

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

Uw brief van
3 april 2006

Uw kenmerk
Farmatec/P 2673867

Datum
7 juli 2006

Ons kenmerk
PAK/26065971

Behandeld door
W.G.M. Toenders

Doorkiesnummer
(020) 797 87 50

Onderwerp
CFH-rapport 06/18: posaconazol (Noxafil®)

Geachte heer Hoogervorst,

In de brief van 3 april 2006 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren met betrekking tot posaconazol (Noxafil®) 40 mg/ml, suspensie voor oraal gebruik. De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het CFH-rapport 06/18, dat als bijlage is toegevoegd.

Posaconazol is bestemd voor de behandeling van invasieve aspergillose die ongevoelig is voor amfotericine B of itraconazol of indien deze geneesmiddelen niet worden verdragen. Ook is het bestemd voor de behandeling van fusariose die ongevoelig is voor amfotericine B of indien dit middel niet wordt verdragen. Voorts is het bestemd voor de behandeling van Chromoblastomycose en mycetoma die ongevoelig is voor itraconazol of indien dit middel niet wordt verdragen. Tenslotte is het bestemd voor de behandeling van Coccidioïdomycose die ongevoelig is voor amfotericine B, itraconazol of fluconazol of indien deze geneesmiddelen niet worden verdragen.

Volgens CFH-rapport 06/18 is posaconazol niet onderling vervangbaar met enig ander in het GVS opgenomen geneesmiddel. Het middel kan daarom niet worden opgenomen op bijlage 1A. Bij opname in het GVS dient het middel te worden geplaatst op bijlage 1B. Bij de behandeling van invasieve schimmelinfecties met aspergillose die ongevoelig is voor de standaardtherapie of indien deze niet wordt verdragen, is van posaconazol in vergelijking tot voriconazol geen therapeutische meerwaarde aangetoond. Opname in het GVS brengt meerkosten ten laste van het farmaciebudget met zich mee die naar schatting tussen € 79.000,- en € 126.000,- bedragen. Vanwege het geringe aantal patiënten dat voor behandeling in aanmerking komt is vrijstelling verleend van het indienen van een farmaco-economisch dossier.

Concluderend kan posaconazol niet worden geplaatst op bijlage 1A. Van posaconazol is ten opzichte van voriconazol geen therapeutische meerwaarde aangetoond. Wel brengt opname in het pakket meerkosten ten opzichte van behandeling met voriconazol met zich mee. Daarom adviseert het CVZ u om posiconazol onder de huidige condities niet op te nemen op bijlage 1B.

Hoogachtend,

drs. J.S.J. Hillen
Voorzitter

Rapport

CFH-rapport 06/18

posaconazol (Noxafil®)

Op 6 juli 2006 uitgebracht aan de minister van
Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Uitgave

College voor zorgverzekeringen
Postbus 320
1110 AH Diemen
Fax (020) 797 85 00
E-mail info@cvz.nl
Internet www.cvz.nl

Volgnummer

26039651

Afdeling

Pakket

Auteur

W.G.M. Toenders

Doorkiesnummer

Tel. (020) 797 8750

Bestellingen

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

Inhoud:

pag.

1	1.	Inleiding
1	2.	Nieuwe chemische verbinding
1	2.a.	posaconazol (Noxafil®)
1	2.a.1.	Voorstel fabrikant
1	2.a.2.	Beoordeling opname in het GVS
2	2.a.3.	Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid
4	2.a.4.	Conclusie onderlinge vervangbaarheid
4	2.a.5.	Therapeutische waardebe­paling
4	2.b.	Conclusie therapeutische waarde
4	2.c.	Kostenconsequentieraming
5	3.	Conclusie

Bijlage(n)

1. Brief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport d.d. 3 april 2006
2. Farmacotherapeutisch rapport Noxafil®
3. Kostenconsequentieraming Noxafil®

1. Inleiding

In de brief van 3 april 2006 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de voorzitter van het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Noxafil®.

2. Nieuwe chemische verbinding

2.a. posaconazol (Noxafil®)

Samenstelling

Suspensie voor oraal gebruik; 40 mg/ml; 105 ml.

Geregistreerde indicatie

Behandeling van invasieve aspergillose die ongevoelig is voor amfotericine B of itraconazol of indien deze geneesmiddelen niet worden verdragen.

Fusariose die ongevoelig is voor amfotericine B of indien dit middel niet wordt verdragen. Chromoblastomycose en mycetoma die ongevoelig is voor itraconazol of indien dit middel niet wordt verdragen.

Coccidioïdomycose die ongevoelig is voor amfotericine B, itraconazol of fluconazol of indien deze geneesmiddelen niet worden verdragen.

2.a.1. Voorstel fabrikant

De fabrikant stelt plaatsing voor op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

2.a.2. Beoordeling opname in het GVS

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

Posaconazol is een triazolderivaat. Voor de behandeling van ernstige systemische infecties komen amfotericine B parenteraal, itraconazol parenteraal, fluconazol parenteraal, voriconazol oraal en parenteraal en caspofungine in aanmerking. Caspofungine is niet opgenomen in het GVS. Hierdoor zal posaconazol niet worden vergeleken met caspofungine. Fluconazol parenteraal is niet geregistreerd voor de behandeling van invasieve aspergillose. Amfotericine B en itraconazol worden bij systemische schimmelinfecties parenteraal toegepast. Voor de orale behandeling van ernstige schimmelinfecties komt alleen voriconazol in aanmerking. Om de plaats van posaconazol in het GVS te kunnen vaststellen zal de onderlinge vervangbaarheid met voriconazol oraal worden beoordeeld.

Voriconazol oraal en parenteraal zijn geplaatst op bijlage 1B. De reden hiervoor is dat voriconazol oraal (alleen de orale toedieningsvorm is aangemeld voor het GVS) niet te clusteren was met itraconazol, fluconazol en amfotericine B parenteraal vanwege een verschil in toedieningsweg. Met de orale vormen van deze middelen was voriconazol niet clusterbaar vanwege klinisch relevante verschillen in indicatiegebieden. De onderlinge vervangbaarheid wordt getoetst aan de hand van vier criteria: een gelijksoortig indicatiegebied, een gelijke toedieningsweg, bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie en geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen.

