannames in het model zijn als volgt:

- Patiënten met een succesvolle behandeling hebben dezelfde kans op overleving als patiënten die dezelfde onderliggende aandoening hebben maar geen invasieve aspergillose infectie erbij hebben gekregen.
- De kans op succes is exponentieel verdeeld over de tijd met een constante kans op succes per week vanaf de start met behandeling.
- Mortaliteit over de tijd is exponentieel verdeeld.
- Het model simuleert slechts een enkele episode van invasieve aspergillose infectie, patiënten met een non-respons of ernstige bijwerkingen worden overgezet op slechts één andere antifungale behandeling. Deze verandering vindt plaats binnen de eerste 12 weken en in het ziekenhuis.
- Patiënten die gedurende de eerste 12 weken niet zijn overgestapt naar een andere behandeling maar bij wie de behandeling uiteindelijk wel gefaald heeft, blijven een behandeling krijgen tot het moment dat zij succesvol zijn behandeld of overlijden.
- Patiënten die naar een andere behandeling zijn overgestapt krijgen gedurende een korte periode de initiële behandeling en vervolgens een volledige secundaire behandeling.
- Alleen die patiënten die gedurende de eerste 12 weken zijn overgestapt op een andere behandeling en na 12 weken falen op de behandeling en nog in leven zijn, blijven de secundaire behandeling krijgen tot het moment dat zij succesvol zijn behandeld of zijn overleden.
- 61,8% van de patiënten die niet succesvol zijn behandeld zijn gedurende de eerste 12 weken overleden⁶.
- De kansen op succes na de eerste 12 weken zoals deze resulteren uit de RCT worden als startpunt gebruikt voor het Markovmodel dat lange termijn follow-up inzichtelijk maakt.
- Het aantal opnamedagen van patiënten die veranderen van behandeling gedurende de eerste 12 weken is hetzelfde als die van patiënten die niet van behandeling veranderen en eenzelfde behandeling krijgen.
- Vanaf de 13e week wordt 50% van de patiënten bij wie de behandeling gefaald heeft in het ziekenhuis behandeld en 50% met orale middelen op de polikliniek.
- Er zijn veel aannames gedaan over zorggebruik zoals staat weergegeven in tabel 9.

Alle aannames zijn geëvalueerd in een Delphi panel bestaande uit drie experts. Vragen werden besproken met de experts om tot consensus te komen.



Figuur 1 Modelstructuur

Conclusie:

De WAR kan zich vinden in de door de aanvrager gebruikte modelstructuur.

4.j. Inputparameters

Inputparameters beslisboom eerste 12 weken:

De proportie patiënten die veranderen van behandeling in de eerste 12 weken staan gepresenteerd in tabel 10. De aanvrager geeft aan dat deze proporties gebaseerd zijn op de RCT en de systematische review van Barrett et al. (2003)^{6,7}. Barrett et al.⁷ publiceerden een systematische review waarin zij de effectiviteit en tolerantie op lipide gebaseerde amfotericine B formuleringen vergeleken met conventionele formuleringen voor de behandeling van systemische schimmelinfecties. Uit hun review bleek onder andere dat amfotericine B lipide complex (ABLCL) en L-Amb het risico op verdubbeling van serum kreatinine significant verlagen met 58% ten opzichte van conventionele Amb. Dit percentage van 58% heeft de aanvrager gebruikt voor het bepalen van de proportie patiënten die al binnen 3 dagen veranderen van behandeling en verandering door nierinsufficiëntie na de eerste 3 dagen maar binnen 12 weken. Dus ze vermenigvuldigen de proportie patiënten die al binnen 3 dagen van behandeling stoppen met c-Amb behandeling (0,195) met 58% om tot de proportie patiënten te komen die binnen 3 dagen stoppen met gebruik van L-Amb ($0,195 \times 0,58 = 0,1131$). En ze vermenigvuldigen de proportie patiënten die stopt door nierinsufficiëntie bij behandeling met c-Amb (0,3082) met 58% om tot de proportie patiënten te komen die stoppen met L-Amb behandeling door nierinsufficiëntie ($0,3082 \times 0,58 = 0,1788$). Uit de proporties zoals gepresenteerd in tabel 8 worden vervolgens de overgangskansen gedurende de eerste 12 weken afgeleid zoals te zien in tabel 11.

De resultaten uit het uitkomstenonderzoek zijn gebruikt om de verdeling van verandering van initiële behandeling naar alle andere antifungale middelen weer te geven (zie tabel 11). Voor slechts een klein aantal patiënten waren de redenen voor veranderen van behandeling beschikbaar (n=13 voriconazol en n=1 voor L-Amb). Daarom heeft de aanvrager aangenomen dat de verdeling over alle middelen hetzelfde is voor elke reden. Alleen voor ernstige nierinsufficiëntie is de RCT gebruikt. In tabel 13 staat het

gemiddeld aantal dagen dat patiënten in het model met een bepaald antifungaal middel behandeld worden. De aanvrager geeft aan dat deze gegevens uit de RCT gehaald zijn.

