



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister voor Medische Zorg en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ DEN HAAG

2018037506

Datum 31 juli 2018  
Betreft Beoordeling isavuconazol (Cresemba®)

**Zorginstituut Nederland**

Zorg II

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

T +31 (0)20 797 85 55

**Contactpersoon**

mw. P. Pasman  
T +31 (0)6 150 485 68

**Onze referentie**

2018037506

Geachte heer Bruins,

In uw brief van 15 januari 2018 (CIBG-18-05659) heeft u Zorginstituut Nederland verzocht een toetsing uit te voeren over de vraag of isavuconazol (Cresemba®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het GVS. Het Zorginstituut heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het GVS-rapport dat als bijlage is toegevoegd.

De fabrikant vraagt opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

Isavuconazol (Cresemba®) is een weesgeneesmiddel en geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor de behandeling van:

- invasieve aspergillose
- mucormycose bij patiënten voor wie amfotericine B niet geschikt is.

Isavuconazol is beschikbaar als capsule van 100 mg. De aanbevolen startdosering is twee capsules (equivalent aan 200 mg isavuconazol) elke 8 uur gedurende de eerste 48 uur (6 toedieningen in totaal). Vervolgens vanaf 12 tot 24 uur na de laatste startdosering is de aanbevolen onderhoudsdosering twee capsules (200 mg) eenmaal daags.

**Uitkomst beoordeling**

Invasieve aspergillose

Uit de overwegingen van het farmacotherapeutische rapport van invasieve aspergillose komt naar voren dat op basis van het aangeleverde bewijs isavuconazol niet inferieur is aan voriconazol bij de behandeling van invasieve aspergillose qua gunstige effecten. Op basis van de beperkte gegevens wordt geconcludeerd dat er geen klinisch relevant verschil is aangetoond in studiemedicatie gerelateerde ongunstige effecten van isavuconazol t.o.v. voriconazol bij de behandeling van invasieve aspergillose. Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat bij de behandeling van invasieve aspergillose bij volwassenen isavuconazol een gelijke therapeutische waarde heeft ten opzichte van voriconazol.

### Mucormycose

Uit de overwegingen van het farmacotherapeutische rapport van mucormycose komt naar voren dat isavuconazol en posaconazol beide effectief lijken als behandeling bij mucormycose, indien het gebruik van amfotericine-B niet geschikt is. Op basis van de beschikbare gegevens lijkt het veiligheidsprofiel van isavuconazol overeen te komen met dat van posaconazol.

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat bij de behandeling van mucormycose bij volwassen patiënten indien amfotericine B behandeling niet geschikt is, isavuconazol een gelijke therapeutische waarde heeft ten opzichte van posaconazol.

### GVS-rapport

Uit het GVS rapport komt naar voren dat isavuconazol (Cresemba®) op basis van de criteria van onderlinge vervangbaarheid als onderling vervangbaar kan worden beschouwd met voriconazol en posaconazol. Voriconazol en posaconazol zijn reeds opgenomen op bijlage 1A in het GVS cluster 0J02ACBO.

Voor isavuconazol oraal is een DDD vastgesteld van 200 mg. Dit komt overeen met de onderhoudsdosering zoals opgenomen in de registratietekst. Als standaarddosering voor isavuconazol kan dus worden uitgegaan van 200 mg.

### **Advies**

Op grond van bovenstaande kan isavuconazol (Cresemba®) worden geplaatst op bijlage 1A, in het GVS cluster 0J02ACBO, waarin opgenomen de triazolen voriconazol (Vfend®) en voriconazol tabletten, en posaconazol (Noxafil®). De standaarddosering van isavuconazol kan worden gesteld op 200 mg.

Hoogachtend,

Arnold Moerkamp  
*Voorzitter Raad van Bestuur*

**Zorginstituut Nederland**  
Zorg II

**Datum**  
31 juli 2018

**Onze referentie**  
2018037506



Zorginstituut Nederland

GVS-rapport 18/06  
isavuconazol (Cresemba®)

Datum 25 juni 2018  
Status Definitief



## Colofon

Zaaknummer	2017008451
Volgnummer	2018013484
Contactpersoon	mevr. drs. P. Pasman, plv. secretaris +31 (0)20 797 80 26
Auteur(s)	M.J. Moen
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Hart - Vaat - Long



## Inhoud

### **Colofon—1**

#### **1 Inleiding—5**

- 1.1 Isavuconazol (Cresemba®)—5
- 1.2 Voorstel fabrikant opname GVS—5

#### **2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—7**

- 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—7
  - 2.1.1 Gelijksortig indicatiegebied—7
  - 2.1.2 Gelijke toedieningsweg—8
  - 2.1.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie—8
  - 2.1.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen—8
- 2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid—9
- 2.3 Conclusie plaatsing op lijst 1A—9

#### **3 Conclusie plaatsing in GVS—11**

#### **4 Literatuur—13**





## 1 Inleiding

In de brief van 15 januari 2018 verzoekt de minister van Medische Zorg het Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel isavuconazol (Cresemba®).

### 1.1 Isavuconazol (Cresemba®)

#### *Samenstelling*

Elke capsule bevat 100 mg isavuconazol (als sulfaat).<sup>[1]</sup>

#### *Geregistreerde indicatie<sup>[1]</sup>*

Isavuconazol is geregistreerd voor gebruik bij volwassenen voor de behandeling van

- Invasieve aspergillose
- Mucormycose bij patiënten voor wie amfotericine B niet geschikt is.

#### *Dosering*

*Startdosering:* 200mg isavuconazol elke 8 uur gedurende de eerste 48 uur (6 toedieningen in totaal). *Onderhoudsdosering:* 200mg eenmaal per dag, vanaf 12 tot 24 uur na de laatste startdosering. De duur van de behandeling moet worden vastgesteld op basis van de klinische respons.<sup>[1]</sup>

### 1.2 Voorstel fabrikant opname GVS

Opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.



## 2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen.

Voor de toetsing van de onderlinge vervangbaarheid van isavuconazol capsules zijn de parenterale middelen buiten beschouwing gelaten, omdat die op basis van de criteria niet in aanmerking komen vanwege een verschil in toedieningsweg. Voor de orale behandeling van invasieve schimmelinfecties zijn de volgende geneesmiddelen reeds opgenomen in het GVS, eveneens behorend tot de groep van de triazolen: voriconazol (Vfend®) en posaconazol (Noxafil®) (samen in cluster 0J02ACBO) en itraconazol (Trisporal®) en fluconazol (Diflucan®) (samen in cluster 0J02ACAO).

De belangrijkste geregistreerde indicatie voor isavuconazol is invasieve aspergillose. Fluconazol is niet geregistreerd voor invasieve aspergillose. Vanwege klinisch relevant verschillen in indicatiegebieden is in het verleden door het CVZ geconcludeerd dat voriconazol niet onderling vervangbaar is met fluconazol. Om deze reden komt fluconazol en daarmee het cluster 0J02ACAO niet in aanmerking voor toetsing van onderlinge vervangbaarheid met isavuconazol.

Om de plaats van isavuconazol in het GVS te kunnen vaststellen zal daarom de onderlinge vervangbaarheid met voriconazol en posaconazol worden getoetst uit het cluster 0J02ACBO.

### 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

#### 2.1.1 Gelijkssoortig indicatiegebied

Voriconazol is geregistreerd voor de behandeling van<sup>[2]</sup>:

- invasieve aspergillose,
- candidemie bij niet-neutropenische patiënten,
- fluconazol-resistente ernstige invasieve *Candida*-infecties (waaronder ook *C. krusei*).
- Behandeling van ernstige schimmelinfecties veroorzaakt door *Scedosporium* spp. en *Fusarium* spp.

Daarnaast staat in de SWAB richtlijn dat voriconazol ook toepasbaar is voor de behandeling van:

- chronische pulmonale aspergillose,
- *Candida*-infecties, en
- empirische therapie bij neutropenische patiënten met onverklaarbare koorts (SWAB, 2017).

Posaconazol is geregistreerd voor de behandeling van<sup>[3]</sup>:

- invasieve schimmelinfecties (aspergillose, fusariose, chromoblastomycose, mycetoom en coccidioidomycose) bij intolerantie voor of onvoldoende effect van de standaardbehandeling (bijvoorbeeld amfotericine B, itraconazol of fluconazol).
- Als profylaxe van invasieve schimmelinfecties bij patiënten met een hoog risico hierop (patiënten die chemotherapie krijgen voor acute myelogene leukemie of myelodysplastische syndromen en recipiënten van hematopoëtische stamceltransplantaten die een immunosuppressieve therapie met hoge dosering ondergaan voor 'graft versus host'-reacties).
- orofaryngeale candidiasis als eerstelijnsbehandeling bij ernstig zieke of

immuungecompromitteerde patiënten (suspensie).

Daarnaast staat in de SWAB richtlijn dat posaconazol ook toepasbaar is voor:

- de behandeling en profylaxe van invasieve schimmelinfecties bij kinderen (NKFK)
- salvage therapie bij mucormycose.

Zowel isavuconazol als voriconazol en posaconazol zijn geïndiceerd voor invasieve aspergillose. Daarnaast kunnen isavuconazol en voriconazol worden toegepast bij invasieve *candida*-infecties. De SWAB richtlijn overweegt het gebruik van isavuconazol en voriconazol niet als eerstelijns therapie bij *candida*-infecties vanwege bewezen superioriteit van echinocandines (zoals caspofungine<sup>1</sup>), wel worden isavuconazol en voriconazol genoemd als mogelijke tweedelijns therapie (tabel 3.1, pagina 34)<sup>[4]</sup>.

Isavuconazol is ook geregistreerd voor de behandeling van mucormycose bij volwassenen indien amfotericine B niet geschikt is. In de SWAB richtlijn<sup>[4]</sup> staat dat zowel behandeling met posaconazol of isavuconazol kunnen worden overwogen indien behandeling met L-AmB heeft gefaald of niet geschikt is vanwege intolerantie.

Conclusie: Op basis van de belangrijkste indicaties is voor de geneesmiddelen isavuconazol, voriconazol en posaconazol sprake van een gelijksoortig indicatiegebied.

#### 2.1.2 Gelijke toedieningsweg

Isavuconazol capsules worden oraal toegediend. Voriconazol en posaconazol kunnen eveneens oraal worden toegediend.

Conclusie: er is sprake van gelijke toedieningsweg.

#### 2.1.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

Voriconazol kan worden gebruikt vanaf een leeftijd van 2 jaar en ouder. De werkzaamheid en veiligheid van isavuconazol en posaconazol zijn niet onderzocht bij een leeftijd jonger dan 18 jaar. Er is voor geen van de middelen sprake van een toedieningsvorm bestemd voor een specifieke leeftijdscategorie.

Conclusie: De genoemde geneesmiddelen zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

#### 2.1.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen

De weging van het criterium klinisch relevante verschillen in eigenschappen berust met name op een beoordeling van de gunstige en ongunstige effecten van isavuconazol ten opzichte van de reeds beschikbare geneesmiddelen voriconazol (zie farmacotherapeutisch rapport<sup>2</sup>) en posaconazol (zie farmacotherapeutisch rapport<sup>3</sup>). Verschillen in de toepasbaarheid en het gebruiksgemak worden wel in de weging meegenomen maar hebben alleen een doorslaggevende rol indien dit tot een klinisch relevante verandering in (on)gunstige effecten leidt.

In het bijgevoegde farmacotherapeutisch rapport<sup>2</sup> over isavuconazol bij invasieve aspergillose wordt beschreven dat het op basis van het aangeleverde bewijs

<sup>1</sup> In een gerandomiseerde trial met 400 patiënten met candidemie of invasieve candidiasis is isavuconazol vergeleken met caspofungine. De primaire uitkomstmaat 'successful overall response' was significant beter met caspofungine (71,1%) dan met isavuconazol (60,3%; aangepast verschil -10,8 (95%BI: -19,9 tot -1,8)).

<sup>2</sup> Isavuconazol bij de behandeling van invasieve aspergillose bij volwassenen.

<sup>3</sup> Isavuconazol bij de behandeling mucormycose bij volwassenen bij wie behandeling met amfotericine B niet geschikt is.

waarschijnlijk is dat isavuconazol non-inferieur is aan voriconazol bij de behandeling van invasieve aspergillose qua gunstige effecten. Daarnaast is het interpreteren van de data over de ongunstige effecten lastig is vanwege de kleine patiëntaantallen in de veiligheidsdatabase en het feit dat deze voornamelijk zijn gebaseerd op de resultaten van slechts één enkele studie (SECURE-studie). Op basis van de beperkte gegevens werd geconcludeerd dat er geen klinisch relevant verschil is aangetoond in studiemedicatie gerelateerde ongunstige effecten.

In het bijgevoegde farmacotherapeutisch rapport over isavuconazol bij mucormycose<sup>3</sup> wordt beschreven dat de VITAL studie en de Greenberg et al. studie laten zien dat isavuconazol en posaconazol beide effectief lijken als behandeling bij mucormycose, indien het gebruik van amfotericine-B niet geschikt is. Ook lijkt het veiligheidsprofiel, op basis van de beschikbare gegevens, van isavuconazol overeen te komen met die van posaconazol.

Conclusie: Geconcludeerd kan worden dat er geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen bestaan tussen isavuconazol, voriconazol en posaconazol.

## **2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid**

Isavuconazol (Cresemba®) is onderling vervangbaar met de andere geneesmiddelen in het GVS cluster OJ02ACBO waarin voriconazol en posaconazol zijn opgenomen.

## **2.3 Standaarddosering**

Voor isavuconazol oraal is een DDD vastgesteld van 200 mg. Dit komt overeen met de onderhoudsdosering zoals opgenomen in de registratietekst. Als standaarddosering voor isavuconazol kan dus worden uitgegaan van 200 mg.



### 3 Conclusie plaatsing in GVS

Op grond van bovenstaande kan isavuconazol tabletten 100 mg (Cresemba®) worden geplaatst op bijlage 1A, in het GVS cluster 0J02ACBO, waarin opgenomen de triazolen voriconazol (Vfend® en voriconazol tabletten) en posaconazol (Noxafil® tablet, maagsapresistent). Voor isavuconazol tabletten kan een standaarddosis van 200 mg worden aangehouden.





## 4 Literatuur

1. European Medicines Agency (EMA). SmPC Cresemba (isavuconazol). Samenvatting van de productkenmerken. 2015. Geraadpleegd via [www.ema.europa.eu/docs/nl\\_NL/document\\_library/.../WC500196128.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/.../WC500196128.pdf).
2. European Medicines Agency (EMA). SmPC Vfend (voriconazol). Samenvatting van de productkenmerken. 2012. Geraadpleegd via [http://www.ema.europa.eu/docs/nl\\_NL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000387/WC500049756.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000387/WC500049756.pdf).
3. European medicines Agency (EMA). SmPC Noxafil (posaconazol). Samenvatting van de productkenmerken. 2017. Geraadpleegd via [http://www.ema.europa.eu/docs/nl\\_NL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000610/WC500037784.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000610/WC500037784.pdf).
4. Stichting werkgroep antibioticabeleid (SWAB). SWAB guidelines for the management of invasive fungal infections, revised version of guidelines from 2008. 2017. Geraadpleegd via [http://www.swab.nl/swab/cms3.nsf/uploads/3AA7A56CE879587BC12581F80061297F/\\$FILE/SWAB%20Richtlijn%20Mycosen%202017%20\(final\).pdf](http://www.swab.nl/swab/cms3.nsf/uploads/3AA7A56CE879587BC12581F80061297F/$FILE/SWAB%20Richtlijn%20Mycosen%202017%20(final).pdf).