**Gelijksoortig
indicatiegebied**

2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

De geregistreerde indicaties van posaconazol en voriconazol zijn als volgt:

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

Posaconazol: behandeling van invasieve aspergillose die ongevoelig is voor amfotericine B of itraconazol of indien deze geneesmiddelen niet worden verdragen. Fusariose die ongevoelig is voor amfotericine B, Chromoblastomycose en mycetoma die ongevoelig is voor itraconazol, Coccidioïdomycose die ongevoelig is voor amfotericine B, itraconazol, fluconazol of indien de genoemde geneesmiddelen niet worden verdragen.

Discussie: Het werkingsspectrum van posaconazol is breder dan de geregistreerde indicatie. In vitro, in vivo en (on)gepubliceerde onderzoeksgegevens duiden erop dat posaconazol ook werkzaam is tegen *Candida* species. Recent is in een vergelijkend onderzoek posaconazol even werkzaam gebleken als fluconazol bij de behandeling van orofaryngeale Candidiasis bij patiënten met HIV/AIDS. Dit onderzoek vormt echter onvoldoende basis om een uitspraak te kunnen doen over de werkzaamheid van posaconazol bij *Candida*-infecties.

Conclusie: posaconazol en voriconazol hebben een verschillend indicatiegebied.

**Gelijke
toedieningsweg**

Voriconazol kan oraal worden toegediend. Posaconazol kan eveneens oraal worden toegediend

Conclusie: er is sprake van toedieningsweg die gelijk is

aan die van voriconazol.

***Bestemd voor
dezelfde
leeftijdscategorie***

Voriconazol kan worden gebruikt vanaf een leeftijd van 2 jaar en ouder. De werkzaamheid en veiligheid van posaconazol is niet onderzocht bij een leeftijd jonger dan 18 jaar.

Conclusie: posaconazol kan in tegenstelling tot voriconazol niet worden toegepast bij kinderen. Er is echter sprake van een aanzienlijke overlap in leeftijdscategorie zodat geconcludeerd kan worden dat beide middelen bestemd zijn voor dezelfde leeftijdscategorie.

***Klinische
relevante
verschillen in
eigenschappen***

Posaconazol is werkzaam gebleken bij invasieve schimmelinfecties die ongevoelig zijn of niet reageren op amfotericine B, itraconazol en fluconazol. De plaats van posaconazol ten opzichte van voriconazol bij de behandeling van invasieve schimmelinfecties die ongevoelig is voor de standaardtherapie is onbekend. Vooralsnog zijn geen klinisch relevante verschillen aangetoond. Posaconazol is even werkzaam gebleken als fluconazol bij de behandeling van orofaryngeale candidiasis bij patiënten met HIV/AIDS. Er zijn echter meer onderzoeksgegevens nodig om een uitspraak te kunnen doen over de werkzaamheid van posaconazol bij candida-infecties in het algemeen.

Er zijn te weinig patiënten onderzocht om een goede uitspraak te kunnen doen over het bijwerkingenprofiel van posaconazol. De ervaring met posaconazol is beperkt bij invasieve schimmelinfecties. De toepasbaarheid van posaconazol komt met betrekking tot het interactieprofiel vooralsnog grotendeels overeen met voriconazol en is ongunstiger dan van caspofungine op grond van een indirecte vergelijking. Er zijn echter meer gegevens noodzakelijk om een goede uitspraak te kunnen doen over het interactieprofiel van posaconazol. Posaconazol kan in tegenstelling tot voriconazol niet worden toegepast bij een leeftijd jonger dan 18 jaar. Het gebruiksgemak van posaconazol is beter dan van caspofungine omdat posaconazol oraal wordt toegediend en dit niet mogelijk is met caspofungine. Het gebruiksgemak van posaconazol komt overeen met dat van voriconazol. Het bijwerkingenprofiel en het interactieprofiel van posaconazol lijken overeen te komen met voriconazol. Er zijn echter meer gegevens noodzakelijk om het bijwerkingenprofiel en het interactieprofiel goed in kaart te brengen.

Conclusie: klinisch relevante verschillen in eigenschappen van posaconazol en voriconazol zijn vooralsnog in de beperkt beschikbare onderzoeken niet naar voren gekomen.

2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Posaconazol kan niet worden geclusterd met voriconazol oraal vanwege een verschil in indicatiegebied. Posaconazol komt niet in aanmerking voor plaatsing op bijlage 1A. Om een uitspraak te kunnen doen over de plaatsing van posaconazol op bijlage 1B is een uitspraak nodig over de therapeutische waarde van posaconazol.

2.a.5. Therapeutische waardebeoordeling

Voor de achtergrond van de therapeutische waarde van posaconazol wordt verwezen naar het Farmacotherapeutisch rapport van posaconazol. Hieronder wordt de conclusie van het Farmacotherapeutisch Rapport weergegeven.

Posaconazol is op grond van slechts één niet gepubliceerd onderzoek geregistreerd voor behandeling van invasieve aspergillose bij patiënten die ongevoelig zijn voor amfotericine B of itraconazol of indien deze geneesmiddelen niet worden verdragen. Daarnaast is het ook geregistreerd voor de behandeling van Fusariose die ongevoelig is voor amfotericine B, Chromoblastomycose en mycetoma die ongevoelig is voor itraconazol, Coccidioidomycose die ongevoelig is voor amfotericine B, itraconazol, fluconazol of indien de genoemde middelen niet worden verdragen. Bij deze uitbehandelde infecties is posaconazol werkzaam gebleken. De plaats van posaconazol in vergelijking tot voriconazol is onbekend bij patiënten die ongevoelig zijn voor de bestaande middelen zoals itraconazol, amfotericine B en fluconazol. Bij deze groep patiënten is van posaconazol geen therapeutische meerwaarde aangetoond ten opzichte van voriconazol.

2.b. Conclusie therapeutische waarde

Bij de behandeling van invasieve schimmelinfecties met aspergillose die ongevoelig is voor middelen, zoals itraconazol, amfotericine B en fluconazol heeft posaconazol geen therapeutische meerwaarde in vergelijking tot voriconazol.

2.c. Kostenconsequentieraming

Raming individuele kosten

Posaconazol kost € 650,- per verpakking van 105 ml; 40 mg/ml. In deze kostenconsequentieraming (zie bijlage) wordt uitgegaan van een gemiddelde behandelingsduur van 5 en 8 weken. Een gemiddelde behandeling met posaconazol kost dan tussen € 4,836,- en € 7.615,- (Op basis van twee voorschriften, inclusief BTW).