Tabel 10 Proportie van patiënten die van behandeling veranderen gedurende de eerste 12 weken

	Voriconazol*	Conventionele amfotericine B*	L-AmB^
Vroege verandering	0,028	0,195	0,113
Geen vroege verandering	0,972	0,805	0,887
Geen verandering	0,715	0,263	0,475
Verandering vanwege non respons	0,132	0,150	0,150
Verandering vanwege ernstige nierinsufficiëntie	0,000	0,308	0,179
Verandering vanwege levertoxiteit	0,028	0,023	0,023
Verandering vanwege andere redenen	0,097	0,060	0,060

* Bron: Herbrecht et al (2002)⁶

^ Bron: Herbrecht et al (2002)⁶ en Barret et al (2003)⁷

Tabel 11 Overgangskansen gedurende de eerste 12 weken

	Voriconazol		L-AmB	
	Waarde	Range^	Waarde	Range
Vroege verandering	0,0280	(0,02; 0,04)	0,1131	(0,09; 0,16)
Geen vroege verandering	0,9720	(0,96; 0,98)	0,8869	(0,88; 0,92)
Geen verandering	0,7356	(0,64; 0,75)	0,5350	
Verandering vanwege non respons	0,1358	(0,07; 0,10)	0,1694	0,1694
Verandering vanwege ernstige niertoxiteit	0,0000		0,2016	0,2016
Verandering vanwege levertoxiteit	0,0288	(0,02; 0,03)	0,0262	0,0262
Verandering vanwege andere redenen	0,0998	(0,07; 0,10)	0,0679	0,0679

^ deze waarden zijn gebruikt voor de gevoeligheidsanalyses

Tabel 12 Procentuele verdeling van verandering behandeling

	Voriconazol (%)	L-AmB (%)
Vroege verandering/ verandering vanwege non-respons/ levertoxiteit/ andere redenen *		
Naar conventionele amfotericine B	0	0
Naar lipide amfotericine B	50	0
Naar itraconazol	6	25
Naar voriconazol	0	50
Naar caspofungine	44	25
Verandering vanwege ernstige nierinsufficiëntie#		
Naar conventionele amfotericine B	0	0
Naar lipide amfotericine B	0	0
Naar itraconazol	0	25
Naar voriconazol	0	50
Naar caspofungine	0	25

* data uit het uitkomstenonderzoek

data van Herbrecht et al. (2002)

Tabel 13 Tijd tot stoppen initiële behandeling (in dagen)

	Voriconazol*	Andere antifungale middelen*
Vroege verandering	3	3
Verandering vanwege non respons	26	16
Verandering vanwege ernstige niertoxiteit	26	16
Verandering vanwege levertoxiteit	26	16
Verandering vanwege andere redenen	26	16

* data uit Herbrecht et al. (2002)

Inputparameters Markovmodel na eerste 12 weken tot levenslang:

De kansen op succes, falen of sterfte na 12 weken die als basis gebruikt worden in het Markovmodel, zijn voor elk behandelpad gebaseerd op de succesansen uit de RCT voor de voriconazol groep⁶. Voor de L-Amb groep is daarnaast gebruik gemaakt van de review van Barrett et al. (2003)⁷. De sterftkans in elk behandelpad wordt geschat door de ratio van het aantal patiënten dat overleden is uit de groep van niet succesvol behandelde patiënten (61,8% voor voriconazol en 53% voor L-Amb) vermenigvuldigd met de proportie van niet succesvol behandelde patiënten in elk behandelpad. Voor de succesansen in de L-Amb groep wordt gebruik gemaakt van de succesansen bij c-Amb en gecorrigeerd met een zogenaamde Barrett factor van 1,24.

In tabel 14 staan alle conditionele kansen weergegeven. Op basis van deze conditionele kansen van succes, falen of sterfte na 12 weken behandeling werden met behulp van een formule de overgangskansen per week bepaald voor de nog niet succesvol behandelde patiënten op week 12. Deze overgangskansen staan gepresenteerd in tabel 15. Hierbij wordt aangenomen dat de tijd tot succes en sterfte exponentieel verdeeld is met een constante succes- en sterftkans per week. Als de patiënten op week 12 wel succesvol behandeld zijn dan zal de behandeling stopgezet worden. Deze patiënten blijven dan in de succesvolle toestand en kunnen alleen nog maar sterven. Aangenomen wordt dat deze patiënten dezelfde overlevingskansen hebben als patiënten zonder aspergillose infectie maar wel met alle andere onderliggende aandoeningen. De wekelijkse sterfte- en overlevingskans zijn dan 0,004 en 0,996 (Fouillard et al. 2002 en data Nederlandse Kankerstichting)^{14,15}. Deze kansen zijn een gewogen gemiddelde van de overlevingskans bij allogene stamceltransplantatie, autologe stamceltransplantatie, acute leukemie en andere hematologische vormen van kanker in Nederland. Deze overgangskansen zijn vervolgens door het expertpanel gevalideerd. In het expertpanel waren een hematoloog, een infectioloog en een medisch microbioloog vertegenwoordigd. Ook de aannames in het model en de inputwaarden van het model zijn gevalideerd door dit Nederlands expertpanel van drie deskundigen.^{8,12} Het model is technisch gevalideerd in het peer-reviewed artikel van Janssen et al. (2003)¹³.