Zorginstituut Nederland

## Farmacotherapeutisch rapport isavuconazol (Cresemba®) bij de behandeling van invasieve aspergillose bij volwassenen

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor  
opname in het geneesmiddelenvergoedingsstelsel (GVS)

Datum        25 juni 2018  
Status       Definitief



## Colofon

Zaaknummer	2017008451
Volgnummer	2018002977
Contactpersoon	mevr. drs. P. Pasman, plv. secretaris +31 (0)20 797 80 26
Auteur(s)	mw. M.J. Moen
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket



## Inhoud

### **Colofon 1**

### **Samenvatting 5**

#### **1 Inleiding 5**

- 1.1 Achtergrond 6
- 1.2 Vraagstelling literatuuronderzoek 8

#### **2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies 11**

- 2.1 Zoekstrategie 11
- 2.2 Databases & websites 11
- 2.3 Selectiecriteria 11

#### **3 Resultaten 13**

- 3.1 Resultaten literatuursearch 13
- 3.2 Gunstige effecten 13
- 3.3 Ongunstige effecten 15
- 3.4 Ervaring 21
- 3.5 Toepasbaarheid 21
- 3.6 Gebruiksgemak 23
- 3.7 Eindconclusie therapeutische waarde 23

#### **4 Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas 25**

- 4.1 Oud advies 25
- 4.2 Nieuw advies 25

#### **Bijlage 1: Overzicht geïnccludeerde studies 27**

#### **Bijlage 2: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 28**

#### **5 Literatuur 29**



## Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de therapeutische waarde van isavuconazol (een weesgeneesmiddel) bij de behandeling van invasieve aspergillose bij volwassenen. Isavuconazol is daarbij vergeleken met voriconazol op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Het Zorginstituut heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat bij de behandeling van invasieve aspergillose bij volwassenen isavuconazol een gelijke therapeutische waarde heeft ten opzichte van voriconazol.

De beoordeling van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid, met daarin het advies van Zorginstituut Nederland aan de minister voor Medische Zorg ten aanzien van opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS), is beschreven in het GVS-rapport van isavuconazol.

*De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 25 juni 2018.*



## 1 Inleiding

### 1.1 Achtergrond

#### 1.1.1 Pathofysiologie aandoening

Invasieve aspergillose is de overkoepelende term voor infecties veroorzaakt door *Aspergillus* schimmels. Gezonde individuen worden over het algemeen niet ziek als ze in aanraking komen met *Aspergillus* schimmels, maar voor immuungecompromitteerde patiënten is dit levensbedreigend.<sup>[1]</sup> Invasieve aspergillose komt voornamelijk voor bij patiënten met langdurige neutropenie door antineoplastische chemotherapie of hematopoëtische stamceltransplantatie, patiënten die immunosuppressieve behandeling krijgen na orgaantransplantatie, patiënten met HIV en patiënten die hoge doses corticosteroiden krijgen toegediend. De meeste gevallen van invasieve aspergillose worden veroorzaakt door *Aspergillus fumigatus* en in mindere mate door *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus* of *Aspergillus clavatus*. De transmissie vindt plaats door inademing van sporen, waarna in eerste instantie een infectie van de longen kan ontstaan in patiënten met een ernstig verminderde weerstand. Na het ontstaan van een infectie van de longen kan de *Aspergillus* schimmel zich via het bloed verder door lichaam verspreiden en andere organen infecteren zoals het centraal zenuwstelsel en het cardiovasculaire systeem.

De prognose bij invasieve aspergillose is sterk afhankelijk van de tijdsduur vanaf infectie tot het instellen van de behandeling. Net als bij andere invasieve schimmelinfecties (niet endemisch) wordt bij de diagnose invasieve aspergillose onderscheid gemaakt tussen bewezen, waarschijnlijke en mogelijke invasieve aspergillose, zoals vastgesteld in de criteria van de 'European Organization for Research and Treatment of Cancer and Mycoses Study Group' (EORTC/MSG)<sup>[2]</sup>. Medicatie kan hierdoor gestart worden nog voordat de diagnose definitief bewezen is.<sup>[2, 3]</sup> Om de diagnose waarschijnlijke of mogelijke invasieve aspergillose te kunnen stellen, wordt getoetst op de aanwezigheid van:

1. Bestaande risicofactoren voor invasieve aspergillose (bv. langdurige neutropenie, langdurig corticosteroïdgebruik of stamceltransplantatie).
2. Klinische verschijnselen die overeenkomen met de aandoening (bv. koorts, lage luchtweginfectie, tracheabronchitis of afwijkingen op een hoge resolutie CT-scan).
3. Microbiologische criteria die wijst op aanwezigheid van *Aspergillus* schimmel (directe of indirecte test).

Indien sprake is van de aanwezigheid van punt 1 en 2, wordt gesproken over mogelijke invasieve aspergillose. Als daar microbiologische criteria bijkomen (punt 3), wordt gesproken van waarschijnlijke invasieve aspergillose. Ten slotte wordt de diagnose invasieve aspergillose bewezen geacht als:

- Er een voor *Aspergillus* positieve celkweek is verkregen uit geïnfecteerd weefsel dat normaliter steriel is (bv. cerebrospinale vloeistof) of als;
- Histopathologisch een invasieve schimmelinfectie wordt vastgesteld in combinatie met een voor *Aspergillus* positieve celkweek van hetzelfde biopt.<sup>[2]</sup>

#### 1.1.2 Symptomen

Het ziektebeeld begint met koorts die niet reageert op antibiotica, hoesten, dyspneu, slijmproductie en soms pijn bij diep zuchten.<sup>[4-7]</sup> Invasieve aspergillose is een niet veelvoorkomende, levensbedreigende ziekte. Onbehandeld sterft 95% van de patiënten met invasieve aspergillose (zie §1.1.4).

### 1.1.3 Incidentie / Prevalentie

Gegevens over de incidentie en prevalentie van invasieve aspergillose infecties in Nederland zijn beperkt. Er zijn wel gegevens uit Frankrijk beschikbaar. Volgens Bitar et al.<sup>[8]</sup> is de incidentie van invasieve aspergillose ongeveer 1,4 gevallen per 100.000 inwoners. Wanneer wordt uitgegaan van ongeveer 17 miljoen Nederlanders, komt dit neer op ongeveer 238 nieuwe patiënten per jaar. De incidentie ligt iets hoger (ongeveer 1,8) wanneer er alleen naar volwassenen gekeken wordt. Wanneer wordt uitgegaan van ongeveer 13 miljoen volwassen Nederlanders, komt dit neer op ongeveer 234 nieuwe volwassen patiënten per jaar.

### 1.1.4 Ernst

In een studie met 152 patiënten met waarschijnlijke of bewezen invasieve aspergillose stierf 60,5% (92 patiënten).<sup>[9]</sup> Dit percentage is zelfs hoger bij patiënten met invasieve aspergillose die niet worden behandeld, namelijk 95%.<sup>[10]</sup> De mortaliteit die geassocieerd wordt met behandelde invasieve aspergillose blijft substantieel; in de studie van Bitar et al. uit 2014 lag dit percentage op 28,5%.<sup>[8]</sup> De prognose bij invasieve aspergillose is sterk afhankelijk van de tijdsduur vanaf infectie tot het instellen van de behandeling.

### 1.1.5 Standaardbehandeling / Vergelijkende behandeling<sup>[11, 12, 1]</sup>

De 'stichting werkgroep antibioticabeleid' (SWAB) heeft in 2008 een richtlijn uitgebracht voor de behandeling van invasieve schimmelinfecties. Volgens de richtlijn zijn zowel polyenen als azolen actief tegen *Aspergillus* soorten. Voriconazol wordt echter aanbevolen als primaire behandeling van acute invasieve aspergillose. De aanbeveling voor voriconazol als primaire behandeling bij invasieve aspergillose zijn met name gebaseerd op de gerandomiseerde studie van Hubrecht et al.<sup>[13]</sup> waarin bleek dat voriconazol superieur is ten opzichte van amfotericine B. De overlevingskans van patiënten met waarschijnlijke of bewezen aspergillose na 12 weken behandelen was 71% met voriconazol en 58% met amfotericine B ( $p=0,01$ ) en het responspercentage was 53% versus 32% ( $p=0,0003$ ). Ook voor de groep met mogelijke aspergillose was het responspercentage van voriconazol hoger dan met amfotericine B (66% versus 39%,  $p<0,02$ ).<sup>[13, 14]</sup>

Er kunnen interindividuele variaties bestaan in de farmacokinetiek van voriconazol (non-lineaire kinetiek en de variabiliteit in biologische beschikbaarheid) en de concentratie moet passen bij het type stam van *Aspergillus* dat de infectie veroorzaakt. De behandeling met voriconazol vereist daarom 'therapeutic drug monitoring' (TDM) voor het optimaliseren en controleren van de effectiviteit en veiligheid (2-3 dagen na de eerste toediening en vervolgens één of twee keer per week).<sup>[1]</sup>

Naast het gebruik van medicatie bij de behandeling van invasieve aspergillose kan het noodzakelijk zijn om geïnfecteerd weefsel chirurgisch te verwijderen.

In de herziende (recent vastgestelde) versie van de SWAB richtlijn uit 2017 staat: "Voor de primaire behandeling van invasieve aspergillose met bewezen gevoeligheid voor azolen acht de commissie de werkzaamheid van isavuconazol en voriconazol gelijk. Het feit dat isavuconazol lineaire farmacokinetiek heeft en een mogelijk beter veiligheidsprofiel, zoals gesuggereerd wordt in de SECURE-studie, wegen mogelijk op tegen de gelimiteerde klinische ervaring met isavuconazol ten opzichte van voriconazol."

### 1.1.6 Isavuconazol (Cresemba®) 100 mg harde capsules

#### 1.1.6.1 Geregistreerde indicatie<sup>[15]</sup>

Isavuconazol (Cresemba®) is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor de behandeling van:

- invasieve aspergillose
  - mucormycose bij patiënten voor wie amfotericine B niet geschikt is.
- In dit rapport wordt de therapeutische waarde van isavuconazol bij invasieve aspergillose t.o.v. de standaardbehandeling bepaald.

#### 1.1.6.2 Dosering

Isavuconazol is verkrijgbaar in orale tabletten en in poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie dat 200 mg isavuconazol bevat, wat equivalent is aan 372 mg isavuconazoniumsulfaat. Op basis van de hoge orale biobeschikbaarheid van 98% is afwisselen van intraveneuze en orale toediening geschikt wanneer daar een klinische indicatie voor is.

*IV:* isavuconazoniumsulfaat 372 mg (equivalent aan 200 mg isavuconazol, drie keer per dag op dag 1 en 2, daarna 1 keer per dag IV of overstappen op orale variant. *Oraal:* twee capsules (equivalent aan 200 mg isavuconazol) elke 8 uur gedurende de eerste 48 uur (6 toedieningen in totaal). Daarna de aanbevolen onderhoudsdosering van twee capsules (equivalent aan 200 mg isavuconazol) eenmaal daags, vanaf 12 tot 24 uur na de laatste startdosering.

Optimale target concentraties zijn nog niet vastgesteld, maar worden op basis van dierproeven geschat tussen de 2 en 4 mg/l. Voor andere, meer bestudeerde azolen geldt dat de plasmaconcentraties gecorreleerd zijn aan de klinische uitkomsten en daarom verwacht de SWAB commissie dat dit ook het geval zal zijn voor isavuconazol. De SWAB commissie adviseert daarom TDM (bv. elke week nadat de benodigde concentratie bereikt is) voor alle patiënten die isavuconazol krijgen totdat meer studieresultaten beschikbaar zijn.

De duur van de behandeling moet worden vastgesteld op basis van de klinische respons. Bij langdurige behandelingen die langer duren dan 6 maanden, dienen de voordelen en risico's zorgvuldig tegen elkaar te worden afgewogen.

#### 1.1.6.3 Werkingsmechanisme

"Isavuconazol is de werkzame stof die wordt gevormd na orale (of intraveneuze) toediening van isavuconazoniumsulfaat. Isavuconazol heeft een fungicide werking doordat het de synthese van ergosterol, een sleutelcomponent van het schimmelcelmembraan, blokkeert door de remming van het van cytochroom P-450 afhankelijke enzym 'lanosterol 14-alfa-demethylase'. Dit enzym is verantwoordelijk voor de omzetting van lanosterol in ergosterol. Dit resulteert in een ophoping van gemethyleerde sterolpercursoren en een depletie van ergosterol in het celmembraan, met als resultaat dat de structuur en functie van het schimmelcelmembraan worden verzwakt." [15]

#### 1.1.6.4 Bijzonderheden

Isavuconazol is een weesgeneesmiddel.

## 1.2 Vraagstelling literatuuronderzoek

### 1.2.1 Vraagstelling

Wat is de therapeutische waarde van isavuconazol (Cresemba®) bij de behandeling van invasieve aspergillose t.o.v. voriconazol (o.a. Vfend®) bij volwassenen?

### 1.2.2 Patiëntenpopulatie

Volwassen patiënten met invasieve schimmelinfectie. Maar om de gunstige effecten van het middel t.o.v. de standaardbehandeling te kunnen vaststellen hebben wij

alleen de subgroep van patiënten met bewezen of waarschijnlijke invasieve aspergillose bestudeerd.

### *1.2.3 Interventie*

Behandeling van patiënten met een invasieve schimmelinfectie vindt initieel plaats in het ziekenhuis. Isavuconazol is beschikbaar voor toepassing als infusie en als orale capsules voor de nabehandeling (intraveneus (IV) naar orale 'stepdown'). De vergoedingsaanvraag is voor de orale variant van isavuconazol. Wij hebben ervoor gekozen om de effectiviteit van isavuconazol (oraal en IV gezamenlijk) te bepalen, de redenen hiervoor waren: De dosering van de orale toedieningsvorm van isavuconazol is overeenkomstig met die van IV. Verder wordt in de SWAB-richtlijn geen voorkeur uitgesproken voor een bepaalde toedieningsvorm en kunnen beide toedieningsvormen na elkaar gebruikt kunnen worden.

### *1.2.4 Behandeling waarmee wordt vergeleken*

De in de SWAB richtlijn<sup>[1]</sup> aanbevolen primaire behandeling van acute invasieve aspergillose bij volwassenen is voriconazol (o.a. Vfend®). Daarom wordt in dit rapport vergeleken met voriconazol.

### *1.2.5 Relevante uitkomstmaten*

*Cruciale gunstige effect uitkomstmaten:* Sterfte en het succespercentage (zoals bepaald door een onafhankelijk data-review comité (DRC)). Succes is gedefinieerd als de som van partiële en complete respons op de behandeling. Dit betekent dat stabiele ziekte, geen respons of falen niet in de definitie van succespercentage zijn meegenomen. De mate van respons is bepaald op basis van klinische, mycologische en/of radiologische gegevens. Tijdens een door de FDA gesponsorde workshop in 2009 is besloten dat een 10% non-inferioriteit marge voor sterfte door serieuze infectieziekten als klinisch acceptabel beschouwd wordt.<sup>[16]</sup> Als klinische relevantiegrens voor het succespercentage hebben wij gekozen voor dezelfde grens, namelijk 10%.

*Cruciale ongunstige effect uitkomstmaten:* De uitkomstmaten 'ernstige studiemedicatie gerelateerde ongunstige effecten' en 'staken vanwege studiemedicatie gerelateerde ongunstige effecten' zijn volgens het Zorginstituut cruciaal en wegen het zwaarst mee in de beoordeling van de ongunstige effecten. Omdat voor deze uitkomstmaten geen grenswaarde voor een klinisch relevant effect is vastgesteld, hebben wij de default waarde van 0,75 en 1,25 voor het relatief risico aangehouden.

### *1.2.6 Relevante follow-up duur*

De duur van de behandeling moet worden vastgesteld op basis van de klinische respons. Dit maakt het gecompliceerd om de relevante follow-up te bepalen.

### *1.2.7 Vereiste methodologische studiekenmerken*

RCT.



## 2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies

### 2.1 Zoekstrategie

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA). Tevens is er een literatuursearch verricht met de zoektermen: [isavuconazole OR cresemba] AND [invasive aspergillosis\* OR aspergillus]. Met deze zoekstrategie hebben we één direct vergelijkende RCT gevonden en daarom hebben wij niet verder gezocht naar studies waarin de effectiviteit van voriconazol is bepaald.

### 2.2 Databases & websites

De literatuursearch is doorgevoerd in Medline en de Cochrane Library op 27 februari 2018.