Wanneer posaconazol wordt ingezet in plaats van voriconazol bedragen de meerkosten ten laste van het

farmaciebudget tussen € 79.000 en € 126.100,-. Hierbij dient te worden opgemerkt dat het gezien de ernst van de aandoening waarschijnlijk is dat de behandeling gestart zal worden in het ziekenhuis. De (meer)kosten ten laste van het farmaciebudget zullen dan ook waarschijnlijk lager uitvallen.

Omvang gebruik

Er zijn circa 60 patiënten per jaar die een ernstige invasieve aspergillose, fusariose, coccidioïdomycose of chromoblastomycose ontwikkelen in Nederland. Naar schatting van de fabrikant reageert de helft van deze patiënten goed op bestaande medicatie zoals amfotericine B, itraconazol of fluconazol. Naar schatting komen er 30 patiënten per jaar in aanmerking voor behandeling met posaconazol.

3. Conclusie

Bij de behandeling van invasieve schimmelinfecties met aspergillose die ongevoelig is voor de standaardtherapie of indien deze niet wordt verdragen heeft posaconazol geen therapeutische meerwaarde in vergelijking tot voriconazol. Opname op bijlage 1B brengt meerkosten met zich mee.

De Voorzitter van de Commissie
Farmaceutische Hulp

Prof. dr. J.H.M. Schellens

De Secretaris van de Commissie
Farmaceutische Hulp

W.G.M. Toenders, farmaceutisch adviseur

Farmacotherapeutisch rapport posaconazol (Noxafil®)

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel posaconazol (Noxafil®) suspensie voor oraal gebruik. Voor de bepaling van de therapeutische waarde is posaconazol vergeleken met caspofungine (is niet beoordeeld door de CFH) en voriconazol. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

Posaconazol is op grond van slechts één niet gepubliceerd onderzoek geregistreerd voor behandeling van invasieve aspergillose bij patiënten die ongevoelig zijn voor amfotericine B of itraconazol of indien deze geneesmiddelen niet worden verdragen. Daarnaast is het ook geregistreerd voor de behandeling van Fusariose die ongevoelig is voor amfotericine B, Chromoblastomycose en mycetoma die ongevoelig is voor itraconazol, Coccidioidomycose die ongevoelig is voor amfotericine B, itraconazol, fluconazol of indien de genoemde middelen niet worden verdragen. Bij deze uitbehandelde infecties is posaconazol werkzaam gebleken. De precieze plaats van posaconazol ten opzichte van caspofungine en voriconazol is niet vast te stellen vanwege het ontbreken van vergelijkende klinische onderzoeken. De plaats van posaconazol in vergelijking tot voriconazol is onbekend bij patiënten die ongevoelig zijn voor middelen zoals itraconazol, amfotericine B en fluconazol. Bij deze groep patiënten is van posaconazol geen meerwaarde aangetoond ten opzichte van voriconazol. Posaconazol is even werkzaam als fluconazol bij de behandeling van orofaryngeale candidiasis bij patiënten met HIV. Posaconazol is echter niet geregistreerd voor de behandeling van Candidiasis. Om een uitspraak te kunnen doen over de werkzaamheid van posaconazol bij Candida-infecties zijn meer onderzoeksgegevens nodig. Het onderzoek waarin posaconazol is vergeleken met fluconazol bij de behandeling van orale candidiasis wordt onvoldoende geacht om een onderbouwde uitspraak te doen over de werkzaamheid van posaconazol bij Candida-infecties in het algemeen. Er zijn te weinig patiënten onderzocht om een goede uitspraak te kunnen doen over het bijwerkingenprofiel van posaconazol. De ervaring met posaconazol is beperkt bij invasieve schimmelinfecties. De toepasbaarheid van posaconazol komt met betrekking tot het interactieprofiel voornamelijk grotendeels overeen met voriconazol en is ongunstiger dan van caspofungine op grond van een indirecte vergelijking. Er zijn echter meer gegevens noodzakelijk om een goede uitspraak te kunnen doen over het interactieprofiel van posaconazol. Posaconazol kan in tegenstelling tot voriconazol niet worden toegepast bij een leeftijd jonger dan 18 jaar. Het gebruiksgemak van posaconazol is beter dan van caspofungine omdat posaconazol oraal wordt toegediend en dit niet mogelijk is met caspofungine. Het gebruiksgemak van posaconazol komt overeen met dat van voriconazol.

Eindconclusie therapeutische waarde

Bij de behandeling van invasieve schimmelinfecties met aspergillose die ongevoelig is voor de standaardtherapie of indien deze niet wordt verdragen, is van posaconazol in vergelijking tot voriconazol geen therapeutische meerwaarde aangetoond. Posaconazol lijkt ook werkzaam bij de niet geregistreerde indicatie orofaryngeaal candidiasis bij patiënten met HIV/AIDS. Om een uitspraak te kunnen doen over de werkzaamheid van posaconazol bij Candida-infecties zijn echter meer onderzoeksgegevens nodig.

2. Inleiding

Geneesmiddel	Posaconazol
Samenstelling	Suspensie voor oraal gebruik; 40 mg/ml; 105 ml.
Geregistreerde indicatie	Behandeling van invasieve aspergillose die ongevoelig is voor amfotericine B of itraconazol of indien deze geneesmiddelen niet worden verdragen. Fusariose die ongevoelig is voor amfotericine B of indien dit

	middel niet wordt verdragen. Chromoblastomycose en mycetoma die ongevoelig is voor itraconazol of indien dit middel niet wordt verdragen. Coccidioidomycose die ongevoelig is voor amfotericine B, itraconazol of fluconazol of indien deze geneesmiddelen niet worden verdragen.
Dosering	400 mg (10 ml) tweemaal per dag bij de maaltijd, of met een dosis van 240 ml van een voedingssupplement. Indien een maaltijd of een voedingssupplement niet wordt verdragen posaconazol toedienen met met een dosis van 200 mg (5 ml) viermaal per dag. De 1B-tekst meldt dat de behandeling gestart moet worden door een arts die ervaren is in de behandeling van invasieve schimmelinfecties. ¹
Werkingsmechanisme	Posaconazol is een triazoolderivaat. Het remt het fungale cytochroom P450 gekatalyseerde demethylering van 14 α -sterol, een essentiële stap in de biosynthese van ergosterol.
Bijzonderheden	Geen bijzonderheden

Voor uitgebreide informatie omtrent het geneesmiddel wordt verwezen naar de preparaattekst zoals deze zal worden gepubliceerd in het eerstvolgende Farmacotherapeutisch Kompas (zie bijlage 1).