Tabel 14 Conditionele kansen op succes, falen en sterfte op week 12 (startkansen in Markovmodel)

	<i>Voriconazol (range)</i>	<i>L-Amb (range)</i>
Succes na 12 weken		
Vroege verandering	0,500 (0,42-0,58)	0,477 (0,40-0,56)
Geen verandering	0,573 (0,49-0,65)	0,250 (0,17-0,33)
Verandering vanwege non respons	0,265 (0,19-0,35)	0,248 (0,17-0,33)
Verandering vanwege ernstige niertoxiciteit	0,000 (0,00-0,00)	0,483 (0,40-0,56)
Verandering vanwege levertoxiciteit	0,500 (0,42-0,58)	0,534 (0,45-0,61)
Verandering vanwege andere redenen	0,577 (0,50-0,66)	0,783 (0,72-0,84)
Mortaliteit na 12 weken		
Vroege verandering	0,309 (0,23-0,39)	0,277 (0,20-0,36)
Geen verandering	0,264 (0,18-0,34)	0,398 (0,32-0,48)
Verandering vanwege non respons	0,454 (0,37-0,53)	0,399 (0,32-0,48)
Verandering vanwege ernstige niertoxiciteit	0,000 (0,00-0,00)	0,274 (0,19-0,35)
Verandering vanwege levertoxiciteit	0,309 (0,23-0,39)	0,247 (0,17-0,33)
Verandering vanwege andere redenen	0,261 (0,18-0,34)	0,115 (0,06-0,18)
Geen succes na 12 weken (= voortzetten behandeling)		
Vroege verandering	0,191 (0,13-0,25)	0,246 (0,17-0,33)
Geen verandering	0,163 (0,10-0,22)	0,353 (0,27-0,43)
Verandering vanwege non respons	0,281 (0,20-0,36)	0,354 (0,27-0,43)
Verandering vanwege ernstige niertoxiciteit	0,000 (0,00-0,00)	0,243 (0,16-0,32)
Verandering vanwege levertoxiciteit	0,191 (0,13-0,25)	0,219 (0,16-0,28)
Verandering vanwege andere redenen	0,161 (0,10-0,22)	0,102 (0,04-0,16)

Tabel 15 Wekelijkse overgangskansen gebruikt in het Markovmodel indien niet succesvol behandeld bij 12 weken

Initiële gebeurtenis (eerste 12 weken)		Voriconazol (range)	L-Amb (range)
Vroege verandering	Sterftetekans per week	0,030 (0,01-0,05)	0,027 (0,01-0,05)
	Succeskans per week	0,056 (0,02-0,10)	0,053 (0,01-0,09)
	Kans op falen per week (= continueren huidige behandeling)	0,914 (0,87-0,95)	0,921 (0,88-0,96)
Geen verandering	Sterftetekans per week	0,025 (0,01-0,05)	0,041 (0,00-0,08)
	Succeskans per week	0,069 (0,03-0,11)	0,024 (0,00-0,04)
	Kans op falen per week (= continueren huidige behandeling)	0,906 (0,87-0,95)	0,935 (0,90-0,98)
Verandering vanwege non respons	Sterftetekans per week	0,049 (0,01-0,09)	0,042 (0,00-0,08)
	Succeskans per week	0,025 (0,01-0,05)	0,023 (0,00-0,04)
	Kans op falen per week (= continueren huidige behandeling)	0,925 (0,89-0,97)	0,935 (0,90-0,98)
Verandering vanwege ernstige nierinsufficiëntie	Sterftetekans per week	0,000 (0,00-0,00)	0,026 (0,01-0,05)
	Succeskans per week	0,000 (0,00-0,00)	0,053 (0,01-0,09)
	Kans op falen per week (= continueren huidige behandeling)	1,000 (1,00-1,00)	0,920 (0,88-0,96)
Verandering vanwege levertoxiciteit	Sterftetekans per week	0,030 (0,01-0,05)	0,023 (0,00-0,04)
	Succeskans per week	0,056 (0,02-0,10)	0,062 (0,02-0,10)
	Kans op falen per week (= continueren huidige behandeling)	0,914 (0,87-0,95)	0,915 (0,88-0,96)
Verandering vanwege andere redenen	Sterftetekans per week	0,025 (0,01-0,05)	0,010 (0,00-0,03)
	Succeskans per week	0,069 (0,03-0,11)	0,119 (0,06-0,18)
	Kans op falen per week (= continueren huidige behandeling)	0,906 (0,87-0,95)	0,870 (0,81-0,93)

Conclusie:

De WAR kan zich vinden in de gebruikte inputparameters.

4.k. Univariate gevoeligheidsanalyses

De aanvrager heeft de volgende univariate gevoeligheidsanalyses uitgevoerd:

- een analyse zonder discontering
- alle kostprijzen (behalve geneesmiddelenkosten): + 25%
- alle kostprijzen (behalve geneesmiddelenkosten): - 25%
- gebruik van responsrates uit het uitkomstenonderzoek: succes percentages na einde behandeling binnen 12 weken: 69% (voriconazol) en 38% (L-Amb).
- Gebruik van sterftcijfers uitkomstenonderzoek: sterfte bij 12 weken bij niet succesvolle uitkomst: 18% (voriconazol) en 50% (L-Amb).

In de univariate gevoeligheidsanalyses in het dossier is gevarieerd met een percentage van 25%. Er ligt geen bron ten grondslag aan dit percentage. Aangezien de variatie obv van het uitkomstenonderzoek niet was vast te stellen, is er een aanname gedaan, waarbij 25% als plausibele range werd beschouwd. Daarnaast is er een zeer conservatief scenario gepresenteerd waarbij geen niertoxiciteit voor L-Amb is aangenomen (en de 58% correctie factor in het model is verwijderd) en de proportie succes voor L-Amb met 25% wordt verhoogd (Barrett factor) om te bekijken wat de invloed is van de indirecte vergelijking die is uitgevoerd.