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende richtlijnen voor invasieve aspergillose bij volwassenen: SWAB.<sup>[12, 1]</sup>

### 2.3 Selectiecriteria

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

Het volgende inclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen: Vergelijkende klinische gerandomiseerde onderzoeken naar de effectiviteit van isavuconazol ten opzichte van voriconazol bij invasieve aspergillose.



## 3 Resultaten

### 3.1 Resultaten literatuursearch

Er is één studie geïnccludeerd op basis van de literatuursearch. De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 1. De geïnccludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 2.

### 3.2 Gunstige effecten

#### 3.2.1 Evidentie

*Opzet:* De werkzaamheid en veiligheid van isavuconazol werd direct vergeleken met voriconazol in een non-inferioriteit studie (genaamd SECURE<sup>[17]</sup>). Het betreft een fase III dubbelblinde RCT. Volwassen patiënten (n=527) met een mogelijke, waarschijnlijke of bewezen invasieve schimmelinfectie<sup>1</sup> werden gerandomiseerd en behandeld met isavuconazol<sup>2</sup> of voriconazol<sup>3</sup>. Belangrijke exclusiecriteria waren: ernstige leverinsufficiëntie (o.a. bilirubine  $\geq 3 \times$  ULN), matige tot ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring  $< 50$  ml/min) en patiënten met een hoog risico op QT/QTc verlenging (baseline verlenging van QTcF  $\geq 500$  ms; risicofactoren voor torades de pointes; gelijktijdig gebruik van medicatie die het QT/QTc interval verlengt). De behandeling werd gedurende 48 uur intraveneus toegediend, gevolgd door eenmaal daags een intraveneuze (IV) óf orale behandeling. In totaal wisselde 78% van de patiënten van IV naar orale behandeling (194 van de 258 bij isavuconazol en 206 van de 258 bij voriconazol). De mediane behandelingsduur was 45 dagen met isavuconazol en 47 dagen met voriconazol.

De primaire uitkomstmaat was sterfte (ongeacht de oorzaak) op dag 42 in patiënten met mogelijke, waarschijnlijke of bewezen invasieve schimmelinfectie die ten minste een dosis studiemedicatie toegediend hadden gekregen ('intention-to-treat' (ITT) populatie). Deze uitkomstmaat is ook op dag 84 gemeten. De belangrijkste secundaire uitkomstmaat was het succespercentage<sup>4</sup> aan het einde van de behandeling (zoals vastgesteld door een onafhankelijk gegevensbeoordelingscomité (GBC)). Het succespercentage<sup>4</sup> aan het einde van de behandeling is gemeten bij patiënten met bewezen en waarschijnlijke invasieve schimmelinfectie (modified intention-to treat' (mITT) populatie) en bij patiënten met bewezen en waarschijnlijke invasieve aspergillose (mycological ITT, oftewel myITT)

*Resultaten:* Het GBC stelde op baseline bij 65 (13%) patiënten met bewezen en bij 207 (40%) patiënten waarschijnlijke invasieve schimmelinfectie vast. Mogelijke invasieve schimmelinfectie werd vastgesteld bij 196 (38%) patiënten en bij 48 (9%) patiënten was er uiteindelijk geen bewijs voor een invasieve schimmelinfectie.

In dit rapport zijn de resultaten van de patiëntenpopulatie met bewezen en waarschijnlijke invasieve aspergillose (myITT) gepresenteerd, omdat deze populatie overeen komt met de aangevraagde indicatie. De populatie met waarschijnlijke en bewezen invasieve aspergillose (myITT) bestond uit 123 patiënten in de isavuconazol groep en 108 in de voriconazol groep. De gemiddelde leeftijd was 51,2 jaar ( $\pm 15,3$ ) en 60,6% van de patiënten waren mannen. De meest voorkomende (primaire) diagnoses voor de onderliggende ziekte waren leukemie en lymfoom. De uitgangswaarden lijken goed verdeeld over de studie-armen, uitgezonderd geslacht

<sup>1</sup> Veroorzaakt door Aspergillus of een andere filamenteuze schimmel

<sup>2</sup> 372mg isavuconazoniumsulfaat (pro drug; staat gelijk aan 200 mg isavuconazol); drie keer per dag intraveneus op dag 1 en 2, en daarna óf intraveneus of oraal.

<sup>3</sup> 6 mg/kg intraveneus tweemaal daags op dag 1, 4mg/kg intraveneus tweemaal daags op dag 2, en daarna 4mg/kg tweemaal daags intraveneus óf 200 mg oraal tweemaal daags vanaf dag 3.

<sup>4</sup> Succes is de som van partiële en complete respons. De mate van respons is bepaald op basis van klinische, mycologische en/of radiologische gegevens.



en etniciteit. Echter, de CHMP kwam tot de conclusie dat deze verschillen de resultaten niet beïnvloed hebben.

Op dag 42 waren 19% (23/123) van de patiënten in de isavuconazol-arm en 22% in de voriconazol-arm (24/108) gestorven (tabel 1). Het gecorrigeerde behandelingsverschil (isavuconazol – voriconazol) was -2,7% (95%BI: -12,9 tot 7,5); er was dus geen significant verschil tussen de isavuconazol-arm en voriconazol-arm wat betreft sterfte op dag 42. Ook op dag 84 was er geen significant verschil in het percentage patiënten dat was gestorven (-5,7%; 95%BI: -17,1 tot 5,6). Bij beide uitkomstmaten is er wel enige onzekerheid of de interventies aan elkaar gelijkwaardig zijn, omdat de ondergrens van het 95%BI de klinische relevantie grens van 10% overschrijdt.

Het succespercentage<sup>5</sup> aan het eind van de behandeling verschilde niet statistisch tussen patiënten behandeld met isavuconazol en voriconazol (35% versus 39%) (tabel 1). Het gecorrigeerde behandelingsverschil (voriconazol - isavuconazol) was 4,0% (95%BI: -8,0 tot 15,9). Waarschijnlijk zijn de behandelingen gelijkwaardig, al bestaat er enige onzekerheid omdat de bovengrens 95%BI de klinische relevantiegrens van 10% overschrijdt.

### 3.2.2 Discussie

Invasieve aspergillose is een niet veelvoorkomende, levensbedreigende ziekte. Onbehandeld sterft 95% van de patiënten met invasieve aspergillose. In de studie van Hubrecht et al. verlaagde voriconazol dit percentage naar 29% na 12 weken behandelen. Dit percentage is vergelijkbaar als die gevonden in de voriconazol-arm in de SECURE-studie, namelijk 30%.

In de SECURE studie werden de werkzaamheid en veiligheid van IV en orale formularia van isavuconazol en voriconazol direct met elkaar vergeleken. In de populatie met patiënten met alleen bewezen en waarschijnlijke invasieve aspergillose (myITT), verschilde het percentage patiënten dat stierf niet significant op dag 42 (-2,7%) en 84 (-5,7%). Een vergelijkbare conclusie kan getrokken worden bij de uitkomstmaat succespercentage (4,0%). De resultaten bij de groep met bewezen of waarschijnlijke invasieve schimmelinfectie (mITT) waren consistent met die van de groep met alleen bewezen of waarschijnlijke invasieve aspergillose (myITT).

Er kunnen interindividuele variaties bestaan in de farmacokinetiek van voriconazol (non-lineaire kinetiek en de variabiliteit in biologische beschikbaarheid) en de concentratie moet passen bij het type stam van *Aspergillus* dat de infectie veroorzaakt. De behandeling met voriconazol vereist daarom 'therapeutic drug monitoring' (TDM) voor het optimaliseren en controleren van de effectiviteit en veiligheid (2-3 dagen na de eerste toediening en vervolgens één of twee keer per week).<sup>[1]</sup> Om de blindering in stand te houden is TDM niet gebruikt in de SECURE-studie. Het valt dus niet uit te sluiten dat dit de studieresultaten beïnvloed kan hebben. In een andere gerandomiseerde studie<sup>[18]</sup> heeft gebruik van TDM bij voriconazol geleid tot significant hogere succespercentages. Mogelijk zijn de gunstige effecten van voriconazol t.o.v. isavuconazol in de SECURE studie daardoor iets onderschat.

### 3.2.3 Conclusie

Het sterftepercentage op dag 42 en het succespercentage aan het einde van de

<sup>5</sup> Succes is de som van partiële en complete respons. De mate van respons is bepaald op basis van klinische, mycologische en/of radiologische gegevens.

behandeling zijn gelijkwaardig bij behandeling met isavuconazol of voriconazol. Mogelijk zijn de resultaten in de voriconazol-arm onderschat omdat TDM niet is toegepast in de SECURE studie. Op basis van het aangeleverde bewijs is het waarschijnlijk dat isavuconazol non-inferieur is aan voriconazol bij de behandeling van invasieve aspergillose qua gunstige effecten.

### 3.3 Ongunstige effecten

#### 3.3.1 Evidentie

De incidentie van de ongunstige effecten zoals beschreven in tabel 2 zijn afkomstig van 403 patiënten die met isavuconazol zijn behandeld en meer dan 2.000 patiënten die met voriconazol zijn behandeld. De meest voorkomende ongunstige effecten die volgens de behandelaar gerelateerd waren aan de behandeling met isavuconazol zijn verhoogde uitslagen in levertests<sup>6</sup>, misselijkheid, braken, dyspneu, buikpijn, diarree, reactie op de injectieplaats, hoofdpijn, hypokaliaemie en huiduitslag. Bij voriconazol waren dit visuele stoornissen, koorts, huiduitslag, braken, misselijkheid, diarree, hoofdpijn, perifeer oedeem, afwijkingen in leverfunctietesten, ademnood en abdominale pijn.

In de SECURE studie kregen 257 patiënten in de isavuconazol-arm en 259 patiënten in de voriconazol-arm ten minste één tablet. De meeste patiënten (~80%) kreeg een ongunstig effect binnen de eerste zeven behandeldagen. De 5 meest voorkomende ongunstige effecten<sup>7</sup> tijdens de SECURE-studie waren misselijkheid (28% isavuconazol-arm versus 30% voriconazol-arm), braken (25% versus 28%), diarree (24% versus 23%), koorts (22% versus 30%) en hypokaliëmie (18% versus 22%). Meer dan 50% van de bijwerkingen werd geclassificeerd als ernstig.

#### *Percentage stakers in de SECURE studie:*

Er staakten numeriek minder patiënten met de behandeling in de isavuconazol-arm dan in de voriconazol-arm vanwege ongunstige effecten *die volgens de behandelaar gerelateerd waren aan de studiemedicatie* (8% versus 14% en RR:0,60; 95% BI:0,36-1,01), maar dit verschil was niet statistisch significant (tabel 1). Wel staakten er significant minder patiënten in de isavuconazol-arm met de behandeling dan in de voriconazol-arm vanwege ongunstige effecten (14% versus 23%, RR:0,63; 95% BI: 0,44-0,92).

#### *Studiemedicatie-gerelateerde ongunstige effecten in de SECURE studie:*

Het percentage patiënten dat *studiemedicatie-gerelateerde ernstige* ongunstige effecten meldde lijkt vergelijkbaar tussen de studie-armen (11% versus 11% en RR:0,97; 95% BI:0,60-1,59), al bestaat hier onzekerheid over doordat het 95% BI beide klinische relevantie grenzen overschrijdt (tabel 1). Verder werd een significant lager aantal *studiemedicatie-gerelateerde* ongunstige effecten gemeld in de isavuconazol-arm dan in de voriconazol-arm (42% versus 60%, RR:0,71; 95% BI: 0,60-0,84). Bij de volgende systeem-/orgaanklassen waren er verschillen in *studiemedicatie-gerelateerde* ongunstige effecten in het voordeel van isavuconazol ten opzichte van voriconazol: hepatobiliaire aandoeningen (2% vs. 10%,  $p < 0,001$ ), oogziekten (3% vs. 11%,  $p = 0,005$ ) en psychische stoornissen (2% vs. 11%,  $p < 0,001$ ) en bij het volgende orgaanklasse ten nadele: ademhalingsstelsel (6% vs. 2%,  $p = 0,01$ ). Verder waren er ook verschillen bij de uitkomstmaat 'labwaarden' in

<sup>6</sup> Verhoogde uitslagen in levertesten omvatte o.a. verhoogde alanineaminotransferase, verhoogde aspartaataminotransferase, etc. In een studie van 516 patiënten met een invasieve schimmelinfectie werden verhoogde levertransaminasen (alanineaminotransferase of aspartaataminotransferase) waarden  $>3x$  normale bovenste grenswaarde aan het eind van de isavuconazol behandeling bij 4,4% van de patiënten en  $>10x$  bij 1,2% van de patiënten.

<sup>7</sup> Incidentie  $\geq 5\%$ .

het voordeel van isavuconazol (10% vs. 18%,  $p=0,005$ ).

*Ongunstige effecten (ongeacht de oorzaak) in de SECURE studie:*

Tot slot, werden er geen significant verschillen gevonden bij de uitkomstmaat ongunstige effecten (96% versus 98%;  $p=0,12$ ). In de volgende systeem orgaanklassen werden wel significante verschillen in ongunstige effecten gevonden in het voordeel van isavuconazol ten opzichte van voriconazol: huidziekten (34% vs. 42%,  $p=0,04$ ), oogziekten (15% vs. 27%,  $p=0,002$ ) en hepatobiliaire ziekten (9% vs. 16%,  $p=0,02$ ).

### 3.3.2 Discussie

De SECURE-studie was gericht op het aantonen van non-inferioriteit van isavuconazol ten opzichte van voriconazol. Er zijn geen studiegegevens beschikbaar over de ongunstige effecten bij langdurig gebruik van isavuconazol. Een vergelijking tussen de ongunstige effecten bij langdurig gebruik van isavuconazol versus voriconazol kunnen daarom niet gemaakt worden. Ten slotte is het lastig om de ongunstige effecten van het geneesmiddel te onderscheiden van de onderliggende aandoening(en).

Invasieve aspergillose is een niet veelvoorkomende, levensbedreigende ziekte. Onbehandeld sterft 95% van de patiënten met invasieve aspergillose. Een tijdige inzet van therapie is daarom noodzakelijk bij dit type infectie. Behandeling met isavuconazol en voriconazol gaan beide gepaard met een hoge incidentie van ongunstige effecten. Verhoging van lever transaminasen, infusie gerelateerde ongunstige effecten en ernstige huidreacties (voornamelijk bij langdurig gebruik) zijn belangrijke bijwerkingen die voorkomen bij middelen uit deze klasse. Andere effecten die kunnen optreden bij middelen uit deze klasse (zoals voriconazol) zijn anafylaxie, QT verlenging/ torsades de pointes, visuele bijwerkingen, psychiatrische stoornissen en acute pancreatitis. Op basis van de beschikbare data concludeerde de CHMP dat het veiligheidsprofiel van isavuconazol overeenkwam met die van andere middelen uit deze klasse (triazolen).

In de SECURE studie waren er significant minder meldingen van studiemedicatie-gerelateerde ongunstige effecten in de isavuconazol-arm t.o.v. de voriconazol-arm (42% versus 60%). Daarnaast was er in de isavuconazol-arm een significant minder patiënten die de behandeling stakten vanwege ongunstige effecten (14% versus 23%). In deze uitkomstmaat zijn meerdere redenen voor staken van de behandeling meegenomen. Bij de uitkomstmaat 'staken vanwege studiemedicatie gerelateerde bijwerkingen' was het verschil niet statistisch significant. In de systeem orgaanklassen huidziekten, oogziekten en hepatobiliaire ziekten werden statistisch significante verschillen gevonden in ongunstige effecten in het voordeel van isavuconazol ten opzichte van voriconazol, maar vanwege de gelimiteerde veiligheidsdatabase van isavuconazol zegt de CHMP dat deze uitkomsten met zorg geïnterpreteerd dienen te worden. Dit mede omdat, vanwege multiple-testing, vals positieve resultaten niet kunnen worden uitgesloten.