3. Uitgangspunten beoordeling

3.a. Toepassingsgebied

Bij ernstige systemische schimmelinfecties komt amfotericine B in aanmerking. Gebruik van amfotericine B in liposomen dient beperkt te blijven tot ernstige infecties met *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans* of *Aspergillus fumigatus* indien conventioneel amfotericine B niet kan worden gebruikt vanwege toxiciteit of ernstig nierfunctieverlies. De parenterale toedieningsvormen van itraconazol, fluconazol, flucytosine en voriconazol kunnen ook bij systemische infecties worden toegepast. De toepassing van voriconazol dient te worden beperkt tot fluconazol-resistente stammen. Voriconazol kan worden toegepast bij zeldzaam voorkomende infecties met scedosporium- en fusariumspecies.²

Invasieve schimmelinfecties zijn een belangrijke doodsoorzaak bij patiënten met kanker, hematopoëtische stamcel transplantaties en andere sterk immuungecompromitteerde patiënten. In toenemende mate vinden infecties plaats met schimmels die resistent zijn tegen de bestaande antischimmel middelen. Torres et al. melden een percentage falen van de therapie van 60-70% tegen de bestaande middelen (inclusief voriconazol en caspofungine) bij allogene beenmergtransplantatiepatiënten. De meest voorkomende infecties zijn met *Candida* en *Aspergillus*. Daarnaast komen ongewone schimmelinfecties met fusariose en zygomycose steeds vaker voor.

3.b. Keuze vergelijkende behandeling

De geregistreerde indicatie van posaconazol komt grotendeels overeen met die van caspofungine: invasieve aspergillose bij ongevoeligheid voor amfotericine B of itraconazol of indien deze middelen niet worden verdragen.

Indien amfotericine B niet wordt verdragen is er ook nog een mogelijkheid om liposomaal amfotericine B toe te passen. Bijwerkingen van liposomaal amfotericine B of amfotericine B lipidencomplex - met name de nefrotoxiciteit - treden waarschijnlijk minder frequent op dan bij gebruik van conventioneel amfotericine B.

De indicatie van voriconazol is behandeling van invasieve aspergillose. Voriconazol lijkt bij Aspergillusinfecties een meerwaarde te hebben in vergelijking met amfotericine B omdat daarmee een hogere respons is behaald in één onderzoek.³

Zowel amfotericine B, parenteraal itraconazol als voriconazol zijn geregistreerd voor de behandeling van invasieve aspergillose en komen als eerste in aanmerking voor de behandeling van aspergillose. Amfotericine B en voriconazol hebben wel de voorkeur in vergelijking tot parenteraal itraconazol. Parenteraal itraconazol komt in aanmerking bij patiënten die niet reageren op amfotericine B of indien amfotericine B niet wordt verdragen.

Posaconazol dient op basis van de geregistreerde indicatie te worden vergeleken met caspofungine. Vergelijking met amfotericine B parenteraal, voriconazol oraal en itraconazol parenteraal komt op basis van de geregistreerde indicaties in principe niet in aanmerking omdat posaconazol is geregistreerd als een behandeloptie na deze middelen. Posaconazol zal echter in het Farmacotherapeutisch Rapport tevens worden vergeleken met voriconazol omdat voriconazol net als posaconazol een orale behandelvorm in het ziekenhuis betreft en in de praktijk posaconazol bij de behandeling van invasieve aspergillose dezelfde plaats kan innemen.

3.c. Methodiek van beoordeling

Bij de beoordeling wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van de IB tekst van het registratiedossier, de EPAR/NPAR en van direct vergelijkende onderzoeken, die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek is uitgevoerd met de meest recente bestanden van Med-line op 3 maart 2006. De volgende zoekterm is daarbij gebruikt: Posaconazole.

4. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van posaconazol is beoordeeld op de criteria werkzaamheid, effectiviteit, bijwerkingen, kwaliteit van leven, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

4.a. Werkzaamheid/effectiviteit

Invasieve schimmelinfecties

Er zijn geen vergelijkende onderzoeken beschikbaar van posaconazol met andere middelen bij de indicatie invasieve schimmelinfecties. De beschrijving van de werkzaamheid vindt plaats aan de hand van één niet-gepubliceerde fase III onderzoek, beschreven in het EPAR. Posaconazol is geregistreerd op basis van dit onderzoek.⁴

Onderzoek P00041 was een open onderzoek dat primair gericht was op de evaluatie van de werkzaamheid van posaconazol bij de behandeling van invasieve schimmelinfecties die niet reageerden op de standaardtherapie of deze therapie niet verdroegen. De vergelijking met een placebogroep werd gehaald uit een externe retrospectieve onderzoek (P02387), gebaseerd op gegevens uit de medische status van de patiënten met invasieve schimmelinfecties die niet reageerden op de standaardtherapie of deze therapie niet verdroegen.

De data van de beide onderzoeken werden tegelijk blind beoordeeld door een *Data review committee* bestaande uit 2 radiologen en 15 deskundigen op het gebied van diagnose en behandeling van schimmelinfecties.

Inclusiecriteria van het onderzoek P00041 waren: patiënten met aangetoonde invasieve schimmelinfecties die ongevoelig waren voor de standaardtherapie of deze therapie niet verdroegen; patiënten met aangetoonde of waarschijnlijke invasieve fungale infectie met een ernstige, levensbedreigende toxiciteit tijdens antifungale therapie in de anamnese; patiënten met een reeds bestaande orgaan disfunctie waardoor toediening van de standaard antifungale therapie niet mogelijk is. Ook werden patiënten ingesloten bij wie na monsternamen een Aspergillus- of Fusariuminfectie werd aangetoond.

Het primaire eindpunt was de globale respons op het einde van de behandeling. Een responder is gedefinieerd als een complete respons en een partiële respons (klinisch relevante verbetering). Een niet-responder is gedefinieerd als een stabiele ziekte (geen verbetering), falen (een achteruitgang waarbij alternatieve therapie noodzakelijk is of in geval van sterfte) en een groep waarbij de respons niet is vast te stellen.