Conclusie:

De WAR kan zich vinden in de uitgevoerde gevoeligheidsanalyses.

4.1. Probabilistische gevoeligheidsanalyses

De onzekerheid in de individuele parameters werd onderzocht door probabilistische gevoeligheidsanalyses en geanalyseerd door Monte Carlo simulatie (1.000 iteraties). Voor de klinische inputparameters werden de betrouwbaarheidsintervallen gebruikt zoals gepresenteerd in tabel 11, 13 en 15.

Bij de probabilistische gevoeligheidsanalyse wordt een analyse gedaan over ruim 40 klinische inputparameters waarbij gebruik is gemaakt van de 95% CI's, zoals beschreven in het T=4 dossier.

Conclusie:

De WAR kan zich vinden in de gekozen probabilistische gevoeligheidsanalyses.

4.m. Eindconclusie methoden kosteneffectiviteitsanalyse

De WAR heeft geen kritische punten bij de methoden van het kosteneffectiviteitsonderzoek.

5. Resultaten doelmatigheidsonderzoek

5.a Incrementele en totale effecten

Behandeling van invasieve aspergillose met voriconazol resulteerde in meer LYG ten opzichte van L-Amb.

Tabel 16 Incrementele effecten van behandeling met voriconazol versus L-Amb

	Discontering 1,5%			Discontering 0%		
	Voriconazol	L-Amb	Verschil	Voriconazol	L-Amb	Verschil
12 weken succes proportie	0,53	0,36	0,17	0,53	0,36	0,17
12 weken overleving proportie	0,71	0,66	0,05	0,71	0,66	0,05
Gemiddelde overleving (in jaren)	3,17	2,49	0,67	3,34	2,62	0,72

5.b Incrementele en totale kosten

Behandeling van invasieve aspergillose met voriconazol resulteerde in minder kosten dan behandeling met L-Amb.

Tabel 17 Incrementele en totale kosten van behandeling met voriconazol versus L-Amb

	Discontering 4%			Discontering 0%		
	Voriconazol	L-Amb	Verschil	Voriconazol	L-Amb	Verschil
Totale kosten	€ 49.224	€ 65.645	€ 16.422	€49.360	€65.832	€16.428

5.c Incrementele kosteneffectiviteitsratio 's

Behandeling van invasieve aspergillose met voriconazol is dominant ten opzichte van L-Amb, dit betekent dat voriconazol effectiever is en minder kosten genereert dan L-Amb als primaire behandeling van mogelijk of bewezen invasieve aspergillose.

Tabel 18 Incrementele kosteneffectiviteitsratio 's voriconazol versus L-Amb

ICER	Discontering	Geen discontering
Incrementele kosten per QALY	NVT	NVT
Incrementele kosten per gewonnen levensjaar	Dominant	Dominant

NVT= niet van toepassing

5.d Univariate gevoeligheidsanalyses

De gevoeligheids- en scenarioanalyses (verhoging/ verlaging kostprijzen en gebruik succes percentages uitkomstenonderzoek) laten geen verschillen in resultaat zien.

Er is een conservatief scenario gepresenteerd waarbij geen niertoxiciteit voor L-Amb is aangenomen (58% correctie factor verwijderd uit het model) en de proportie succes voor L-Amb met 25% wordt verhoogd (Barrett factor). De conclusie blijft ongewijzigd, namelijk voriconazol is dominant in vergelijking met L-Amb.

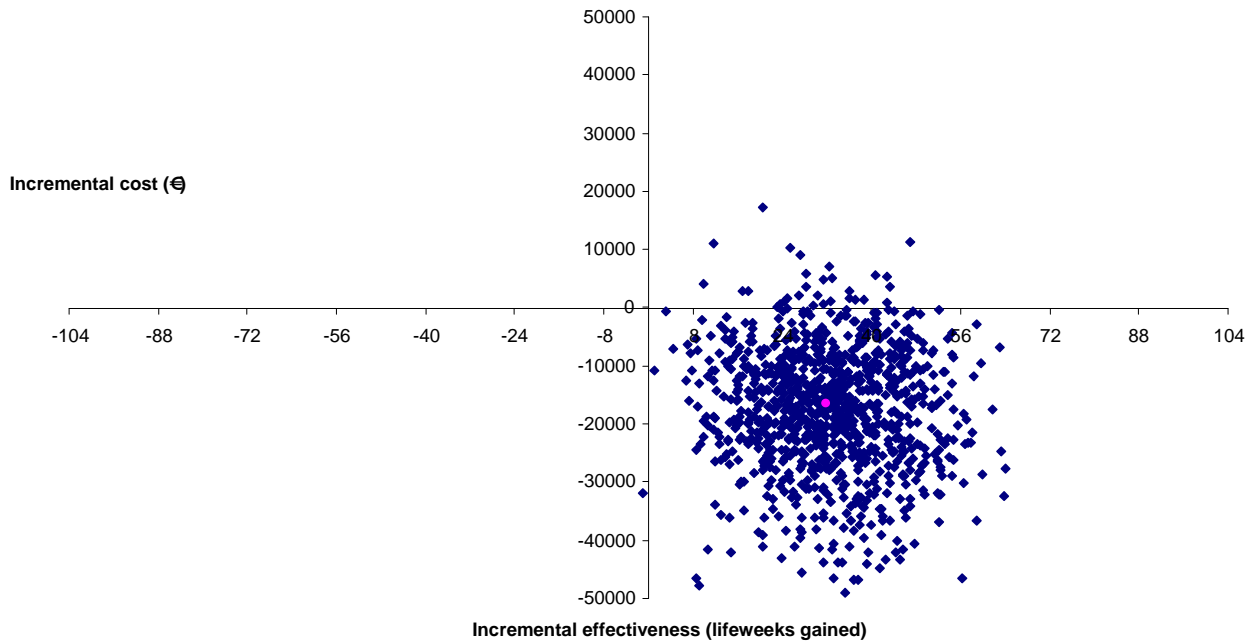
Conclusie:

De WAR kan zich vinden in de resultaten van de gevoeligheidsanalyses.

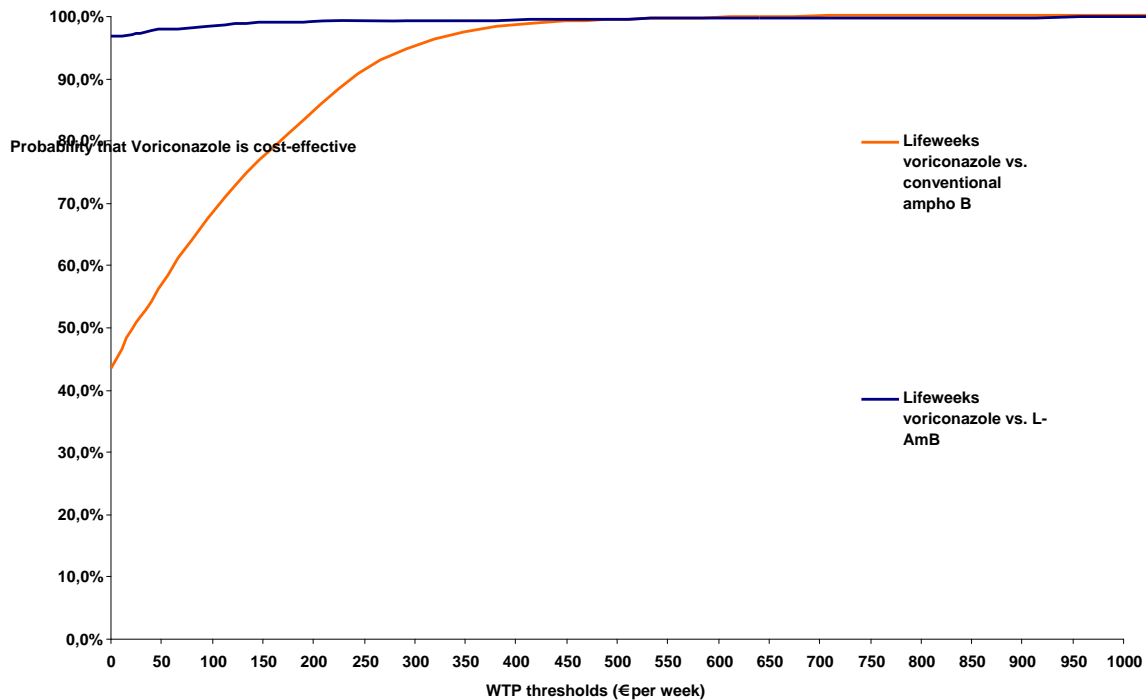
5.e Probabilistische gevoeligheidsanalyses

De probabilistische gevoeligheidsanalyse laat zien dat de kans dat voriconazol de dominante strategie is 97% is. Figuren 2 en 3 laten de resultaten van 1000 runs van de PSA zien in respectievelijk een scatterplot en een 'Cost Effectiveness Acceptability Curve (CEAC).

Figuur 2. Scatterplot met 1000 runs van de PSA



Figuur 3 'Cost Effectiveness Acceptability Curve' van de PSA



5.f Eindconclusie resultaten kosteneffectiviteitsanalyse

Voriconazol lijkt een dominante behandeling vergeleken met L-Amb bij de primaire behandeling van bewezen of waarschijnlijke invasieve aspergillose, wat betekent dat het effectiever is en minder kosten genereert. Ook de gevoeligheidsanalyses veranderen dit resultaat niet.

6. Overwegingen en conclusie

De aanvrager claimt dat het gebruik van voriconazol in lijn is met de geregistreerde indicatie en dat het middel effectief is voor behandeling van bewezen of waarschijnlijke invasieve aspergillose in de klinische praktijk. Dit baseren zij onder andere op de resultaten van een observationeel uitkomstenonderzoek. Behandeling met voriconazol wordt vergeleken met patiënten die L-Amb ontvingen.

Oordeel WAR over claim van de aanvrager:

De WAR is van oordeel dat er op basis van het uitkomstenonderzoek zoals beschreven in het dossier van de aanvrager en in het SWAB rapport voldoende inzicht is gegeven over de doeltreffendheid van het gebruik van voriconazol voor de behandeling van bewezen of waarschijnlijke invasieve aspergillose in de klinische praktijk. Hoewel er geen zwaarwegende conclusies kunnen worden getrokken op basis van het uitkomstenonderzoek vanwege de beperkte bewijslast, lijkt voriconazol binnen het uitkomstenonderzoek tot betere klinische resultaten te leiden dan L-Amb. Voriconazol is het meest gebruikte middel bij primaire behandeling van invasieve aspergillose en de SWAB richtlijnen merken voriconazol als superieur aan bij deze indicatie.