In de EPAR staat bij de conclusie over de 'benefit-risk balance' dat de CHMP, op basis van de gegevens die aangeleverd waren door de fabrikant, geen conclusie kon trekken of isavuconazol een betere risico-baten balans had t.o.v. andere triazolen bij de behandeling van invasieve aspergillose. Dit was ondanks het feit dat in de meeste systeem-/orgaanklassen isavuconazol (numeriek of significant) lagere incidentie van ongunstige effecten en er (numeriek of significant) minder stakers waren vanwege ongunstige effecten in de isavuconazol-arm t.o.v. de voriconazol-arm.

De CHMP vond de veiligheidsdata lastig te interpreteren vanwege de relatief kleine groep patiënten (n=403) die bestudeerd was en het feit dat de gegevens voornamelijk afkomstig waren van één studie met 257 patiënten. Hierdoor kon het risico van niet-veelvoorkomende, maar belangrijke bijwerkingen (zoals hepatotoxiciteit en carcinogeniteit) niet worden uitgesloten. Isavuconazol is een weesgeneesmiddel en dus is het verzamelen van voldoende studiegegevens een uitdaging.

De CHMP kwam uiteindelijk tot de conclusie dat een schijnbaar veiligheidsvoordeel van isavuconazol mogelijk een voordeel kan opleveren bij de behandeling van patiënten met invasieve aspergillose, maar dat dit nog niet bewezen was. Dit is in lijn met het advies in de Nederlandse behandelrichtlijn van de SWAB waarin beide middelen worden aanbevolen als eerstelijnsbehandeling. De SWAB geeft verder aan dat voor isavuconazol het veiligheidsprofiel beter lijkt te zijn dan voriconazol, maar dat in de komende jaren moet blijken of dit daadwerkelijk zo is als er met isavuconazol meer klinische ervaring is opgebouwd.<sup>[1]</sup>

Voor het optimaliseren van de effectiviteit en veiligheid wordt bij behandeling met voriconazol in de praktijk gebruik gemaakt van 'therapeutic drug monitoring' (TDM) omdat de kinetiek van voriconazol non-lineair is en omdat de biologische beschikbaarheid variabel is. Isavuconazol heeft lineaire kinetiek en heeft dus in principe geen TDM nodig bij de behandeling.<sup>8</sup> Om de blinding in stand te houden is TDM niet gebruikt in de SECURE-studie. Het valt niet uit te sluiten dat het verschil in ongunstige effecten tussen isavuconazol en voriconazol kleiner zou zijn geweest als TDM wel zou zijn ingezet in de SECURE-studie. Echter, in een andere gerandomiseerde studie<sup>[18]</sup> heeft gebruik van TDM bij voriconazol geleid tot gelijke incidentie van ongunstige effecten.

### 3.3.3 Conclusie

Er werden geen significant verschillen gevonden bij de volgende cruciale ongunstige uitkomstmaten: 'ernstige ongunstige effecten die gerelateerde zijn aan de studiemedicatie (11% versus 11% en RR:0,97; 95% BI:0,60-1,59)' en 'staken vanwege studiemedicatie gerelateerde ongunstige effecten (8% versus 14%, RR:0,60; 95% BI:0,36-1,01)'. Wel waren er significant verschillen in het voordeel van isavuconazol ten opzichte van voriconazol bij de volgende uitkomstmaten:

- staken vanwege ongunstige effecten (14% versus 23%, RR:0,63; 95%BI: 0,44-0,92).
- ongunstige effecten die aan de studiemedicatie gerelateerd zijn (42% versus 60%, RR:0,71; 95%BI: 0,60-0,84).
- verschillen in ongunstige effecten in de volgende systeem orgaan klassen (SOCs): huidziekten (34% vs. 42%, p=0,04), oogziekten (15% vs. 27%, p=0,002) en hepatobiliaire ziekten (9% vs. 16%, p=0,02).

Het valt niet uit te sluiten dat het verschil in ongunstige effecten tussen isavuconazol en voriconazol kleiner zou zijn geweest als TDM zou zijn ingezet in de SECURE-studie.

Er is een mogelijk veiligheidsvoordeel voor isavuconazol boven voriconazol bij de behandeling van invasieve aspergillose. Wij concluderen echter, net als de CHMP, dat het interpreteren van deze data lastig is vanwege de kleine patiëntaantallen in de veiligheidsdatabase en het feit dat deze voornamelijk zijn gebaseerd op de resultaten van slechts één enkele studie (SECURE-studie). Op basis van de beperkte gegevens wordt geconcludeerd dat er geen klinisch relevant verschil is aangetoond in (de cruciale) studiemedicatie gerelateerde ongunstige effecten van isavuconazol t.o.v. voriconazol bij de behandeling van invasieve aspergillose.

<sup>8</sup> Desondanks wordt TDM aangeraden door de SWAB vanwege de beperkte klinische ervaring.



Tabel 1: Directe vergelijking isavuconazol versus voriconazol: GRADE evidence profile.

Kwaliteit van bewijs							Aantal patiënten		Effect		Kwaliteit van bewijs	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	isavuconazol	voriconazol	Relatief (95% BI)	Absoluut (95% BI)		
sterfte [ongeacht de oorzaak] (follow up: range 1 dagen tot 42 dagen)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>a</sup>	niet gevonden	23/123 (18.7%)	24/108 (22.2%)	RR 0.84 (0.51 tot 1.40)	<b>Gecorrigeerde RD -2.7%</b> (-12.9 tot 7.5)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
totale succespercentage [zoals vastgesteld door een afhankelijk gegevensbeoordelingscomité] (follow up: tot einde van de behandeling (max. 84 dagen))												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>b</sup>	niet gevonden	43/123 (35.0%)	42/108 (38.9%)	RR 0.90 (0.64 tot 1.26)	<b>Gecorrigeerde RD* 4.0%</b> (-8.0 tot 15.9)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL
ernstige ongunstige effecten [volgens arts gerelateerd aan het geneesmiddel] (follow up: range 1 dagen tot 88 dagen)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig <sup>c</sup>	niet gevonden	28/257 (10.9%)	29/259 (11.2%)	<b>RR 0.97</b> (0.60 tot 1.59)	<b>3 minder per 1.000</b> (45 minder tot 66 meer)	⊕⊕○○ LAAG	CRUCIAAL
staken vanwege ongunstige effecten [volgens arts gerelateerd aan het geneesmiddel] (follow up: range 1 dagen tot 88 dagen)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig <sup>d</sup>	niet gevonden	21/257 (8.2%)	35/259 (13.5%)	<b>RR 0.60</b> (0.36 tot 1.01)	<b>54 minder per 1.000</b> (1 meer tot 86 minder)	⊕⊕⊕○ REDELIJK	CRUCIAAL

BI: betrouwbaarheidsinterval; RR: Risk ratio; RD: Risk difference.

<sup>a</sup> de referentiegroep in deze analyse is isavuconazol.

a. Wij hebben de klinische relevantie grens gesteld op 10%, in overeenstemming met de powerberekening in de studie. De ondergrens van de 95%BI overschrijdt de klinische relevantie grens.

b. Wij hebben de klinische relevantie grens gesteld op 10%. De bovengrens van de 95%BI overschrijdt de klinische relevantie grens. (Let op: in deze analyse is isavuconazol de referentie).

c. Het aantal bestudeerde patiënten is beperkt. De 95%BI overschrijdt aan beide kanten de klinische relevantie grens.

d. Het aantal bestudeerde patiënten is beperkt. De ondergrens van de 95%BI en de puntschatter overschrijden de klinische relevantie grens van 0,75.

Tabel 2: Ongunstige effecten van isavuconazol vergeleken met voriconazol bij patiënten met invasieve aspergillose bij volwassenen.

	<i>isavuconazol</i> <sup>[15]</sup>	<i>voriconazol</i> <sup>[19]</sup>
meest frequent (≥1/10 tot <1/10)	Hypokaliëmie, verminderde eetlust; delirium; hoofdpijn, somnolentie; tromboflebitis; dyspneu, acuut respiratoir falen; braken, diarree misselijkheid, buikpijn; verhoogde uitslagen levertests; huiduitslag, pruritus; nierfalen; pijn op de borst, vermoeidheid; reactie op de injectieplaats.	Sinusitis; agranulocytose, pancytopenie, trombocytopenie, leukopenie, anemie; perifeer oedeem, hypoglykemie, hypokaliëmie, hyponatriëmie; depressie, hallucinatie, angst, insomnia, agitatie, verwardheid; hoofdpijn, convulsie, syncope, tremor, hypertonie, paresthesie, slaperigheid, duizeligheid; visuele stoornis, retinale bloeding; supraventriculaire aritmie, tachycardie, bradycardie; hypotensie, flebitis; ademnood, 'acute respiratory distress'-syndroom, longoedeem; diarree, braken, buikpijn, misselijkheid, cheilitis, dyspepsie, obstipatie, gingivitis; afwijkingen in leverfunctie testen, geelzucht, cholestatische geelzucht, hepatitis; huiduitslag, exfoliatieve dermatitis, alopecia, maculopapulaire huiduitslag, pruritus, erytheem; rugpijn, acuut nierfalen, hematurie; koorts, pijn op de borst, aangezichtsoedeem, asthenie, rillingen; verhoogde bloedcreatininespiegel.
ernstig	Levertoxiciteit (geelzucht, hepatitis, leverfalen) en ernstige dermatologische bijwerkingen (zoals plaveiselcelcarcinoom) <sup>9</sup>	Levertoxiciteit (geelzucht, hepatitis, leverfalen) en ernstige dermatologische bijwerkingen (zoals plaveiselcelcarcinoom).

<sup>9</sup> De studiepopulatie was te klein om niet veel voorkomende ernstige bijwerkingen te detecteren. Deze bijwerkingen zijn niet in de studies gedetecteerd, maar zijn hypothetisch vanwege het vergelijkbare bijwerkingsprofiel van isavuconazol en andere middelen uit dezelfde geneesmiddelenklasse.

### 3.4 Ervaring

De ervaring met isavuconazol is weergegeven in tabel 3.

Tabel 3: Ervaring met isavuconazol vergeleken met voriconazol

	<i>isavuconazol</i>	<i>voriconazol</i>
<i>beperkt</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	X (2015*)	
<i>voldoende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren		
<i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt		X (2002)

\* *Isavuconazol is op de markt vanaf 2015. Huidige beoordeling betreft de orale vorm van isavuconazol.*

#### 3.4.1 Conclusie

De ervaring met isavuconazol is beperkt en die met voriconazol is ruim.

### 3.5 Toepasbaarheid

#### *Contra-indicaties*

Isavuconazol is gecontra-indiceerd bij congenitaal korte QT-syndroom. Bij deze groep patiënten en patiënten met potentieel pro-aritmische factoren (zoals cardiomyopathie) is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van voriconazol.

#### *Specifieke groepen*<sup>[15, 19]</sup>

Voriconazol is geassocieerd met verhoogde waarden in de leverfunctietesten en met klinische tekens van leverschade, zoals geelzucht, en mag bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie alleen gebruikt worden als het voordeel opweegt tegen het mogelijke risico. De onderhoudsdosis bij voriconazol dient te worden gehalveerd bij lichte tot matige levercirrose (Child-Pugh klasse A en B), bij isavuconazol hoeft dit niet. Verder wordt toepassing van beide middelen ontraden bij ernstige chronische cirrose (Child-Pughscore C), vanwege gebrek aan gegevens.

#### *Interacties*

Isavuconazol is substraat voor CYP3A4/5 en UGPST, een matige remmer van CYP3A4/5, een zwakke remmer van P-gp en UGPST en een zwakke inductor van CYP2B6. Combinatie met sterke CYP3A4/5 remmers (zoals ketoconazol) of matige of krachtige CYP3A4/5 inductoren (zoals rifampicine) is gecontra-indiceerd. Voorzichtigheid is geboden met gelijktijdig gebruik van andere sterke CYP3A4/5 remmers (zoals claritromycine) of met lichte tot matige CYP3A4/5 inductoren (zoals aprepitant) vanwege een mogelijke daling van de isavuconazol-plasmaspiegel. Daarnaast is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die in belangrijke mate door CYP3A4/5 worden omgezet en een nauwe therapeutische breedte hebben (zoals tacrolimus, sirolimus en ciclosporine) omdat verhoging tot toxische spiegels mogelijk is. Verder dienen de spiegels van digoxine (Pgp-substraat) te worden vervolgd bij het opstarten of stopzetten van de behandeling met isavuconazol. Mogelijk moet ook de dosering van bupropion (substraat voor CYP2D6 en geringe therapeutische breedte) te worden verhoogd. Tot slot is voorzichtigheid geboden bij combinatie met andere geneesmiddelen die het QTc-interval verkorten (zoals rufinamide).



Voriconazol is substraat voor CYP3A4, CYP2C9 en CYP2C19 en remt deze enzymen. Combinatie met de volgende middelen is daarom gecontra-indiceerd met: pimozide en kinidine (CYP3A4-substraten met kans op QTc-verlenging); rifampicine, carbamazepine, fenobarbital, sint-janskruid, hoge doses ritonavir of hoge doses efavirenz (klinisch relevante verlaging van voriconazol-spiegel); ergotamine, sirolimus (klinisch relevant stijging van de spiegels van deze middelen). Via remming van CYP3A4 wordt de toxische grens eerder bereikt van sommige opiaten, sommige benzodiazepinen, sommige statinen, vinca-alkaloïden, sommige HIV-proteaseremmers en NNRTI's; daarom dient bij gelijktijdig gebruik verlaging van hun dosis van deze middelen te worden overwogen. Gelijktijdig gebruik met rifabutine of fenytoïne dient te worden vermeden vanwege inductie van CYP3A4 door de genoemde stoffen; indien combinatie noodzakelijk dient de dosering van voriconazol te worden verhoogd. Bij gelijktijdig gebruik met ciclosporine of tacrolimus dient de dosis van het immunosuppressivum te worden verlaagd (ciclosporine met de helft en tacrolimus met twee derde) om nefrotoxiciteit te voorkómen; bij staken van voriconazol de spiegel van het immunosuppressivum nauwgezet volgen en de dosering zo nodig weer aanpassen. Daarnaast kunnen de plasmaspiegels van protonpompremmers die een substraat zijn voor CYP2C19 (zoals omeprazol) bij gelijktijdig gebruik stijgen; bij starten van voriconazol bij een al ingestelde omeprazolbehandeling (indien  $\geq 40$  mg/dag) de omeprazoldosering halveren. Tot slot is voorzichtigheid geboden bij combinatie met andere geneesmiddelen die het QTc-interval verlengen (zoals amiodaron).

#### *Waarschuwingen en voorzorgen*

Bij isavuconazol dient monitoring van de leverenzymwaarden te worden overwogen bij een klinische indicatie daarvoor. Bij voriconazol dient de leverfunctie te worden gecontroleerd vóór het begin van de behandeling en ten minste wekelijks gedurende de eerste maand van de behandeling, daarna maandelijks mits de leverfunctie niet verslechtert. Bij klinische klachten en symptomen die overeenkomen met het ontwikkelen van een leveraandoening of bij significante stijging van de leverfunctiewaarden overwegen de toediening te staken.

Bij azool-antimycotica zijn ernstige bijwerkingen op de huid voorgekomen zoals het Stevens-Johnsonsyndroom. Bij optreden van een dergelijke ernstige huidaandoening dient de behandeling definitief te worden gestaakt.

#### *3.5.1 Conclusie*

Isavuconazol is geassocieerd met een verkorting van het QTc-interval en voriconazol met een verlenging. Bij isavuconazol dient monitoring van de leverenzymwaarden te worden overwogen bij een klinische indicatie daarvoor, maar bij voriconazol dient de leverfunctie sowieso gecontroleerd te worden. Triazolen hebben een verhoogde kans op geneesmiddel-geneesmiddel interacties. Isavuconazol is een zwakke CYP3A4-remmer en voriconazol is een sterke CYP3A4-remmer. Mogelijk is de kans op geneesmiddelinteracties met isavuconazol lager dan met voriconazol, maar dit is nog niet bewezen vanwege het kleine aantal patiënten dat (in studieverband) is behandeld met isavuconazol. Op basis van de bovenstaande argumenten concluderen wij dat de toepasbaarheid van isavuconazol iets breder lijkt dan de toepasbaarheid van voriconazol.