Het uitvalspercentage bedroeg in het P00041 onderzoek 58%. Redenen hiervoor waren hoofdzakelijk bijwerkingen (31%), falen van de therapie (14%), de wens tot stoppen met de behandeling (5%) en non-compliance (5%). Voor de controle groep (P02387) was het uitvalspercentage 39% waarvan 34% veroorzaakt door sterfte.

De analyse werd niet gebaseerd op het totale aantal geïncubeerde patiënten, maar op de patiënten waarvan minimaal één complete respons was vastgesteld die nader beoordeeld kon worden, een *modified* intention to treat (mITT) groep.

Tabel 1. Onderzoeken in het EPAR

Studie, duur	Geneesmiddel	N	<Uitkomst>	<p-waarde >
P00041, max 12 maanden	Posaconazol intramuraal start 200 mg viermaal per dag gevolgd door extramuraal 400 mg tweemaal per dag of Extramuraal start 400 mg tweemaal per dag	330	<u>Globale respons einde van de behandeling bij modified ITT groep (n = 238 vs 218):</u> Responder posaconazol: 50%; non-responder posaconazol: 50%	0.046
	En Controlegroep in onderzoeksprotocol P02387	279	<u>Respons bij een subcategorie patiënten met Aspergillus infectie (n = 107 vs. 86):</u> Responder posaconazol 42% (waarvan 36% partiële respons); non-responder posaconazol 58%. Odds ratio 4,06 (95%BI :1,50-11,04) Responder controle 26% (waarvan 16% partiële respons); non-responder 74%.	0.006

Het onderzoek P00041 kon als een gescheiden onderzoeksprotocol (P02095) worden voortgezet als een onderhoudstherapie.

Het succespercentage was lager bij neutropenische patiënten en bij patiënten met een allogene beenmergtransplantatie.

Er werden subanalyses gedaan voor fusariose, chromoblastomycosis of mycetoma en coccidioidomycosis. In het onderzoek P00041 zijn in de ITT populatie 24 Fusariuminfecties behandeld, waarvan 11 (45,8%) een complete of partiële respons vertoonden. Tevens zijn er 11 patiënten met chromoblastomycosis of mycetoma behandeld (mITT). In deze groep is een respons van 82% (9/11) waargenomen. Hiervan hadden 4 patiënten een complete respons en de 2 non-responders hadden een stabiele ziekte. Bij 16 patiënten met een coccidioidomycosis infectie is een respons percentage van 69% waargenomen (mITT).

Er waren 23 patiënten met een candida-infectie die niet reageerden op de standaardtherapie. Het patiëntenaantal was te laag bevonden en te heterogeen van aard om een candida-infectie als een indicatie te ondersteunen. Hetzelfde geldt voor zygomycose en cryptococcus.

In het EPAR worden enkele aanbevelingen gedaan: de behandeling dient alleen te worden geïnitieerd door artsen die gespecialiseerd zijn in de behandeling van invasieve schimmelinfecties; de volgende bijwerkingen dienen te worden gevolgd na de registratie: QTc-verlenging/ torsade de pointes, leverfalen, coagulatiestoornissen, thrombotische afwijkingen, convulsies en geneesmiddel interacties en een pulmonaire fosfolipidose (aanwijzingen tijdens pre-klinische fase).

In preklinische onderzoeken met posaconazol is een uitgebreid spectrum van in vitro activiteiten waargenomen.⁵ In vitro en in vivo onderzoeken lieten zien dat posaconazol een breed-spectrum activiteit heeft tegen de meeste *Candida* species, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* species, *Fusarium* species, zygomycetes, en endemische schimmels. In een review artikel stellen Torres et al. dat posaconazol relatief vergelijkbaar is met voriconazol met betrekking tot het werkingsspectrum. In vitro en in vivo zijn naast een breed spectrum van schimmels ook resistente schimmels tegen de standaard middelen (zoals amfotericine B, itraconazol en voriconazol) gevoelig gebleken voor posaconazol. In de klinische setting is posaconazol onderzocht als *salvage* therapie tegen ongevoelige (invasieve) schimmelinfecties zoals orofaryngeaal en oesofageaal candidiasis, invasieve candidiasis, invasieve aspergillose, fusariose, zygomycose, pseudoallecheriase, endemische mycose, mycetoma en chromoblastomycose. De onderzoeken waarin de werkzaamheid van posaconazol is onderzocht zijn vaak alleen gepresenteerd in de vorm van abstracts, posters of congresverslagen. Hierbij ontbreken vaak essentiële aanvullende gegevens. Verder zijn er enkele case-reports gepubliceerd waarin posaconazol werkzaam is gebleken ook voor infecties met zeldzame schimmels en schimmels die ongevoelig zijn voor de standaardtherapie.⁶ In een open onderzoek bij 53 patiënten (subgroep analyse) is bij posaconazol gebruik activiteit waargenomen tegen schimmelinfecties van het centraal zenuwstelsel. Er is een succesvolle uitkomst waargenomen bij 14 van de 29 patiënten met een cryptokokken meningitis. De onderzoekers geven aan dat posaconazol bij deze patiënten ook een optie kan zijn in geval van ongevoeligheid voor de standaard middelen.⁷

Niet geregistreerd toepassingsgebied: Orofaryngeale candidiasis bij patiënten met HIV/AIDS

Recent is een onderzoek gepubliceerd van Vasquez et al.⁸ waarin posaconazol vergeleken is met fluconazol bij de behandeling van orofaryngeale Candidiasis bij patiënten met HIV/AIDS. Orofaryngeale candidiasis is geen geregistreerde indicatie van posaconazol. Orofaryngeale candidiasis is een veelvoorkomende opportunistische infectie bij patiënten met HIV. De standaardmiddelen kunnen bij deze infecties soms niet worden toegepast vanwege het ontbreken van een werkzaamheid of omdat patiënten ongevoelig zijn voor deze middelen of deze niet verdragen. Daarnaast kan een intraveneuze toepassing ook een bezwaar zijn. Omdat uit de in vitro gegevens is gebleken dat *Candida* soorten ook gevoelig zijn voor posaconazol is dit onderzoek opgezet.