De aanvrager claimt dat voriconazol effectiever is dan L-Amb en minder kosten genereert per behandelde patiënt. Dus de aanvrager claimt dat voriconazol domineert boven behandeling met L-Amb voor de primaire behandeling van bewezen of waarschijnlijke invasieve aspergillose.

Oordeel WAR over claim van de aanvrager:

De kosteneffectiviteitsanalyse is van voldoende methodologische kwaliteit om te kunnen concluderen dat de kosteneffectiviteit van voriconazol vergeleken met L-Amb bij de behandeling van invasieve aspergillose gunstig is. Uit de probabilistische gevoeligheidsanalyse blijkt dat er een kans van 97% is dat voriconazol de dominante strategie is (effectiever tegenover minder kosten).

7. Literatuur

1. T=0 farmacotherapeutische beoordeling voriconazol (Vfend®) voor de primaire behandeling van bewezen of waarschijnlijke invasieve aspergillose, 2007.
2. Vraagstelling Doelmatigheid voriconazol (Vfend®) bij invasieve aspergillose, 2007.
3. Voriconazole compared to liposomal amphotericin B; results from the fungal disease registry. Draft report, PHARMO institute, Utrecht, February 2012.
4. Analysis report for ReGist dataset on invasive fungal infections in the Netherlands. Pre-final 12.07.2013. SWAB and UMC st Radboud, Pharmo institute.
5. Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB). Richtlijnen voor de behandeling van invasieve schimmelinfecties. SWAB, Amsterdam, 2008.
6. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. N Engl J Med, Vol. 347, No. 6 · August 8, 2002.
7. Barrett J, Vardulaki KA, Conlon C et al. A Systematic Review of the Antifungal Effectiveness and Tolerability of Amphotericin B Formulations. Clin Ther 2003. May ;25(5):1295-320. _
8. Notulen adviesraad tbv famraco-economisch model voriconazole.12 november 2002.
9. Z-index. Taxe maart 2012.
10. Nederlandse Zorgautoriteit. DBC tariefapplicatie. <http://dbc-tarieven.nza.nl/Nzatarieven/top.do>. Geraadpleegd 6 maart 2012.
11. Hakkaart- Van Roijen L, Tan SS, Bouwmans CAM. Handleiding voor kostenonderzoek. Methoden en standaard kostprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. Geactualiseerde versie 2010. 31 January 2011.
12. Notulen antifungale adviesraad 15 februari 2012.
13. Jansen JP, Meis JF, Blijlevens NM et al. Economic evaluation of voriconazole in the treatment of invasive aspergillosis in the Netherlands. Curr Med Res Opin. 2005 Oct;21(10):1535-46.
14. Fouillard I, Labopin M, Gratwohl A et al. Outcome of 5651 hematopoietic stem cell transplants for haematological malignancies carried out in Europe in 1993: a reliability study of the registry. Bone Marrow Transplant 2002;30:637-43.
15. INK data

Herbeoordeling na 4 jaar voorlopige opname

Feitelijk kostenbeslag rapport voriconazol (Vfend®) voor de indicatie bewezen of waarschijnlijke invasieve aspergillose

1. Inleiding

In het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen zal het CVZ advies uitbrengen over de werkelijke kosten voor voriconazol (Vfend®) voor de behandeling van invasieve aspergillose. Deze werkelijke kosten dienen te worden bepaald om vast te stellen in hoeverre additionele toetsing noodzakelijk is. Indien het feitelijk kostenbeslag minder dan €2,5 miljoen per jaar bedraagt, is de noodzaak voor verdere beoordeling laag. Deze toetsing vormt samen met de met de claim van de aanvrager met betrekking tot de therapeutische waarde een startpunt voor een mogelijke beoordeling van de effectiviteit en kosteneffectiviteit van dit specifieke specialistische geneesmiddel.

Bij het feitelijk kostenbeslag wordt uitgegaan van het werkelijk aantal patiënten dat tijdens het derde jaar van de additionele financiering is behandeld, de vastgestelde duur van de behandeling, de daadwerkelijk in rekening gebrachte omzetgegevens (door de fabrikanten) en/of de netto inkoopkosten (door de instellingen). Het uitgangspunt is de patiëntendoelgroep waarvoor het CVZ heeft aangegeven dat het middel gezien het belang van de volksgezondheid een therapeutische meerwaarde heeft.

Een schatting van de totale kosten van het gebruik van een intramuraal geneesmiddel wordt gemaakt op basis van de volgende gegevens: literatuurbronnen, richtlijnen van beroepsgroepen en ziekenhuizen, gebruiksgegevens uit de praktijk en schattingen van behandelaren, bij voorkeur verenigd in een beroepsgroep.

2. Uitgangspunten

2.1 Indicatie

Voriconazol is geïndiceerd voor de behandeling van¹:

- invasieve aspergillose
- candidemie bij niet- neutropenische patiënten
- fluconazol-resistente ernstige invasieve Candida-infecties
- ernstige schimmelinfecties veroorzaakt door *Scedosporium* spp. en *Fusarium* spp.

Voriconazol dient in eerste instantie te worden toegediend aan patiënten met progressieve, mogelijk levensbedreigende infecties.