### 3.6 Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van isavuconazol is weergegeven in tabel 4.

Tabel 4: Gebruiksgemak van isavuconazol vergeleken met voriconazol

	<i>isavuconazol</i> <sup>[15]</sup>	<i>voriconazol</i> <sup>[19]</sup>
Toedieningswijze; Gebruik van TDM	IV of oraal; zou overwogen moeten worden <sup>[11]</sup>	IV of oraal; wordt aangeraden <sup>[11]</sup>
Toedieningsfrequentie	aanvankelijk 200 mg elke 8 uur gedurende 48 uur (in totaal 6 toedieningen), vervolgens vanaf 12-24 uur na de laatste toediening onderhoudsdosering van 200 mg 1x per dag.  De duur van de behandeling moet worden vastgesteld op basis van de klinische respons.	IV: 6 mg/kg elke 12 uur gedurende 24 uur, daarna tweemaal daags 4 mg/uur. Oraal: gedurende de eerste 24 uur oplaadschema 400 mg elke 12 uur, vervolgens onderhoudsdosering 200 mg 2x per dag. De duur van de behandeling moet worden vastgesteld op basis van de klinische respons.

IV: intraveneus, TDM: therapeutic drug monitoring

#### 3.6.1 Conclusie

Het gebruiksgemak van isavuconazol en voriconazol is even groot. Bij beide middelen dient de behandelduur zo kort mogelijk te worden gehouden, afhankelijk van de klinische en mycologische respons.

### 3.7 Eindconclusie therapeutische waarde

Er is nog maar beperkte klinische ervaring met het gebruik van isavuconazol bij de behandeling van invasieve aspergillose. Uit de data in de SECURE-studie komt naar voren dat het redelijk zeker is dat isavuconazol non-inferieur is aan voriconazol bij de behandeling van invasieve aspergillose qua gunstige effecten (sterfte en succespercentage).

Er werden geen significante verschillen gevonden bij de volgende cruciale ongunstige uitkomstmaten: 'ernstige ongunstige effecten die gerelateerde zijn aan de studiemedicatie(11% versus 11%)' en 'staken vanwege studiemedicatie gerelateerde ongunstige effecten (8% versus 14%)'. Wel waren er significant verschillen in het voordeel van isavuconazol ten opzichte van voriconazol bij de volgende uitkomstmaten:

- staken vanwege ongunstige effecten (14% versus 23%).
- ongunstige effecten die aan de studiemedicatie gerelateerd zijn (42% versus 60%).
- verschillen in ongunstige effecten in de volgende systeem orgaan klassen (SOCs): huidziekten (34% vs. 42%, p=0,04), oogziekten (15% vs. 27%, p=0,002) en hepatobiliaire ziekten (9% vs. 16%, p=0,02).

Het valt niet uit te sluiten dat de verschillen tussen isavuconazol versus voriconazol een overschatting zijn omdat TDM niet is ingezet in de SECURE-studie.

Er is een mogelijk veiligheidsvoordeel voor isavuconazol boven voriconazol bij de behandeling van invasieve aspergillose. Wij concluderen echter, net als de CHMP,

dat het interpreteren van deze data lastig is vanwege de kleine patiëntaantallen in de veiligheidsdatabase en het feit dat deze voornamelijk zijn gebaseerd op de resultaten van slechts één enkele studie (SECURE-studie).

Er zijn geen grote relevante verschillen tussen de toepasbaarheid van isavuconazol en voriconazol, maar de toepasbaarheid van isavuconazol lijkt iets breder dan die van voriconazol. In de SWAB richtlijn wordt geconcludeerd dat isavuconazol een plaats heeft naast voriconazol in de behandeling van invasieve aspergillose.<sup>[1]</sup> Er zijn factoren die de keuze van de medicatie kunnen beïnvloeden. Triazolen hebben een verhoogde kans op geneesmiddel-geneesmiddel interacties. Isavuconazol is een zwakke CYP3A4-remmer en voriconazol is een sterke CYP3A4-remmer. Mogelijk is de kans op geneesmiddelinteracties met isavuconazol lager dan met voriconazol, maar dit is nog niet bewezen vanwege het kleine aantal patiënten dat (in studieverband) is behandeld met isavuconazol. Daarnaast is isavuconazol geassocieerd met een verkorting van het QTc-interval en voriconazol met een verlenging. Bij isavuconazol dient monitoring van de leverenzymwaarden te worden overwogen bij een klinische indicatie daarvoor, maar bij voriconazol dient de leverfunctie sowieso gecontroleerd te worden. Bij de behandeling van invasieve aspergillose bij volwassen patiënten heeft isavuconazol een therapeutische gelijke waarde ten opzichte van voriconazol.

## 4 Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas

### 4.1 Oud advies

Bij de primaire behandeling van bewezen of waarschijnlijke en progressieve, mogelijk levensbedreigende invasieve aspergillose is voriconazol eerste keus. Voriconazol geeft echter meer kans op interacties dan de verschillende formuleringen van amfotericine B. Voor isavuconazol is voor Aspergillus-infecties geen advies vastgesteld over de plaats in de medicamenteuze behandeling.

Verder kan isavuconazol worden toegepast bij zeldzaam voorkomende mucormycose-infecties.

### 4.2 Nieuw advies

Bij de primaire behandeling van invasieve aspergillose met voor azolen gevoelige stammen is voriconazol of isavuconazol eerste keus. Isavuconazol geeft mogelijk minder bijwerkingen en interacties, maar de ervaring met isavuconazol is nog beperkt. Isavuconazol kan als alternatief dienen als niet met voriconazol behandeld kan worden vanwege contra-indicaties of intolerantie.

De standaardbehandeling van mucormycose is het gebruik van liposomaal amfotericine B (ten minste 5 mg/kg) in combinatie met chirurgische debridement en correctie van onderliggende risicofactoren (bv. immunosuppressie, ketoacidose). Als de behandeling faalt of de patiënt niet met liposomaal amfotericine B behandeld kan worden vanwege intolerantie, kan behandeling met posaconazol (off-label) of isavuconazol worden overwogen.



## Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
Maertens, 2015	non-inferioriteit studie, direct vergelijkende fase III RCT	527	Patiënten van 18 jaar of ouder met bewezen, mogelijke of waarschijnlijke invasieve schimmelinfectie, veroorzaakt door Aspergillus schimmel of een andere filamenteuze schimmel.	Behandeling met isavuconazol versus behandeling met voriconazol.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sterfte ongeacht oorzaak binnen 42 dagen.</li> <li>• Totaal succespercentage zoals vastgesteld door een afhankelijk gegevensbeoordelingscomité.</li> <li>• Ernstige ongunstige effecten (volgens arts gerelateerd aan geneesmiddel) binnen 88 dagen.</li> <li>• Staken vanwege ongunstige effecten (volgens arts gerelateerd aan geneesmiddel) binnen 88 dagen.</li> </ul>	Direct vergelijkende studie, risk of bias is laag. Lage patiëntaantallen.

## Bijlage 2: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

<b>Organisatie, ref</b>	<b>Datum</b>	<b>Titel</b>
EMA <sup>[15]</sup>	2015	Samenvatting van de productkenmerken isavuconazol
EMA <sup>[19]</sup>	2012	Samenvatting van de productkenmerken voriconazol
EMA <sup>[10]</sup>	2015	European Public Assessment Report (EPAR) isavuconazol
SWAB <sup>[12]</sup>	2008	Richtlijn 'management of invasive fungal infections'
SWAB <sup>[1]</sup>	2017	Herziene richtlijn (conceptversie) 'management of invasive fungal infections'

## 5 Literatuur

1. Stichting werkgroep antibioticabeleid (SWAB). SWAB guidelines for the management of invasive fungal infections, revised version of guidelines from 2008. 2017. Geraadpleegd via [http://www.swab.nl/swab/cms3.nsf/uploads/3AA7A56CE879587BC12581F80061297F/\\$FILE/SWAB%20Richtlijn%20Mycosen%202017%20\(final\).pdf](http://www.swab.nl/swab/cms3.nsf/uploads/3AA7A56CE879587BC12581F80061297F/$FILE/SWAB%20Richtlijn%20Mycosen%202017%20(final).pdf).
2. De Pauw B, 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.
3. Ascioglu S, Rex JH, de Pauw B, 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.
4. van der Meer J. (2002). Infecties bij patiënten met gestoorde afweer. Microbiologie en infectieziekten, Bohn Stafleu van Loghum. **15.5**: 296-300.
5. Van der Meer J. and Gyssens I. (2009). Infectieziekten. Therapie in de interne geneeskunde, Elsevier gezondheidszorg: 683-785.
6. Fortun J, Carratala J, Gavalda J, et al. [Guidelines for the treatment of invasive fungal disease by *Aspergillus* spp. and other fungi issued by the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC). 2011 Update]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011; 29: 435-54.
7. Kousha M, Tadi R and Soubani AO. Pulmonary aspergillosis: a clinical review. *Eur Respir Rev* 2011; 20: 156-74.
8. Bitar D, Lortholary O, Le Strat Y, et al. Population-based analysis of invasive fungal infections, France, 2001-2010. *Emerg Infect Dis* 2014; 20: 1149-55.
9. Garcia-Vidal C, Peghin M, Cervera C, et al. Causes of death in a contemporary cohort of patients with invasive aspergillosis. *PLoS One* 2015; 10: e0120370.
10. European Medicines Agency (EMA) (CHMP). EPAR Cresemba. 2015. Geraadpleegd via [www.ema.europa.eu/docs/en.../EPAR...assessment\\_report/.../WC500196130.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en.../EPAR...assessment_report/.../WC500196130.pdf).
11. European medicines Agency (EMA). SmPC Noxafil (posaconazol). Samenvatting van de productkenmerken. 2017. Geraadpleegd via [http://www.ema.europa.eu/docs/nl\\_NL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000610/WC500037784.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000610/WC500037784.pdf).
12. Stichting werkgroep antibioticabeleid (SWAB). SWAB guidelines for the management of invasive fungal infections. 2008. Geraadpleegd via [http://www.swab.nl/swab/cms3.nsf/uploads/3AA7A56CE879587BC12581F80061297F/\\$FILE/SWAB%20Richtlijn%20Mycosen%202017%20\(final\).pdf](http://www.swab.nl/swab/cms3.nsf/uploads/3AA7A56CE879587BC12581F80061297F/$FILE/SWAB%20Richtlijn%20Mycosen%202017%20(final).pdf).
13. 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.
14. Herbrecht R, Patterson TF, Slavin MA, et al. Application of the 2008 definitions for invasive fungal diseases to the trial comparing voriconazole versus amphotericin B for therapy of invasive aspergillosis: a collaborative study of the Mycoses Study Group (MSG 05) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer Infectious Diseases Group. *Clin Infect Dis* 2015; 60: 713-20.
15. European Medicines Agency (EMA). SmPC Cresemba (isavuconazol). Samenvatting van de productkenmerken. 2015. Geraadpleegd via [www.ema.europa.eu/docs/nl\\_NL/document\\_library/.../WC500196128.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/.../WC500196128.pdf).
16. Infectious Diseases Society of A, American College of Chest P, American Thoracic S, et al. Recommended design features of future clinical trials of antibacterial agents for hospital-acquired bacterial pneumonia and ventilator-associated bacterial pneumonia. *Clin Infect Dis* 2010; 51 Suppl 1: S150-70.
17. Maertens JA, Raad II, Marr KA, et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. *The Lancet* 2016; 387: 760-9.



18. Park WB, Kim NH, Kim KH, et al. The effect of therapeutic drug monitoring on safety and efficacy of voriconazole in invasive fungal infections: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 1080-7.
19. European Medicines Agency (EMA). SmPC Vfend (voriconazol). Samenvatting van de productkenmerken. 2012. Geraadpleegd via [http://www.ema.europa.eu/docs/nl\\_NL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000387/WC500049756.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000387/WC500049756.pdf).



Farmacotherapeutisch rapport isavuconazol  
(Cresemba®) bij de behandeling van  
mucormycose bij volwassen patiënten bij wie  
amfotericine B behandeling niet geschikt is

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor  
opname in het geneesmiddelenvergoedingsstelsel (GVS)

Datum 25 juni 2018  
Status Definitief



## Colofon

Zaaknummer	2017008451
Volgnummer	2018004762
Contactpersoon	mevr. drs. P. Pasman, plv. secretaris +31 (0)20 797 80 26
Auteur(s)	mw. M.J. Moen
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket



## Inhoud

### **Colofon 1**

### **Samenvatting 5**

#### **1 Inleiding 7**

- 1.1 Achtergrond 7
- 1.2 Vraagstelling literatuuronderzoek 9

#### **2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies 11**

- 2.1 Zoekstrategie 11
- 2.2 Databases & websites 11
- 2.3 Selectiecriteria 11

#### **3 Resultaten 13**

- 3.1 Resultaten literatuursearch 13
- 3.2 Gunstige effecten 13
- 3.3 Ongunstige effecten 17
- 3.4 Ervaring 21
- 3.5 Toepasbaarheid 21
- 3.6 Gebruiksgemak 22
- 3.7 Eindconclusie therapeutische waarde 23

#### **4 Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas 25**

- 4.1 Oud advies 25
- 4.2 Nieuw advies 25

#### **Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies 27**

#### **Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies 28**

#### **Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 29**

### **5 Literatuur 30**



## Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de therapeutische waarde van (het weesgeneesmiddel) isavuconazol bij de behandeling van mucormycose bij volwassen patiënten bij wie amfotericine B behandeling niet geschikt is. Isavuconazol is daarbij vergeleken met posaconazol op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Het Zorginstituut heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Zorginstituut Nederland is tot de eindconclusie gekomen dat bij de behandeling van mucormycose bij volwassen patiënten indien amfotericine B behandeling niet geschikt is isavuconazol een gelijke therapeutische waarde heeft ten opzichte van posaconazol.

De beoordeling van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid, met daarin het advies van Zorginstituut Nederland aan de minister voor Medische Zorg ten aanzien van opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS), is beschreven in het GVS-rapport van isavuconazol.

*De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 25 juni 2018.*





## 1 Inleiding

### 1.1 Achtergrond

#### 1.1.1 Pathofysiologie aandoening<sup>[1]</sup>

Mucormycose (of zygomycose) is een schimmelinfectie die wordt veroorzaakt door schimmelsoorten uit de familie van mucoraceae. Het meest voorkomende geslacht is dat van de *Rhizopus* spp, een type schimmel dat veel voorkomt op rottend organisch materiaal (zoals beschimmelde etenswaren).<sup>[2-4]</sup> Gezonde individuen worden over het algemeen niet ziek als ze in aanraking komen met mucoraceae schimmels, maar voor immuungecompromitteerde patiënten is dit levensbedreigend. Het hoogste risico lopen patiënten met ongecontroleerde diabetes mellitus, vooral in combinatie met ketoacidose. Ook kankerpatiënten lopen het risico op mucormycose, met name patiënten met neutropenie die behandeld worden met breed spectrum antibiotica en degenen die behandeld worden met immunosuppressiva (incl. steroïden en TNF- $\alpha$  blokkers). Verder hebben patiënten met hematologische kanker in combinatie met opportunistische herpesinfecties of graft-versus-host ziekte een verhoogde kans op mucormycose. De transmissie gebeurt meestal via inademing van conidia (type sporen van mucoraceae) maar kan ook plaatsvinden door ingestie of trauma van de huid. De meest voorkomende manifestatie van mucormycose is ernstige infectie van de gezichtsholten, die zich kan uitbreiden richting de hersenen. Daarnaast kan mucormycose zich pulmonair of cutaan presenteren.<sup>[3]</sup>

De prognose bij mucormycose is sterk afhankelijk van de tijdsduur vanaf infectie tot het instellen van de behandeling. Net als bij andere invasieve schimmelinfecties (niet endemisch) wordt bij de diagnose mucormycose onderscheid gemaakt tussen bewezen, waarschijnlijke en mogelijke mucormycose, zoals vastgesteld in de criteria van de 'European Organization for Research and Treatment of Cancer and Mycoses Study Group' (EORTC/MSG)<sup>[5]</sup>. Medicatie kan hierdoor gestart worden nog voordat de diagnose definitief bewezen is.<sup>[5, 6]</sup> Microscopie en histologie van patiënten samples kunnen helpen om Mucorales te onderscheiden van vaker voorkomende schimmels, zoals *Aspergillus* of *Fusarium*.<sup>[1]</sup>

#### 1.1.2 Symptomen<sup>[7]</sup>

De symptomen van mucormycose zijn afhankelijk van de locatie van de infectie:

- Rhinocerebraal (neus/hersenen): éénzijdige zwelling van het gezicht, hoofdpijn, koorts, neus- of sinusverstopping en zwarte laesies in de bovenzijde van de mond.
- Pulmonaal: koorts, hoesten, pijn op de borst en kortademigheid.
- Cutaan: blaren of zweren, pijn, warmte, extreme roodheid of zwelling rond een wond. De geïnfecteerde huid kan zwart kleuren.
- Gastro-intestinaal: buikpijn, misselijkheid en braken, gastro-intestinale bloeding.