In dit gerandomiseerde en deels geblindeerde onderzoek is de werkzaamheid vergeleken met fluconazol. Het primaire eindpunt was klinische succes (genezing of verbetering) op dag 14. Secundaire eindpunten waren de mycologische respons (kwantitatieve mycologische culturen) op dag 14 en de duurzaamheid van de mycologische respons geëvalueerd op dag 42.

Tabel 2. Orofaryngeale Candidiasis

Studie, duur	Geneesmiddel	N	<Uitkomst>	<p-waarde >
Vasquez et al.	Posaconazol 200 mg op dag 1, gevolgd door 100 mg per dag gedurende 13 dagen	178	Klinische succes op dag 14: posaconazol 91.7% en fluconazol 92.5%	0.038
	En fluconazol 200 mg op dag 1, gevolgd door 100 mg per dag gedurende 13 dagen	172	Mycologische succes op dag 14: posaconazol 68% en fluconazol 68%	
			Mycologische succes op dag 42: posaconazol 40.6% en fluconazol 26.4%	

Discussie:

Vanwege een toenemende resistentie en de beperking van de behandelmogelijkheden van invasieve aspergillose en minder voorkomende infecties zoals fusariose, chromoblastomycose, mycetoma en coccidioïdomycose, werd de werkzaamheid van posaconazol voldoende bevonden om het te registreren voor deze indicaties. Het onderzoek op basis waarvan posaconazol is geregistreerd is ongewoon van opzet met als controle een externe retrospectieve controlegroep.

Uit dit onderzoek blijkt dat posaconazol werkzaam was bij patiënten die een invasieve schimmelinfectie hadden en die niet reageerden op de standaardtherapie of de standaardtherapie niet konden verdragen. De plaats van posaconazol ten opzicht van caspofungine kan niet precies worden vastgesteld vanwege het ontbreken van vergelijkende onderzoeken. Uit de ongepubliceerde gegevens blijkt dat posaconazol een breder werkingspectrum heeft dan de Europees geregistreerde indicaties. In vitro, in vivo en ongepubliceerde onderzoeksgegevens duiden erop dat posaconazol ook werkzaam is tegen *Candida* species. Recentelijk is een onderzoek gepubliceerd waaruit blijkt dat posaconazol even werkzaam is als fluconazol bij de behandeling van orofaryngeale Candidiasis bij patiënten met HIV. Orofaryngeale Candidiasis is geen geregistreerde indicatie van posaconazol. Om een uitspraak te kunnen doen over de werkzaamheid van posaconazol bij *Candida*-infecties zijn meer onderzoeksgegevens nodig. Een onderzoek waarin posaconazol is vergeleken met fluconazol bij de behandeling van orale candidiasis wordt onvoldoende geacht om een onderbouwde uitspraak te doen over de werkzaamheid van posaconazol bij *Candida*-infecties in het algemeen. Op grond van deze gegevens kan worden gesteld dat er een risico bestaat dat posaconazol in de praktijk breder kan worden toegepast dan de geregistreerde indicatie.

Conclusie:

Posaconazol is op grond van slechts één niet-gepubliceerd onderzoek geregistreerd voor behandeling van invasieve aspergillose bij patiënten die ongevoelig zijn voor amfotericine B of itraconazol, Fusariose die ongevoelig is voor amfotericine B, Chromoblastomycose en mycetoma die ongevoelig is voor itraconazol, Coccidioïdomycose die ongevoelig is voor amfotericine B, itraconazol, fluconazol of indien de genoemde geneesmiddelen niet worden verdragen. Bij deze uitbehandelde infecties is posaconazol werkzaam gebleken. De precieze plaats van posaconazol ten opzichte van caspofungine en voriconazol is niet vast te stellen vanwege het ontbreken van vergelijkende klinische onderzoeken. De plaats van posaconazol in vergelijking tot voriconazol is onbekend bij patiënten die ongevoelig zijn voor de bestaande middelen zoals itraconazol, amfotericine B en fluconazol. Bij deze groep patiënten is van posaconazol geen meerwaarde aangetoond ten opzichte van voriconazol.

4.b. Bijwerkingen

Het bijwerkingenprofiel van posaconazol 800 mg per dag toegepast bij invasieve schimmelinfecties is gebaseerd op een kleine onderzoekspopulatie (n = 428) die tot maximaal 3 maanden zijn behandeld.

De meest gerapporteerde bijwerkingen waren misselijkheid (6%), diarree, braken, buikpijn, koorts en hoofdpijn (8%). Posaconazol heeft een laag potentieel om het QTc interval te verlengen. Net als bij de overige azolen zijn leverbijwerkingen (zoals verhoogde transaminasen) en huidreacties gerapporteerd. In het EPAR wordt aanbevolen de volgende bijwerkingen te volgen na de registratie: QTc-verlenging/ torsade de pointes, leverfalen, coagulatiestoornissen, trombotische afwijkingen, convulsies en geneesmiddel interacties en een pulmonaire fosfolipidose (aanwijzingen tijdens preklinische fase). [Epar]

Bij caspofungine gebruik is zeer vaak (>10%) koorts waargenomen. Daarnaast komen vaak voor andere flebitis/tromboflebitis, maag-darm klachten, anemie, verhoogde leverenzymen, uitslag en pruritus.

De meeste bijwerkingen die geconstateerd zijn bij voriconazol gebruik zijn triazol klasse effecten. De bijwerkingen op de lever verdienen echter extra aandacht. De leverfunctietesten en bilirubinebepalingen dienen voor het begin van de behandeling en routinematig tijdens de behandeling gecontroleerd te worden. Zeer vaak (>10%) gerapporteerde bijwerkingen zijn: koorts, hoofdpijn, abdominale pijn, misselijkheid, braken, diarree, perifeer oedeem, huiduitslag, visusstoornissen. Bij de orale suspensie komen smaakstoornissen voor.

Discussie: Caspofungine heeft bijwerkingen die te maken hebben met de parenterale toedieningsvorm. Voriconazol heeft een uitgebreid bijwerkingenprofiel. Het bijwerkingenprofiel van posaconazol is gebaseerd op een kleine onderzoekspopulatie. Bij posaconazol zijn te weinig patiënten onderzocht om een goede uitspraak te kunnen doen over het bijwerkingenprofiel.

Conclusie: Er zijn te weinig patiënten onderzocht om een goede uitspraak te kunnen doen over het bijwerkingenprofiel van posaconazol.