De indicatie voor de aanvraag is de primaire behandeling van bewezen of waarschijnlijke invasieve aspergillose.

De CFH heeft in haar vergadering van 17 december 2007 een therapeutische meerwaarde voor deze indicatie vastgesteld en voriconazol werd voor de indicatie bewezen of waarschijnlijke invasieve aspergillose vanaf 1 oktober 2008 tot 1 januari 2012 (80% vergoeding) additioneel gefinancierd.²

2.2 Aantal patiënten

Gegevens over de incidentie en prevalentie van invasieve aspergillose infecties in Nederland zijn beperkt. De fabrikant schat het aantal patiënten op twee manieren:

1. Extrapolatie van Oostenrijkse incidentiecijfers naar Nederland;
2. Nederlandse intramurale omzetgegevens van Farminform in combinatie met het uitkomstenonderzoek.

1) Perkhofer et al. (2010)³ publiceerden incidentiecijfers van invasieve schimmelinfecties in Oostenrijk van 2,36 gevallen per 100.000 inwoners, gebaseerd op een nationale Oostenrijkse Aspergillose registratie. In deze studie bleek het in 67% van de gevallen te gaan om aspergillose. Omgezet naar Nederlandse cijfers met huidige inwonersaantallen zou dit neerkomen op 395 invasieve schimmelinfecties per jaar waarvan 265 een invasieve aspergillose infectie betreffen. Van de resterende patiënten zal waarschijnlijk ook een deel met voriconazol behandeld worden omdat de behandeling meestal empirisch wordt gegeven en omdat het de primaire behandeling is bij vermoedelijke aspergillose. Op basis van de Oostenrijkse incidentiecijfers zou het aantal patiënten met invasieve schimmelinfecties dat voriconazol zal gebruiken liggen tussen de **265 en 395**. Dit aantal is lager dan wat in 2007 op basis van AMC gegevens geschat is namelijk 480 patiënten.⁴ Ook een recente schatting van het bureau Risicobeoordeling onderzoeksprogrammering uitgevoerd door de ministers van LNV, VROM en VWS komt overeen met deze schatting namelijk 200-400 patiënten.⁵

2) De schatting van het aantal patiënten behandeld met voriconazol op basis van omzetgegevens⁶ en het uitkomstenonderzoek⁷ staat uiteengezet in tabel 1.

Tabel 1. Schatting totaal aantal patiënten behandeld met voriconazol

Schatting aantallen	Aantallen	Bron
Aantal verkochte flacons in 2011	22.999	FarmInform
Maximaal percentage off-label gebruik voriconazol	3%	Uitkomstenonderzoek (2 van de 70 patiënten)
Percentage van patiënten behandeld voor invasieve aspergillose	85%	Uitkomstenonderzoek (56 van de 66 patiënten)
Percentage van het intramurale voriconazol gebruik dat gerelateerd is aan (een mogelijke) invasieve aspergillose	82%	(1-0,03)*0,85
Gemiddelde behandelduur patiënten enkel behandeld met voriconazol (dagen)	10	Uitkomstenonderzoek (n=23)
Gemiddelde behandelduur patiënten behandeld met voriconazol i.c.m. andere antifungale middelen (dagen)	6	Uitkomstenonderzoek (n=21)
Gemiddelde behandelduur patiënten behandeld met voriconazol alleen <u>en</u> i.c.m. andere antifungale middelen (dagen)	8	$= (23/(23+21)*10 + 21/(21+23)*6$
Gemiddelde dosis per dag bij patiënten enkel behandeld met voriconazol (mg)	624	Uitkomstenonderzoek (n=12)
Gemiddelde dosis per dag bij patiënten behandeld met voriconazol i.c.m. andere antifungale middelen (mg)	600	Uitkomstenonderzoek (n=10)
Gemiddelde dosis per dag bij patiënten behandeld met voriconazol alleen <u>en</u> i.c.m. andere antifungale middelen (mg)	613	$= (12/(12+10)*624 + 10/(10+12)*600$
Gemiddeld aantal flacons (van 200 mg) per patiënt enkel behandeld met voriconazol	31	$= 624 \text{ mg} * 10 \text{ dagen} / 200 \text{ mg}$
Gemiddeld aantal flacons (van 200 mg) per patiënt behandeld met voriconazol alleen <u>of</u> i.c.m. andere antifungale middelen	25	$= 613 \text{ mg} * 8 \text{ dagen} / 200 \text{ mg}$
Totaal aantal patiënten behandeld met alleen voriconazol	610	$= 0.82 * (22.999/31)$
Totaal aantal patiënten behandeld met alleen voriconazol <u>of</u> i.c.m. andere antifungale middelen	750	$= 0.82 * (22.999/25)$

Het geschatte aantal patiënten van 750 is geaccordeerd door de beroepsgroep.

Dosering en duur van het gebruik

Voor de standaard dosering van voriconazol moet onderscheid gemaakt worden in een oplaaddosering en een onderhoudsdosering. Het standaard oplaadschema (eerste 24 uur) is intraveneus 6 mg/kg om de 12 uur of oraal bij < 40 kg lichaamsgewicht 200 mg om de 12 uur en bij ≥ 40 kg lichaamsgewicht 400 mg om de 12 uur. Het standaard onderhoudsschema (na 24 uur) is intraveneus 4 mg/kg tweemaal daags of oraal bij < 40 kg lichaamsgewicht 2dd 100 mg en bij ≥ 40 kg lichaamsgewicht 2dd 200 mg.