Als de schimmel zich verder in het lichaam van de patiënt weet te verspreiden, spreekt men van gedissemineerde mucormycose. Dit komt voornamelijk voor bij patiënten die al ernstig ziek zijn en in dat geval kan het erg moeilijk zijn om de symptomen van mucormycose te onderscheiden. Patiënten met gedissemineerde mucormycose in de hersenen kunnen mentale klachten ontwikkelen of in coma raken. Onbehandelde mucormycose leidt in 97% van de gevallen tot sterfte<sup>[8]</sup> (zie 1.1.4).

#### 1.1.3 Incidentie / Prevalentie

Gegevens over de incidentie van mucormycose infecties in Nederland zijn beperkt.

Volgens de SWAB richtlijn is de incidentie van mucormycose 0,17%.<sup>[1]</sup> Wanneer wordt uitgegaan van ongeveer 17 miljoen Nederlanders, komt dit neer op 29 patiënten per jaar.

#### 1.1.4 Ernst

Mucormycose is in de meeste gevallen levensbedreigend.<sup>[9]</sup> De ernst van de ziekte is afhankelijk van de locatie van de infectie en de gezondheidstoestand van de patiënt. De mortaliteit van gedissemineerde mucormycose benadert de 100%. Voor pulmonaire mucormycose kan de mortaliteit oplopen tot 85%, omdat dit type over het algemeen laat gediagnostiseerd wordt. In de meeste gevallen van mucormycose betreft het een infectie van de sinussen (rhinocerebrale mucormycose), welke zich kan uitbreiden naar de hersenen. De mortaliteit van dit type mucormycose varieert tussen de 50 en 70%. Voor patiënten die rhinocerebrale mucormycose overleven, is de morbiditeit hoog omdat doorgaans ingrijpende gezichtschirurgie vereist is. Ten slotte heeft cutane mucormycose de laagste mortaliteit, namelijk 15%.<sup>[10]</sup>

#### 1.1.5 Standaardbehandeling / Vergelijkende behandeling

Volgens de SWAB richtlijn is de standaardbehandeling van mucormycose het gebruik van liposomaal amfotericine B (ten minste 5 mg/kg) in combinatie met chirurgische debridement en correctie van onderliggende risicofactoren (bv. immunosuppressie, ketoacidose). Echter als blijkt dat de behandeling faalt of de patiënt niet met liposomaal amfotericine B behandeld kan worden vanwege intolerantie, kan het gebruik van posaconazol (off-label) of isavuconazol (te beoordelen geneesmiddel) worden overwogen.<sup>[1]</sup>

In de SWAB richtlijn staat dat posaconazol suspensie (800 mg) als behandeling is onderzocht in drie cohorten. De gemeten responspercentage varieerde tussen de 60 en 79%. Al was er met name sprake van partiele response.<sup>[11, 12, 8]</sup> Volgens de SWAB lijkt posaconazol effectief als salvage therapie bij refractaire invasieve mucormycose.<sup>[13, 11, 1]</sup> Onderzoek naar posaconazol als eerstelijnsbehandeling is maar sporadisch gedocumenteerd en de uitkomsten hiervan waren volgens de SWAB teleurstellend.<sup>[1]</sup>

#### 1.1.6 Isavuconazol (Cresemba®) 100 mg harde capsules

##### 1.1.6.1 Geregistreerde indicatie<sup>[14]</sup>

Isavuconazol (Cresemba®) is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor de behandeling van:

- invasieve aspergillose
- mucormycose bij patiënten voor wie (liposomaal) amfotericine B niet geschikt is.

In dit rapport wordt de therapeutische waarde van isavuconazol bij mucormycose bepaald.

##### 1.1.6.2 Dosering

Isavuconazol is verkrijgbaar in orale tabletten en in poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie dat 200 mg isavuconazol bevat, wat equivalent is aan 372 mg isavuconazoniumsulfaat. Op basis van de hoge orale biobeschikbaarheid van 98% is afwisselen van intraveneuze en orale toediening geschikt wanneer daar een klinische indicatie voor is.

*IV:* isavuconazoniumsulfaat 372 mg (equivalent aan 200 mg isavuconazol, drie keer per dag op dag 1 en 2, daarna 1 keer per dag IV of overstappen op orale variant.

*Oraal:* twee capsules (equivalent aan 200 mg isavuconazol) elke 8 uur gedurende de eerste 48 uur (6 toedieningen in totaal). Daarna de aanbevolen onderhoudsdosering van twee capsules (equivalent aan 200 mg isavuconazol) eenmaal daags, vanaf 12 tot 24 uur na de laatste startdosering.

Optimale target concentraties zijn nog niet vastgesteld, maar worden op basis van dierproeven geschat tussen de 2 en 4 mg/l. Voor andere, meer bestudeerde azolen geldt dat de plasmaconcentraties gecorreleerd zijn aan de klinische uitkomsten en daarom verwacht de SWAB commissie dat dit ook het geval zal zijn voor isavuconazol. De SWAB commissie adviseert daarom 'therapeutic drug monitoring' (TDM) voor het optimaliseren en controleren van de werkzaamheid en veiligheid (bv. elke week nadat de benodigde concentratie bereikt is) voor alle patiënten die isavuconazol krijgen totdat meer studieresultaten beschikbaar zijn.

De duur van de behandeling moet worden vastgesteld op basis van de klinische respons. Bij langdurige behandelingen die langer duren dan 6 maanden, dienen de voordelen en risico's zorgvuldig tegen elkaar te worden afgewogen.

#### 1.1.6.3 Werkingsmechanisme

"Isavuconazol is de werkzame stof die wordt gevormd na orale (of intraveneuze) toediening van isavuconazoniumsulfaat. Isavuconazol heeft een fungicide werking doordat het de synthese van ergosterol, een sleutelcomponent van het schimmelcelmembraan, blokkeert door de remming van het van cytochroom P-450 afhankelijke enzym 'lanosterol 14-alfa-demethylase'. Dit enzym is verantwoordelijk is voor de omzetting van lanosterol in ergosterol. Dit resulteert in een ophoping van gemethyleerde sterolpercursoren en een depletie van ergosterol in het celmembraan, met als resultaat dat de structuur en functie van het schimmelcelmembraan worden verzwakt." [14]

#### 1.1.6.4 Bijzonderheden

Isavuconazol is een weesgeneesmiddel. In Europa heeft de fabrikant de aanvraag voor markttoelating als eerstelijnsbehandeling van mucormycose tijdens de beoordeling van de CHMP aangepast naar therapie bij patiënten bij wie amfotericine B behandeling niet geschikt is.

## 1.2 Vraagstelling literatuuronderzoek

### 1.2.1 Vraagstelling

Wat is de therapeutische waarde van isavuconazol (Cresemba®) bij de behandeling van mucormycose t.o.v. posaconazol (Noxafil®) bij volwassen patiënten voor wie amfotericine B niet geschikt is?

### 1.2.2 Patiëntenpopulatie

Volwassen patiënten met bewezen of waarschijnlijke mucormycose voor wie behandeling met amfotericine B niet geschikt is vanwege intolerantie of refractaire invasieve mucormycose.

### 1.2.3 Interventie

Isavuconazol is beschikbaar voor toepassing als infusie en als orale capsules voor de nabehandeling (intraveneus (IV) naar orale 'stepdown'). De vergoedingsaanvraag is voor de orale variant van isavuconazol. Wij hebben ervoor gekozen om de effectiviteit van isavuconazol (oraal en IV gezamenlijk) te bepalen, de redenen hiervoor waren: De dosering van de orale toedieningsvorm van isavuconazol is overeenkomstig met die van IV. Verder wordt in de SWAB-richtlijn geen voorkeur uitgesproken voor een bepaalde toedieningsvorm en kunnen beide toedieningsvormen na elkaar gebruikt kunnen worden.

### 1.2.4 Behandeling waarmee wordt vergeleken

De vergelijkende behandeling van isavuconazol (Cresemba®) bij de behandeling van mucormycose bij volwassen patiënten voor wie amfotericine B niet geschikt is,

is posaconazol (Noxafil®). Posaconazol is niet geregistreerd voor deze indicatie en wordt dus off-label toegepast.

#### *1.2.5 Relevante uitkomstmaten*

*Cruciale gunstige effect uitkomstmaten:* Sterfte en het succespercentage (zoals bepaald door een onafhankelijk data-review comité (DRC)). Succes is gedefinieerd als de som van partiële en complete respons op de behandeling. Dit betekent dat stabiele ziekte, geen respons of falen niet in de definitie van succespercentage zijn meegenomen. De mate van respons is bepaald op basis van klinische, mycologische en/of radiologische gegevens.

*Cruciale ongunstige effect uitkomstmaten:* De uitkomstmaten 'ernstige studiemedicatie gerelateerde ongunstige effecten' en 'staken vanwege studiemedicatie gerelateerde ongunstige effecten' zijn volgens het Zorginstituut cruciaal en wegen het zwaarst mee in de beoordeling van de ongunstige effecten.

#### *1.2.6 Relevante follow-up duur*

De duur van de behandeling moet worden vastgesteld op basis van de klinische respons. Dit maakt het gecompliceerd om de relevante follow-up te bepalen.

#### *1.2.7 Vereiste methodologische studiekenmerken*

Vanwege de ernst van de ziekte, de vergelijking met een off-label geneesmiddel en het beperkte aantal patiënten met mucormycose voor wie amfotericine niet geschikt is, vinden wij single-arm studies van voldoende kwaliteit om de effectiviteit van een middel aan te tonen. Indien beschikbaar, hebben prospectieve open-label studies onze voorkeur.

## 2 Zoekstrategie & selectie van geschikte studies

### 2.1 Zoekstrategie

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA). Tevens is er een literatuursearch verricht met de zoektermen: [isavuconazole] AND [mucormycosis] en [posaconazole] AND [mucormycosis]. Met deze zoekstrategie hebben we één prospectieve, single-arm studie gevonden waarin de effectiviteit van isavuconazol is bepaald bij patiënten bij wie amfotericine B behandeling niet geschikt is en één publicatie waarin de effectiviteit van posaconazol is bepaald bij patiënten bij wie amfotericine B behandeling niet geschikt is. Verder hebben we drie retrospectieve studies gevonden waarin de effectiviteit van posaconazol is bepaald als salvage therapie.

### 2.2 Databases & websites

De literatuursearch is doorgevoerd in Medline en de Cochrane Library op 27 februari 2018.

De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende richtlijnen voor mucormycose bij volwassenen: SWAB.<sup>[15, 1]</sup>

### 2.3 Selectiecriteria

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

Het volgende inclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen: Prospectieve, single-arm studies naar de effectiviteit van isavuconazol en die van posaconazol als therapie bij de behandeling van mucormycose.



## 3 Resultaten

### 3.1 Resultaten literatuursearch

Er zijn 2 prospectieve studies geïnccludeerd op basis van de literatuursearch, één over isavuconazol en één publicatie over posaconazol waarin de resultaten van twee studies staan gepresenteerd. De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 1. De geëxcludeerde retrospectieve studies waarin de effectiviteit van posaconazol is bestudeerd zijn weergegeven in bijlage 2. De geïnccludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 3.

### 3.2 Gunstige effecten

#### 3.2.1 Evidentie

*Isavuconazol:* De klinische gegevens van isavuconazol voor de behandeling van mucormycose zijn beperkt. Ze omvatten de gegevens van één prospectieve, niet-gecontroleerde, multicenter, klinische studie (genaamd VITAL studie) bij 37 volwassen patiënten met bewezen of waarschijnlijke mucormycose die isavuconazol kregen als eerstelijnsbehandeling, of als tweedelijnsbehandeling indien amfotericine B niet geschikt was (refractair of intolerant). Verder mochten patiënten met nierinsufficiëntie aan deze studie deelnemen. Isavuconazol werd IV<sup>1</sup> of oraal<sup>2</sup> gegeven. De primaire uitkomstmaat was de overall response zoals beoordeeld door een onafhankelijk gegevensbeoordelingscomité (GBC) op de behandeling (waarmee het succespercentage<sup>3</sup> en faalpercentage<sup>4</sup> van de behandeling berekend kan worden) op dag 42. Deze uitkomstmaat werd ook gemeten op dag 84. De secundaire uitkomstmaat was het sterftepercentage op dag 42 en dag 84. De mediane behandelingsduur in de VITAL-studie was 84 dagen (range: 2-882 dagen). Acht van de 37 patiënten startte de behandeling met de orale toedieningsvorm.

In dit rapport zijn alleen resultaten gepresenteerd van de patiënten met bewezen of waarschijnlijke mucormycose die eerder behandeld werden met (liposomaal) amfotericine-B<sup>5</sup> (totaal N=16). Deze groep bestond uit patiënten met refractaire mucormycose (N=11) en patiënten met intolerantie tegen andere anti-mycotische middelen (N=5). De leeftijd van deze patiënten varieerde tussen de 25 en 54 jaar. Dertien van de 16 patiënten was man (81%). Op dag 42 was er 1 patiënt (6%) met een (succesvolle) respons<sup>3</sup> en 5/16 (31%) op dag 84. Op dag 42 en dag 84 waren er 7 van de 16 (44%) patiënten gestorven (tabel 1).

*Posaconazol:* In de Greenberg et al. publicatie<sup>[8]</sup> staan de resultaten gepresenteerd van twee prospectieve, single-arm, open-label, multicenter trials waarin de effectiviteit van posaconazol is bepaald bij patiënten met invasieve schimmelinfecties (inclusief mucormycose) waarbij andere beschikbare anti-mycotische middelen niet geschikt waren.. Volwassen én pediatrische patiënten kwamen in aanmerking voor behandeling met posaconazol als zij een mogelijke, waarschijnlijke of bewezen invasieve schimmelinfectie hadden, zoals bepaald door een internationaal consensus comité<sup>[6]</sup>. De meeste patiënten kregen oraal 800

<sup>1</sup> Gedurende eerste 48uur (200 mg q8h) gevolgd door onderhoudsdosis vanaf dag 3 tot einde van de behandeling (200mg q24h).

<sup>2</sup> 2x 100 mg (q8h) in de eerste 48 uur gevolgd door onderhoudsdosis vanaf dag 3 tot einde van de behandeling (2x 100 mg capsules qd).

<sup>3</sup> Complete of partiële respons zoals beoordeeld door het Data-review comité (DRC) m.b.t. klinische symptomen geassocieerd met invasieve schimmelinfectie, verbetering van radiologische abnormaliteiten; vermoedelijke of gedocumenteerde uitroeiing

<sup>4</sup> Gestabiliseerde ziekte of progressie zoals beoordeeld door het DRC m.b.t. geen/weinig verschil of verslechtering klinische symptomen, fysieke gesteldheid en/of radiologische abnormaliteiten.