4.c. Kwaliteit van leven

Er zijn geen gegevens beschikbaar van de invloed van posaconazol op de kwaliteit van leven.

4.d. Ervaring

Discussie: tot september 2003 zijn 2300 patiënten behandeld met posaconazol in klinische onderzoeken. Van deze patiënten hebben er 952 (inclusief 225 gezonde vrijwilligers) posaconazol 800 mg per dag ontvangen in verdeelde doses, waarvan in totaal 428 patiënten met een invasieve schimmelinfectie behandeld zijn.

Conclusie: de ervaring met posaconazol is beperkt bij invasieve schimmelinfecties.

4.e. Toepasbaarheid

Posaconazol remt het CYP3A4 waardoor een interactie met CYP3A4- substraten kan worden verwacht. Posaconazol wordt gemetaboliseerd door glucuronidatie en is een substraat voor glycoproteïne. Remmers kunnen de posaconazolspiegels doen stijgen. Gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen die de QTc interval kunnen verlengen wordt ontraden in verband met het risico voor torsade de pointes. Caspofungine heeft geen invloed op de CYP3A4-metabolisme. Voriconazol remt de activiteit van CYP450 iso-enzymen CYP2C19, CYP2C9 en CYP 3A4. De plasmaspiegels van veel middelen die door deze iso-enzymen worden gemetaboliseerd kunnen worden verhoogd. Hierdoor heeft voriconazol ook een uitgebreid interactieprofiel.

De veiligheid en de werkzaamheid van posaconazol is niet vastgesteld voor een leeftijd jonger dan 18 jaar. Ditzelfde geldt voor caspofungine. Voriconazol kan worden toegepast bij kinderen van 2 jaar en ouder.

Voor posaconazol, caspofungine en voriconazol geldt dat er onvoldoende gegevens bekend zijn over het gebruik tijdens de zwangerschap. Het gebruik tijdens de zwangerschap en tijdens het geven van borstvoeding wordt ontraden.

Discussie: het interactieprofiel van posaconazol komt grotendeels overeen met dat van voriconazol. Caspofungine heeft in tegenstelling tot posaconazol geen invloed op de CYP3A4. De leeftijdscategorie van posaconazol komt overeen met caspofungine. Voriconazol kan in tegenstelling tot posaconazol wel worden toegepast bij een leeftijd van jonger dan 18 jaar.

Conclusie: de toepasbaarheid van posaconazol komt met betrekking tot het interactieprofiel voornamelijk grotendeels overeen met voriconazol en is ongunstiger dan van caspofungine op grond van een indirecte vergelijking. Er zijn echter meer gegevens noodzakelijk om een goede uitspraak te kunnen doen over het interactieprofiel van posaconazol. Posaconazol kan in tegenstelling tot voriconazol niet worden toegepast bij een leeftijd jonger dan 18 jaar.

4.f. Gebruiksgemak

Posaconazol heeft een orale behandelvorm in de vorm van een suspensie. Caspofungine kan uitsluitend parenteraal worden toegediend. Voriconazol kan zowel parenteraal als oraal worden toegediend. De orale toediening van voriconazol kan in de vorm van tabletten en suspensie voor oraal gebruik plaatsvinden. De toedieningsfrequentie van posaconazol is 400 mg tweemaal per dag of 200 mg viermaal per dag. Voriconazol wordt tweemaal per dag toegediend.

Conclusie: het gebruiksgemak van posaconazol is beter dan van caspofungine omdat posaconazol oraal wordt toegediend en dit niet mogelijk is met caspofungine. Het gebruiksgemak van posaconazol komt overeen met dat van voriconazol.

5. Overige overwegingen

5.a. Kosten

Tabel 4. Apotheekinkoopprijs (ex. BTW)

Geneesmiddel	Prijs (€)	Dosering (DDD)	Kosten (€) per week
posaconazol	650 per eenheid 105 ml	800 mg per dag	910
casprofungine	608	70 mg per dag	4.256
casprofungine	478	50 mg	3.346
voriconazol	494 per eenheid 70 ml	400 mg per dag	494

5.b. Bijzonderheden

Er zijn geen bijzonderheden.

6. Door de fabrikant aangegeven waarde van posaconazol

6.a. Claim van de fabrikant

Posaconazol heeft een therapeutische meerwaarde bij patiënten met een schimmelinfectie die ongevoelig zijn voor de parenterale vormen van amfotericine B en itraconazol of bij patiënten die deze middelen niet verdragen. De beschikbaarheid van een alternatief bij deze ernstige aandoening met grote sterftetekans is van groot belang, aangezien in ongeveer de helft van de gevallen de initiële therapie faalt en er een toename bestaat in resistentie tegen de huidige antimycotica. Posaconazol heeft een meerwaarde ten opzichte van casprofungine, omdat het geen lokale bijwerkingen op de injectieplaats geeft en zowel in het ziekenhuis als in de thuissituatie eenvoudig (orale suspensie) kan worden toegepast.

6.b. Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

De plaats van posaconazol in vergelijking tot voriconazol is onbekend bij patiënten die ongevoelig zijn voor de bestaande middelen zoals itraconazol, amfotericine B en fluconazol. Bij deze groep patiënten is van posiconazol geen therapeutische meerwaarde aangetoond ten opzichte van voriconazol. Posaconazol is een triazolderivaat en vertoont gelijkenissen met het reeds beschikbare triazolderivaat voriconazol. In de literatuur is beschreven dat het werkingsspectrum breed is (inclusief *Candida* en zelden voorkomende schimmels). Deze gegevens zijn onvoldoende om een goed onderbouwde uitspraak te kunnen doen over de werkzaamheid van posaconazol bij *Candida*-infecties. Er bestaat echter wel een risico dat posaconazol in de praktijk breder zal worden toegepast dan waarvoor het is geregistreerd.

7. CFH-advies

7.a. CFH Advies

Bij invasieve Aspergillose heeft voriconazol, amfotericine B en parenteraal itraconazol de voorkeur boven posaconazol. Verder kan posaconazol worden toegepast bij zeldzaam voorkomende infecties. De toepassing van posaconazol dient te worden beperkt tot stammen die resistent zijn voor reeds genoemde middelen.

8. Literatuur

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 26 juni 2006.

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

¹ 1B-tekst Noxafil

² Farmacotherapeutisch Kompas 2006

³ CFH-rapport 02/15 Vfend. 6 december 2002.