In het uitkomstenonderzoek bleek de gemiddelde cumulatieve intraveneuze dosering 6240 mg per patiënt te zijn bij voriconazol monotherapie (10 dagen en gemiddeld 624 mg per dag, n=23 en n=12) en 4904 mg per patiënt in de totale groep patiënten die voriconazol gebruikten (dus mono en in combinatie met andere antifungale middelen) (8 dagen en 613 mg per dag, n=44 en n=22). De gemiddelde orale dosering per patiënt was 9724 mg (17 dagen en gemiddeld 572 mg per dag, n=23 en n=16) bij voriconazol monotherapie. Voor de totale groep patiënten die voriconazol gebruikten (voriconazol mono en in combinatie met andere middelen) was de gemiddelde dosering per patiënt 10.760 mg (20 dagen en gemiddeld 538 mg per dag, n=44 en n=30).

2.3 Kosten

De gemiddelde A.I.P. prijs per mg. van voriconazol is €0,17 (tablet) tot €0,68 (poeder). De gemiddelde kosten per patiënt worden geschat tussen de **€ 5.200 en € 5.900** (tabel 2). Deze kosten komen overeen met de geprognosticeerde kosten per patiënt op t=0 (€ 5.988) die gebaseerd waren op de literatuur.

Tabel 2 Schatting jaarlijkse geneesmiddelenkosten voriconazol per patiënt

Item	Waarde	Eenheid	Bron
Gemiddelde AIP intraveneus	€ 135,88	200mg	Z-index. Taxe maart 2012
Gemiddelde AIP oraal	€ 8,53	50 mg	
Geneesmiddelenkosten per mg intraveneus	€0,68	mg	€135,88/200 mg
Geneesmiddelenkosten per mg oraal	€0,17	mg	€8,53/50 mg
Gemiddelde intraveneuze dosering per patiënt alleen behandeld met voriconazol	6.240	mg	Uitkomstenonderzoek
Gemiddelde orale dosering per patiënt alleen behandeld met voriconazol	9.724	mg	Uitkomstenonderzoek
Gemiddelde kosten per patiënt per jaar alleen behandeld met voriconazol	€5.900		= (6.240 mg*€0,68)+ (9.724 mg*€0,17)
Gemiddelde intraveneuze dosering per patiënt behandeld met voriconazol alleen of i.c.m. andere antifungale middelen	4.904	mg	Uitkomstenonderzoek
Gemiddelde orale dosering per patiënt behandeld met voriconazol alleen of i.c.m. andere antifungale middelen	10.760	mg	Uitkomstenonderzoek
Gemiddelde kosten per patiënt per jaar behandeld alleen met voriconazol of i.c.m. andere antifungale middelen	€5.200		= (4.904 mg*€0,68)+ (10.760 mg*€0,17)

3. Feitelijk kostenbeslag

Het feitelijk kostenbeslag is door de aanvrager inzichtelijk gemaakt door gebruik te maken van omzetgegevens aangeleverd door FarmInform. Het deel van de omzet dat gerelateerd zal zijn aan de indicatie bewezen of waarschijnlijke invasieve aspergillose heeft de aanvrager geschat op basis van het uitkomstenonderzoek. De totale intramurale voriconazol omzet was in 2011 € 4,77 miljoen. Op basis van gegevens uit het uitkomstenonderzoek werd geschat dat 82% van de patiënten die voriconazol gebruiken gerelateerd is aan (mogelijke) invasieve aspergillose. Dit zou betekenen dat de feitelijke kosten van voriconazol voor de indicatie invasieve aspergillose in 2011 **€ 3,9 miljoen** zijn.

Als we daarnaast kijken naar het werkelijk aantal patiënten dat voriconazol gebruikte en de kosten per patiënt dan komen we op totale kosten variërend van **€3,2 miljoen** (610 patiënten*€5.200) tot **€4,4 miljoen** (750 patiënten*€5.900).

In 2011 zou de voriconazol omzet voor bewezen of waarschijnlijke invasieve aspergillose dan gelijk zijn aan een bedrag tussen de **€3,2 en €4,4 miljoen**.

4. Referenties

1. Vfend®, EPAR- Product Information (First published 27-10-2009, last updated 20/01/2012). EMA, London.
2. T=0 farmacotherapeutische beoordeling voriconazol (Vfend®) voor de primaire behandeling van bewezen of waarschijnlijke invasieve aspergillose, 2007.
3. Perkhofer S, Lass-Flörl C, Hell M et al. The Nationwide Austrian Aspergillus Registry: a prospective data collection on epidemiology, therapy and outcome of invasive mould infections in immunocompromised and/or immunosuppressed patients. Int J Antimicrob Agents. 2010 Dec;36(6):531-6.
4. T=0 Kostenprognose van opname van voriconazol (Vfend®) voor invasieve aspergillose in de beleidsregel dure geneesmiddelen, 2008.
5. Bureau Risicobeoordeling en Onderzoeksprogrammering. Advies van de directeur bureau risicobeoordeling en Onderzoeksprogrammering aan de ministers van LNV, VROM en VWS. 5 oktober 2010.
6. FarmInform. Intramurale omzetgegevens Vfend 2011.
7. Voriconazole compared to liposomal amphotericin B; results from the fungal disease registry. Draft report, PHARMO institute, Utrecht, February 2012.