<sup>5</sup> De overige 21 patiënten die isavuconazol kregen als primaire behandeling zijn in deze beoordeling buiten beschouwing gelaten.



mg/dag posaconazol (2x 400 mg of 4x 200 mg).

Van de totaal 24 mucormycose patiënten hadden er 19 refractaire mucormycose en 5 patiënten waren intolerant voor andere antischimmelbehandeling (allen gerelateerd aan verslechterende nierfunctie). De mediane behandelingsduur was 182 dagen (range: 8-1004 dagen). Twee van de 24 patiënten waren niet vooraf behandeld met (liposomaal) amfotericine B. De leeftijd van de patiënten varieerde tussen de 7 en 74 jaar, met een mediane leeftijd van 46,8 jaar. Negentien van de 24 patiënten was man (79%). De meeste onderzoekers rapporteerden dat de behandelend arts vaak een verbetering van de gezondheid van de patiënt zag binnen 2 weken na het starten met de behandeling met posaconazol. Van de 24 patiënten stierven er 9 patiënten gedurende de studie, waarvan 4 aan mucormycose. In totaal waren vijf patiënten overleden op dag 42 en 84 (21%) (tabel 1). Daarbij was bij één patiënt de behandeling gefaald op dag 12 en is die vervolgens gestopt met zijn deelname aan het onderzoek. Mogelijk is deze patiënt later gestorven.

### 3.2.2 Discussie

De standaardbehandeling van mucormycose is het gebruik van liposomaal amfotericine B in combinatie met chirurgische debridement en behandeling van de onderliggende risicofactoren (bv. immunosuppressie, ketoacidose). De mortaliteit en morbiditeit van mucormycose zijn hoog, ondanks maximaal getolereerde therapie met amfotericine-B en chirurgie. Er zijn dus nieuwe behandelopties nodig. In de recente geüpdatete SWAB richtlijn staat dat het gebruik van zowel (off-label) posaconazol als isavuconazol overwogen kan worden indien amfotericine B behandeling niet geschikt is. Vanwege de ernst van de ziekte, de vergelijking met een off-label geneesmiddel en het beperkte aantal patiënten met mucormycose voor wie amfotericine-B niet geschikt is, is het bijna onmogelijk om een gerandomiseerde studie van voldoende kwaliteit op te zetten waarin de effectiviteit van isavuconazol wordt bepaald ten opzichte van off-label posaconazol.

De VITAL studie en de Greenberg et al. studie laten zien dat isavuconazol en posaconazol beide effectief zijn bij mucormycose, indien het gebruik van amfotericine-B niet geschikt is. Door de verschillen in de opzet van de studies (single-arm, inclusiecriteria, heterogeniteit van de studiepogingen, interacties met andere factoren (zoals operatie, behandeling van onderliggende risicofactoren, etc.) en de verschillen in de meetmomenten is het lastig om de effectiviteit van de middelen met elkaar te vergelijken.

Onderzoek naar posaconazol als eerstelijnsbehandeling is maar sporadisch gedocumenteerd en de uitkomsten hiervan waren volgens de SWAB teleurstellend.<sup>[1]</sup> Er zijn meer gegevens beschikbaar over de effectiviteit van isavuconazol als eerstelijnsbehandeling van mucormycose. In de VITAL studie was op dag 84 het succespercentage 10% bij 21 patiënten die isavuconazol kregen als eerstelijnsbehandeling en was 43% gestorven. Met behulp van (historische) gegevens uit de FungiScope<sup>6</sup> register heeft de fabrikant een case-control analyse uitgevoerd. Volgens de CHMP lijkt het risico op sterven vergelijkbaar (HR 0,83 (95% BI: 0,37 tot 1,88); p=0,65) tussen isavuconazol en (liposomaal) amfotericine-B, maar bestaat hierover wel veel onzekerheid vanwege de vergelijking met een historisch cohort.<sup>[10]</sup> Op basis van deze studiegegevens heeft de FDA het middel geregistreerd als eerstelijnsbehandeling. In Europa heeft de fabrikant de aanvraag voor markttoelating als eerstelijnsbehandeling tijdens de beoordeling van de CHMP aangepast naar therapie bij patiënten bij wie amfotericine B behandeling niet

<sup>6</sup> Global Emerging Fungal Infection registry (wereldwijde database zeldzame invasieve schimmelinfecties)

geschikt is. In de EPAR staan de volgende kritiekpunten over isavuconazol als eerstelijnsbehandeling benoemd:

- De klinische werkzaamheid van (liposomaal) amfotericine-B is bij verreweg het best gedocumenteerd. Terwijl, door de inclusie van een heterogene studiepopulatie én het ontbreken van een goede onderbouwing van de keuze voor de dosering van isavuconazol, het interpreteren van de studiegegevens van de VITAL studie lastig is.
- Isavuconazol is mogelijk niet effectief is bij alle type mucoraceae schimmels (i.t.t. liposomaal amfotericine-B).

Verder was het succespercentage bij de behandeling met isavuconazol vergelijkbaar tussen patiënten met en zonder nierinsufficiëntie. Dit is een voordeel t.o.v. liposomaal amfotericine-B. In de studie van Greenberg et al is er niet gekeken naar verschillen tussen patiënten met en zonder renale nierinsufficiëntie. Maar in de SmPC staat dat bij patiënten met nierfunctiestoornis een effect op de farmacokinetische eigenschappen van de orale toedieningsvorm van posaconazol niet verwacht wordt. In de SmPC wordt daarom een dosisaanpassing niet aanbevolen. Bij de intraveneuze toedieningsvorm kan bij patiënten met een verminderde nierfunctie (10-50 ml) de hulpstof (sulfobutyletherbetacyclodextrine) accumuleren. Orale toedieningsvormen van posaconazol moet dan worden gebruikt, tenzij de evaluatie van de voordelen/risico's voor de patiënt het gebruik van intraveneus posaconazol rechtvaardigt.

Voor het optimaliseren van de effectiviteit en veiligheid bij behandeling met posaconazol of isavuconazol wordt door de SWAB geadviseerd om gebruik te maken van 'therapeutic drug monitoring' (TDM). Dit is in de beschreven studies niet gebeurd, wel is er bij 7 patiënten in de Greenberg et al. studie serum afgenomen voor de bepaling van de farmacokinetiek. Als TDM wel zou zijn toegepast dan waren de resultaten mogelijk beter geweest.

### 3.2.3 Conclusie

De mortaliteit en morbiditeit van mucormycose zijn hoog, ondanks maximaal getolereerde therapie met (liposomaal) amfotericine-B en chirurgie. Er zijn dus nieuwe behandelopties nodig. De VITAL studie en de Greenberg et al. studie laten zien dat isavuconazol en posaconazol beide effectief lijken als behandeling bij mucormycose, indien het gebruik van amfotericine-B niet geschikt is vanwege intolerantie of refractaire infectie. Door de verschillen in de opzet van de studies (single-arm, inclusiecriteria, heterogeniteit van de studiepopulaties, interacties met andere factoren (zoals operatie, behandeling van onderliggende risicofactoren, etc.) en de verschillen in de meetmomenten is het lastig om de effectiviteit van de middelen met elkaar te vergelijken bij patiënten bij wie amfotericine B behandeling niet geschikt is.

Tabel 1: Gunstige effecten van isavuconazol vergeleken met posaconazol bij volwassen patiënten met mucormycose voor wie amfotericine B behandeling niet geschikt is

Indirecte vergelijking:	<i>isavuconazol</i> <sup>[16]</sup> ; <i>VITAL studie</i> ( <i>n</i> = 16)	<i>posaconazol</i> <sup>[8]</sup> ; <i>Greenberg et al.</i> ( <i>n</i> = 24)
Sterfte binnen 42 dagen	7/16 (44%)	5 of 6/24 (21 of 25%)

### 3.3 Ongunstige effecten

#### 3.3.1 Evidentie

De incidentie van de ongunstige effecten van isavuconazol zoals beschreven in tabel 2 zijn afkomstig van 403 patiënten. De meest voorkomende ongunstige effecten die volgens de behandelaar gerelateerd waren aan de behandeling met isavuconazol zijn verhoogde uitslagen in levertests, misselijkheid, braken, dyspneu, buikpijn, diarree, reactie op de injectieplaats, hoofdpijn, hypokaliëmie en huiduitslag.

De veiligheid van posaconazol tabletten is onderzocht bij 336 patiënten en gezonde vrijwilligers die meededen aan klinische onderzoeken. Daarnaast is de veiligheid van posaconazol suspensie voor oraal gebruik onderzocht bij > 2400 patiënten en gezonde vrijwilligers die deelnamen aan klinische studies en uit postmarketing-ervaring. De meest frequent gemelde ernstige, aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen zijn onder meer misselijkheid, braken, diarree, koorts en verhoogde bilirubinewaarden. Het veiligheidsprofiel van de tabletten was vergelijkbaar met die van de suspensie voor oraal gebruik. De vaakst voorkomende bijwerkingen zoals beschreven in de SmPC<sup>[17]</sup> (zie tabel 2) komen grotendeels overeen met die van isavuconazol en andere triazolen.

Van de 37 patiënten op isavuconazol behandeling in de VITAL-studie had het merendeel (95%) last van ongunstige effecten, waarvan in 76% van de gevallen ernstige ongunstige effecten. Zes patiënten (16%) staakten de behandeling vanwege ongunstige effecten.

In de Greenberg et al. studie werden 2 gevallen vermeld van (ernstige) ongunstige effecten bij behandeling met posaconazol, maar geen van de 24 patiënten heeft de behandeling gestaakt vanwege ongunstige effecten.

#### 3.3.2 Discussie

Isavuconazol en posaconazol gaan beide gepaard met een hoge incidentie van ongunstige effecten. Verhoging van lever transaminasen, infusie gerelateerde ongunstige effecten en ernstige huidreacties zijn belangrijke bijwerkingen die voorkomen bij middelen uit deze klasse. Andere effecten die kunnen optreden bij middelen uit deze klasse (zoals posaconazol) zijn anafylaxie, QT verlenging (maar verkorting in geval van isavuconazol)/ torsades de pointes, visuele bijwerkingen, psychiatrische stoornissen en acute pancreatitis. De CHMP concludeerde dat het veiligheidsprofiel van isavuconazol overeenkwam met die van andere middelen uit deze klasse (triazolen)<sup>[10]</sup>.

Verder zijn er geen studiegegevens beschikbaar over de ongunstige effecten bij langdurig gebruik van isavuconazol. Bij isavuconazol en posaconazol zijn er onvoldoende gegevens over de ongunstige effecten bij patiënten bij wie amfotericine B behandeling niet geschikt is.

#### 3.3.3 Conclusie

Op basis van het aangeleverde bewijs is het lastig te bepalen of de ongunstige effecten isavuconazol en posaconazol gelijkwaardig zijn. Op basis van de beschikbare gegevens lijkt het veiligheidsprofiel van isavuconazol overeen te komen met die van posaconazol, maar het is onzeker of deze resultaten geëxtrapoleerd kunnen worden naar patiënten bij wie amfotericine B behandeling niet geschikt is.



Tabel 2: Ongunstige effecten van isavuconazol vergeleken met posaconazol bij patiënten met mucormycose bij volwassen patiënten indien amfotericine B behandeling niet geschikt is

	<i>isavuconazol</i> <sup>[14]</sup>	<i>posaconazol</i> <sup>[17]</sup>
meest frequent (≥1/10 tot <1/10)	Hypokaliëmie, verminderde eetlust; delirium; hoofdpijn, somnolentie; tromboflebitis; dyspneu, acuut respiratoir falen; braken, diarree, misselijkheid, buikpijn; verhoogde uitslagen levertests (verhoogd ALAT, verhoogd ASAT); huiduitslag, pruritus; nierfalen; pijn op de borst, vermoeidheid; reactie op de injectieplaats.	Neutropenie; verstoring van elektrolytenbalans, anorexie, verminderde eetlust, hypokaliëmie, hypomagnesiëmie; paresthesie, duizeligheid, slaperigheid, hoofdpijn, dysgeusie; hypertensie; misselijkheid, braken, abdominale pijn, diarree, dyspepsie, droge mond, flatulentie, constipatie, anorectaal ongemak; verhoogde leverfunctietestwaarden (verhoogd ALAT, verhoogd ASAT, verhoogd bilirubine, verhoogd alkalische fosfatase, verhoogd GGT); huiduitslag, pruritus; koorts, asthenie, vermoeidheid.
ernstig	Theoretisch vanwege vergelijkbaar veiligheidsprofiel met andere azolen: Levertoxiciteit (geelzucht, hepatitis, leverfalen) en ernstige dermatologische bijwerkingen (zoals plaveiselcelcarcinoom)	Theoretisch vanwege vergelijkbaar veiligheidsprofiel met andere azolen: Ernstige dermatologische bijwerkingen (zoals plaveiselcelcarcinoom)  Verder: Levertoxiciteit (geelzucht, hepatitis, leverfalen, ernstige leverbeschadiging) <sup>7</sup>

<sup>7</sup> Bij posaconazol zijn tijdens postmarketing surveillance gevallen van ernstige leverbeschadiging met fatale afloop gemeld.



### 3.4 Ervaring

De ervaring met isavuconazol is weergegeven in tabel 3.

Tabel 3: Ervaring met isavuconazol vergeleken met posaconazol

	<i>isavuconazol</i>	<i>posaconazol</i>
<i>beperkt</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	x (2015*)	
<i>voldoende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren		
<i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt		x (2005)

\* *Isavuconazol is op de markt vanaf 2015. Huidige beoordeling betreft de orale vorm van isavuconazol.*

#### 3.4.1 Conclusie

De ervaring met isavuconazol is beperkt en die met posaconazol is ruim.

### 3.5 Toepasbaarheid

#### *Contra-indicaties*

Isavuconazol is gecontra-indiceerd bij congenitaal korte QT-syndroom. Bij deze groep patiënten is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van posaconazol.

#### *Specifieke groepen*

Beide middelen dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een leverfunctiestoornis in verband met beperkte klinische ervaring en de mogelijkheid van verhoogde plasmaspiegels van posaconazol/isavuconazol bij deze patiënten. Bij de start en tijdens de behandeling met posaconazol moeten leverfunctietests worden geëvalueerd, bij isavuconazol alleen als daar een indicatie voor is. Bij ernstige chronische cirrose (Child-Pughscore C) wordt de toepassing van isavuconazol ontraden, vanwege gebrek aan gegevens.

#### *Interacties*

Isavuconazol is substraat voor CYP3A4/5 en UGPST, een matige remmer van CYP3A4/5, een zwakke remmer van P-gp en UGPST en een zwakke inductor van CYP2B6. Combinatie met sterke CYP3A4/5 remmers (zoals ketoconazol) of matige of krachtige CYP3A4/5 inductoren (zoals rifampicine) is gecontra-indiceerd. Voorzichtigheid is geboden met gelijktijdig gebruik van andere sterke CYP3A4/5 remmers (zoals claritromycine) of met lichte tot matige CYP3A4/5 inductoren (zoals aprepitant) vanwege een mogelijke daling van de isavuconazol-plasmaspiegel. Daarnaast is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die in belangrijke mate door CYP3A4/5 worden omgezet en een nauwe therapeutische breedte hebben (zoals tacrolimus, sirolimus en ciclosporine) omdat verhoging tot toxische spiegels mogelijk is. Verder dienen de spiegels van digoxine (Pgp-substraat) te worden vervolgd bij het opstarten of stopzetten van de behandeling met isavuconazol. Mogelijk moet ook de dosering van bupropion (substraat voor CYP2D6 en geringe therapeutische breedte) te worden verhoogd. Tot slot is voorzichtigheid geboden bij combinatie met andere geneesmiddelen die het QTc-interval verkorten (zoals rufinamide).