⁴ EPAR Noxafil. EMEA 2005

⁵ Keating M. Posaconazole. *Drugs* 2005; 65(11): 1553-67.

⁶ Torres HA, Hachem RY, Chemaly RF. Posaconazole: a broadspectrum triazole antifungal. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 775-85

⁷ Pitisuttithum P, Negróni R, Graybill JR. Activity of posaconazole in the treatment of central nervous system fungal infections. *JAC* 2005; 56: 745-55

⁸ Vasquez JA, Skiest DJ, Nieto L. A multicenter randomized trial evaluating posaconazole versus fluconazole for the treatment of oropharyngeal candidiasis in subjects with HIV/AIDS. *CID* 2006; 42: 1179-88

Kostenconsequentieraming van opname van posaconazol (Noxafil®) in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem

1. Inleiding

Posaconazol (Noxafil®) is een triazool en is geregistreerd voor de behandeling van ernstige invasieve schimmelinfecties zoals aspergillose, fusariose, chromoblastomycose en coccidioidomycose bij patiënten die ongevoelig zijn voor amfotericine B (aspergillose, fusariose en coccidioidomycose), itraconazol (aspergillose, chromoblastomycose en coccidioidomycose) of fluconazol (coccidioidomycose) of deze middelen niet verdragen. Ongevoeligheid wordt gedefinieerd als de progressie van de infectie of het uitblijven van verbetering na een minimum van zeven dagen voorafgaande therapeutische doses van doeltreffende antifungale therapie.

Ernstige invasieve schimmelinfecties komen voor bij patiënten met een sterk verminderde weerstand ten gevolge van bijvoorbeeld een HIV-infectie, een maligniteit, chemo- en/of radiotherapie, immunosuppressie ten behoeve van beenmerg - of orgaantransplantatie of langdurige therapie met antibiotica, corticosteroiden of immunosuppressiva. Aspergillus is de meest voorkomende onder deze invasieve schimmelinfecties en vormt een belangrijke bron van morbiditeit en mortaliteit in immunogecompromitteerde patiënten¹.

2. Uitgangspunten

Aantal patiënten

Er zijn geen gegevens over het voorkomen van ernstige invasieve aspergillose in Nederland. In een Engels onderzoek² is op basis van registratie van laboratoriumbepalingen het aantal invasieve aspergillose infecties geschat op circa 2 per 1.000.000 per jaar. In Nederland komt dit neer op ruim 30 gevallen per jaar. Aangezien de onderzoekers vermelden dat het onderzoek de daadwerkelijke incidentie onderschat wordt in deze kostenconsequentieraming aangenomen dat er circa 60 patiënten per jaar een ernstige invasieve aspergillose, fusariose, coccidioidomycose of chromoblastomycose ontwikkelen. Naar schatting van de fabrikant reageert de helft van deze patiënten goed op bestaande medicatie zoals amfotericine B, itraconazol of fluconazol. Naar schatting komen er 30 patiënten per jaar in aanmerking voor behandeling met posaconazol.

De mogelijkheid bestaat dat posaconazol ook buiten de geregistreerde indicatie wordt toegepast. Het middel heeft gelijkenis met het andere triazool voriconazol (Vfend®). Dit middel is ook geregistreerd voor Candida-infecties en kende in 2005 ruim 300 gebruikers in de extramurale setting.

Kosten

Posaconazol kost € 650,- per verpakking van 105 ml 40 mg/ml. De dosering per dag bedraagt tweemaal daags 400 mg (10 ml). De duur van de behandeling dient gebaseerd te zijn op de ernst van de onderliggende ziekte, het herstel van immunosuppressie en de klinische respons van de patiënt. De mediane behandelduur in een studie met voriconazol³ bedroeg 10 weken (2-84 dagen). Aangezien de gemiddelde behandelduur korter is dan deze 10 weken wordt in deze kostenconsequentieraming uitgegaan van een gemiddelde behandelingsduur tussen de 5 en 8 weken.

Een gemiddelde behandeling met posaconazol kost dan tussen € 4.836,- en € 7.615,- (Op basis van twee voorschriften, inclusief BTW). In de extramurale setting kan ook voriconazol worden toegepast. Voriconazol kost € 1.059,- per 30 stuks van 200 mg. Bij een gemiddelde onderhoudsdosering van 400 mg/dag bedragen de kosten van 5 - 8 weken behandelen met voriconazol tussen € 2.632 en € 4.204,- (Op basis van twee voorschriften, inclusief BTW). De meerkosten van posaconazol ten opzichte van voriconazol bedragen hiermee tussen € 2.204,- en € 3.412,- per behandeling.

Wanneer posaconazol intramuraal wordt toegepast in plaats van caspofungine treden besparingen op ten bate van het ziekenhuisbudget aangezien posaconazol goedkoper is dan caspofungine.

3. Kostenconsequentieraming

Bij gebruik van posaconazol in de extramurale setting treden meerkosten op ten laste van het farmaciebudget. Wanneer 30 patiënten met een ernstige invasieve schimmelinfectie posaconazol gebruiken bedragen de kosten van posaconazol tussen de € 146.100,- en € 228.500,- bij een gemiddelde behandelduur tussen de 5 en 8 weken. Wanneer posaconazol wordt ingezet in plaats van voriconazol bedragen de meerkosten ten laste van het farmaciebudget tussen € 79.000 en € 126.100,-. Hierbij dient echter te worden opgemerkt dat het gezien de ernst van de aandoening waarschijnlijk is dat de behandeling gestart zal worden in het ziekenhuis. De (meer)kosten ten laste van het farmaciebudget zullen dan ook waarschijnlijk lager uitvallen. De (meer)kosten kunnen hoger uitvallen wanneer posaconazol ook wordt ingezet bij andere schimmelinfecties, zoals Candida-infecties.

4. Referenties

1. Patterson F., Invasive aspergillosis, Disease spectrum, Treatment practices, and outcomes. *Medicine*; 79:250-60, 2000
2. Lamagni T.L.; Emerging trends in the epidemiology of invasive mycoses in England and Wales (1990 - 9). *Epidemiol. Infect.* (2001), 126 397-414
3. Singh, N, Treatment of opportunistic mycoses: how long is long enough?; *The Lancet infectious diseases*. Vol 3 November 2003.