Posaconazol is een sterke remmer van CYP3A4/5. Posaconazol kan de plasmaconcentratie van ergotalkaloïden doen stijgen en daarom is gelijktijdige



toediening gecontra-indiceerd. Ook gelijktijdige toediening van posaconazol en CYP3A4-substraten terfenadine, astemizol, cisapride, pimozide, halofantrine of kinidine is gecontra-indiceerd, aangezien dit kunnen leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen wat kan resulteren in een verlenging van het QTc-interval en in zeldzame gevallen het optreden van *torsades de pointes*. Het gebruik van HMG-CoA reductaseremmers die door CYP3A4 gemetaboliseerd worden dient te worden stopgezet tijdens de behandeling met posaconazol, omdat de plasmaconcentratie aanzienlijk kan stijgen, wat kan leiden tot rhabdomyolyse. Verder kan dosisaanpassing van calciumantagonisten bij het gebruik van posaconazol nodig zijn vanwege mogelijke bijwerkingen en toxiciteit. Bij diabetici die posaconazol gebruiken worden (extra) controles van de glucoseconcentraties aanbevolen. Verder wordt posaconazol gemetaboliseerd via UDP-glucuronidering (fase 2-enzymen) en is een substraat voor p-glycoproteïne (P-gp) efflux *in vitro*. Remmers (bijv. verapamil, ciclosporine, kinidine, claritromycine, erytromycine, enz.) of inductoren (bijv. rifampicine, rifabutine, bepaalde anticonvulsiva, enz.) van deze klaringswegen kunnen bijgevolg de plasmaconcentraties van posaconazol respectievelijk doen stijgen of dalen. Daarom dient gelijktijdig gebruik te worden vermeden tenzij het voordeel voor de patiënt opweegt tegen het risico.

#### *Waarschuwingen en voorzorgen*

Bij posaconazol bij patiënten met ernstige gastro-intestinale stoornissen (zoals braken en diarree) en bij de intraveneuze toedieningsvorm bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornis extra letten op doorbraakschimmelinfecties wegens variabiliteit in de blootstelling. Bij gebruik van de tabletten hebben patiënten met een laag lichaamsgewicht (< 60 kg) en die posaconazol na een hematopoëtische stamceltransplantatie krijgen, meer kans op hogere plasmaconcentraties en dus meer bijwerkingen. Bij isavuconazol hoeft de dosis niet aangepast te worden, ook niet bij eindstadium nierfalen.

#### *3.5.1 Conclusie*

Er zijn geen grote relevante verschillen tussen de toepasbaarheid van isavuconazol en posaconazol. Er zijn er factoren die de keuze van de medicatie kunnen beïnvloeden. Triazolen hebben een verhoogde kans op geneesmiddel-geneesmiddel interacties. Isavuconazol is echter een zwakke CYP3A4-remmer en posaconazol is een sterke CYP3A4-remmer. Mogelijk is de kans op geneesmiddelinteracties met isavuconazol lager dan met posaconazol, maar dit is nog niet bewezen vanwege het kleine aantal patiënten dat (in studieverband) is behandeld met isavuconazol. Daarnaast is isavuconazol geassocieerd met een verkorting van het QTc-interval en posaconazol met een verlenging. Bij isavuconazol dient monitoring van de leverenzymwaarden te worden overwogen bij een klinische indicatie daarvoor, maar bij posaconazol dient de leverfunctie sowieso gecontroleerd te worden. Bij posaconazol moet bij ernstige nierfunctiestoornis extra gelet worden op doorbraakschimmelinfecties wegens variabiliteit in de blootstelling. Bij isavuconazol hoeft de dosis niet aangepast te worden, ook niet bij eindstadium nierfalen. Op basis van bovengenoemde argumenten wordt geconcludeerd dat de toepasbaarheid van isavuconazol iets breder is dan die van posaconazol.

### **3.6 Gebruiksgemak**

Het gebruiksgemak van isavuconazol is weergegeven in tabel 4.

Tabel 4: Gebruiksgemak van isavuconazol vergeleken met posaconazol

	<i>isavuconazol</i>	<i>posaconazol</i>
Toedieningswijze	IV of oraal	IV of oraal
TDM	zou overwogen moeten worden. <sup>[1]</sup>	wordt aangeraden. <sup>[1]</sup>
Toedieningsfrequentie	aanvankelijk 200 mg elke 8 uur gedurende 48 uur (in totaal 6 toedieningen), vervolgens vanaf 12-24 uur na de laatste toediening onderhoudsdosering van 200 mg 1x per dag.  De duur van de behandeling moet worden vastgesteld op basis van de klinische respons.	Intraveneus: oplaaddosis van 300 mg 2x/dag op de 1 <sup>ste</sup> dag, daarna 300 mg 1x/dag. Schakel over op de orale toediening zodra de conditie van de patiënt dit toelaat. Oraal: Suspensie: 400 mg (10 ml) 2x/dag of, indien voedsel of een voedingssupplement niet wordt verdragen, 200 mg 4x per dag. Tabletten: oplaaddosis van 300 mg 2x/dag op de 1 <sup>ste</sup> dag, daarna 300 mg 1x/dag.  De duur van de behandeling moet worden vastgesteld op basis van de klinische respons.

### 3.6.1 Discussie

De capsule en infusieoplossing van isavuconazol zijn bio-equivalent; de doseringen zijn hetzelfde. Voor posaconazol geldt dat de suspensie en de maagsapresistente tabletten niet onderling uitwisselbaar zijn, omdat de dosering verschilt.

### 3.6.2 Conclusie

Het gebruiksgemak van isavuconazol en posaconazol is ongeveer even groot. Bij beide middelen dient de behandelduur zo kort mogelijk te worden gehouden, afhankelijk van de klinische en mycologische respons.

## 3.7 Eindconclusie therapeutische waarde

Er is nog maar beperkte klinische ervaring met het gebruik van isavuconazol bij de behandeling van mucormycose. De mortaliteit en morbiditeit van mucormycose zijn hoog, ondanks maximaal getolereerde therapie met amfotericine-B en chirurgie. Er zijn dus nieuwe behandelopties nodig. Vanwege de ernst van de ziekte, de vergelijking met een off-label geneesmiddel en het beperkte aantal patiënten met mucormycose voor wie amfotericine-B niet geschikt is, vinden wij single-arm studies van voldoende kwaliteit om de effectiviteit van een middel aan te tonen.

De VITAL studie en de Greenberg et al. studie laten zien dat isavuconazol en posaconazol beide effectief lijken als therapie bij mucormycose, indien het gebruik van (liposomaal) amfotericine-B niet geschikt is vanwege intolerantie of refractaire infectie. Echter door de verschillen in de opzet van de studies (single-arm, inclusiecriteria, heterogeniteit van de studiepopulaties, interacties met andere factoren zoals operatie, behandeling van onderliggende risicofactoren, etc.) en de verschillen in de meetmomenten is het lastig om de effectiviteit van de middelen met elkaar te vergelijken bij patiënten bij wie amfotericine B behandeling niet geschikt is.

Er zijn geen grote relevante verschillen tussen de toepasbaarheid van isavuconazol

en posaconazol, maar de toepasbaarheid van isavuconazol lijkt iets breder dan die van posaconazol. Wel zijn er factoren die de keuze van de medicatie kunnen beïnvloeden. Triazolen hebben een verhoogde kans op geneesmiddel-geneesmiddel interacties. Isavuconazol is echter een zwakke CYP3A4-remmer en posaconazol is een sterke CYP3A4-remmer. Mogelijk is de kans op geneesmiddelinteracties met isavuconazol lager dan met posaconazol, maar dit is nog niet bewezen vanwege het kleine aantal patiënten dat (in studieverband) is behandeld met isavuconazol. Daarnaast is isavuconazol geassocieerd met een verkorting van het QTc-interval en posaconazol met een verlenging. Bij isavuconazol dient monitoring van de leverenzymwaarden te worden overwogen bij een klinische indicatie daarvoor, maar bij posaconazol dient de leverfunctie sowieso gecontroleerd te worden. Bij posaconazol moet bij ernstige nierfunctiestoornis extra gelet worden op doorbraakschimmelinfecties wegens variabiliteit in de blootstelling. Bij isavuconazol hoeft de dosis niet aangepast te worden, ook niet bij eindstadium nierfalen.

Bij de behandeling van mucormycose bij volwassen patiënten voor wie (liposomaal) amfotericine B niet geschikt is, heeft isavuconazol een therapeutisch gelijke waarde ten opzichte van posaconazol.

## 4 Voorlopig advies Farmacotherapeutisch Kompas

### 4.1 Oud advies

Bij de primaire behandeling van bewezen of waarschijnlijke en progressieve, mogelijk levensbedreigende invasieve aspergillose is voriconazol eerste keus. Voriconazol geeft echter meer kans op interacties dan de verschillende formuleringen van amfotericine B. Voor isavuconazol is voor Aspergillus-infecties geen advies vastgesteld over de plaats in de medicamenteuze behandeling.

Verder kan isavuconazol worden toegepast bij zeldzaam voorkomende mucormycose-infecties.

### 4.2 Nieuw advies

Bij de primaire behandeling van invasieve aspergillose met voor azolen gevoelige stammen is voriconazol of isavuconazol eerste keus. Isavuconazol geeft mogelijk minder bijwerkingen en interacties, maar de ervaring met isavuconazol is nog beperkt. Isavuconazol kan als alternatief dienen als niet met voriconazol behandeld kan worden vanwege contra-indicaties of intolerantie.

De standaardbehandeling van mucormycose is het gebruik van liposomaal amfotericine B (ten minste 5 mg/kg) in combinatie met chirurgische debridement en correctie van onderliggende risicofactoren (bv. immunosuppressie, ketoacidose). Als de behandeling faalt of de patiënt niet met liposomaal amfotericine B behandeld kan worden vanwege intolerantie, kan behandeling met posaconazol (off-label) of isavuconazol worden overwogen.



## Bijlage 1: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
Marty, 2016 <sup>[16]</sup>	Ongecontroleerde open-label trial (prospectief)	37	Volwassen patiënten met waarschijnlijke of bewezen invasieve schimmelinfecties. Patiënten met nierinsufficiëntie mochten deelnemen aan deze studie.	Isavuconazol behandeling	Overall response (incl. succespercentage <sup>8</sup> ) op de behandeling (zoals beoordeeld door een onafhankelijke gegevensbeoordelingscomité (GBC)) op dag 42 en dag 84. De belangrijkste secundaire uitkomstmaat was het sterftepercentage op dag 42 en dag 84.	21 patiënten kreeg isavuconazol als eerstelijnsbehandeling. Studie-design was niet-gecontroleerd. Onvoldoende (controle-)data om sterftcijfers en klinische respons in context te plaatsen.
Greenberg, 2005 <sup>[8]</sup>	2 single-arm open-label trials (prospectief)	24	Volwassen én pediatrie patiënten kwamen in aanmerking voor behandeling met posaconazol als zij een mogelijke, waarschijnlijke of bewezen invasieve schimmelinfectie hadden, zoals bepaald door een internationaal consensus comité <sup>[13]</sup>	Posaconazol behandeling	Overall response na de behandeling Sterfte.	Studie-design was niet-gecontroleerd. Onvoldoende (controle-)data om sterftcijfers en klinische respons in context te plaatsen. Twee patiënten van de 24 waren niet vooraf behandeld met (liposomaal) amfotericine B.

<sup>8</sup> Complete of partiële respons zoals beoordeeld door het Data-review comité (DRC) m.b.t. klinische symptomen geassocieerd met invasieve schimmelinfectie, verbetering van radiologische abnormaliteiten; vermoedelijke of gedocumenteerde uitroeiing

## Bijlage 2: Overzicht geëxcludeerde studies

<b>Eerste auteur, jaar van publicatie</b>	<b>Reden van exclusie</b>
Van Burik, 2006	Retrospectieve (register) studie waarin de effectiviteit van posaconazol is bestudeerd
Rüping, 2010	Retrospectieve (register) studie waarin de effectiviteit van posaconazol is bestudeerd
Vehreschild, 2013	Retrospectieve (register) studie waarin de effectiviteit van posaconazol is bestudeerd

### Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

<b>Organisatie, ref</b>	<b>Datum</b>	<b>Titel</b>
EMA <sup>[14]</sup>	2015	Samenvatting van de productkenmerken isavuconazol
EMA <sup>[17]</sup>	2017	Samenvatting van de productkenmerken posaconazol
EMA <sup>[10]</sup>	2015	European Public Assessment Report (EPAR) isavuconazol
SWAB <sup>[1]</sup>	2008	Richtlijn 'management of invasive fungal infections'
SWAB <sup>[1]</sup>	2017	Herziende richtlijn 'management of invasive fungal infections'



## 5 Literatuur

1. Stichting werkgroep antibioticabeleid (SWAB). SWAB guidelines for the management of invasive fungal infections, revised version of guidelines from 2008. 2017. Accessed via [http://www.swab.nl/swab/cms3.nsf/uploads/3AA7A56CE879587BC12581F80061297F/\\$FILE/SWAB%20Richtlijn%20Mycofen%202017%20\(final\).pdf](http://www.swab.nl/swab/cms3.nsf/uploads/3AA7A56CE879587BC12581F80061297F/$FILE/SWAB%20Richtlijn%20Mycofen%202017%20(final).pdf).
2. Bala K, Chander J, Handa U, et al. A prospective study of mucormycosis in north India: experience from a tertiary care hospital. *Med Mycol* 2015; 53: 248-57.
3. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 634-53.
4. Lanternier F, Dannaoui E, Morizot G, et al. A global analysis of mucormycosis in France: the RetroZygo Study (2005-2007). *Clin Infect Dis* 2012; 54 Suppl 1: S35-43.
5. De Pauw B, 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.
6. Ascioglu S, Rex JH, de Pauw B, 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.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Symptoms of Mucormycosis. 2015. Accessed via <https://www.cdc.gov/fungal/diseases/mucormycosis/symptoms.html>.
8. Greenberg RN, Mullane K, van Burik JA, et al. Posaconazole as salvage therapy for zygomycosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 126-33.
9. Bitar D, Lortholary O, Le Strat Y, et al. Population-based analysis of invasive fungal infections, France, 2001-2010. *Emerg Infect Dis* 2014; 20: 1149-55.
10. European Medicines Agency (EMA) (CHMP). EPAR Cresemba. 2015. Accessed via [www.ema.europa.eu/docs/en.../EPAR...assessment\\_report/.../WC500196130.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en.../EPAR...assessment_report/.../WC500196130.pdf).
11. Ruping MJ, Heinz WJ, Kindo AJ, et al. Forty-one recent cases of invasive zygomycosis from a global clinical registry. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 296-302.
12. van Burik JA, Hare RS, Solomon HF, et al. Posaconazole is effective as salvage therapy in zygomycosis: a retrospective summary of 91 cases. *Clin Infect Dis* 2006; 42: e61-5.
13. Skiada A, Pagano L, Groll A, et al. Zygomycosis in Europe: analysis of 230 cases accrued by the registry of the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) Working Group on Zygomycosis between 2005 and 2007. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17: 1859-67.
14. European Medicines Agency (EMA). SmPC Cresemba (isavuconazol). Samenvatting van de productkenmerken. 2015. Accessed via [www.ema.europa.eu/docs/nl\\_NL/document\\_library/.../WC500196128.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/.../WC500196128.pdf).
15. Stichting werkgroep antibioticabeleid (SWAB). SWAB guidelines for the management of invasive fungal infections. 2008. Accessed via [http://www.swab.nl/swab/cms3.nsf/uploads/3AA7A56CE879587BC12581F80061297F/\\$FILE/SWAB%20Richtlijn%20Mycofen%202017%20\(final\).pdf](http://www.swab.nl/swab/cms3.nsf/uploads/3AA7A56CE879587BC12581F80061297F/$FILE/SWAB%20Richtlijn%20Mycofen%202017%20(final).pdf).
16. Marty FM, Ostrosky-Zeichner L, Cornely OA, et al. Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single-arm open-label trial and case-control analysis. *The Lancet Infectious Diseases* 2016; 16: 828-37.
17. European medicines Agency (EMA). SmPC Noxafil (posaconazol). Samenvatting van de productkenmerken. 2017. Accessed via [http://www.ema.europa.eu/docs/nl\\_NL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000610/WC500037784.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000610/WC500037784.pdf).