

## Vraagstelling doelmatigheidstoets anidulafungine (Ecalta®) bij invasieve candidiasis

### Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft de beoordeling van de vraagstelling doelmatigheidstoets vastgesteld voor anidulafungine (Ecalta®) voor de behandeling van invasieve candidiasis.

<b>Vraagstelling doelmatigheid</b>	Wat is de doelmatigheid van anidulafungine (Ecalta®) in de dagelijkse praktijk bij de behandeling van invasieve candidiasis (3 jaar na opname in de beleidsregel).
<b>Patiëntenpopulatie</b>	De patiëntenpopulatie betreft patiënten met invasieve candidiasis.
<b>Vergelijkende behandeling</b>	De vergelijkende behandelingen voor deze patiënten met invasieve candidiasis zijn amfotericine B, voriconazol, fluconazol en caspofungine.
<b>Effectiviteit</b>	Percentage klinisch succes en aantal overlevenden
<b>Kosten</b>	Directe medische kosten
<b>Incrementele kosten-effectiviteit</b>	De incrementele kosteneffectiviteit zal worden uitgedrukt in incrementele kosten per succesvol behandelde patiënt, incrementele kosten per overlevende en incrementele kosten per gewonnen levensjaar.
<b>Model</b>	Voor de doelmatigheidsindicatie is een Amerikaanse beslisboom gebruikt. Het uiteindelijke model dat gebruikt zal worden voor het vaststellen van de doelmatigheid (t=3) dient het Nederlandse behandelingsalgoritme te bevatten.
<b>Tijdshorizon</b>	De tijdshorizon van de kosteneffectiviteitsanalyse zal zes weken zijn.
<b>Doelmatigheidsindicatie</b>	Op basis van een Amerikaanse modelstudie lijkt anidulafungine dominant ten opzichte van fluconazol; anidulafungine heeft lagere kosten (US dollars) en een hoger percentage klinisch succes en overlevenden na zes weken. De relevantie van dit model voor de Nederlandse situatie is twijfelachtig.
<b>Uitkomstenonderzoek</b>	Beschrijving van de te verzamelen gegevens op basis waarvan de doelmatigheid van anidulafungine wordt geanalyseerd en een uitspraak over de doeltreffende toepassing van anidulafungine in de dagelijkse praktijk kan worden gedaan.
<b>Gegevensverzameling doelmatigheid</b>	In Nederland zal een registratie van patiënten met invasieve candidiasis worden opgezet. De volgende gegevens zullen worden verzameld in deze registratiestudie: <ul style="list-style-type: none"><li>• patiëntenkarakteristieken (leeftijd, geslacht, onderliggende ziekte, neutropeen of niet, afdeling van opname);</li><li>• zorggebruik (dagen intensive care, dagen</li></ul>

	<p>ziekenhuisopname, antifungale medicatie dosering, toedieningsvorm en behandelingsduur eerstelijnsbehandeling en tweede en meerdelijnsbehandeling, (diagnostische) procedures, kosten andere gerelateerde medicatie)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• uitkomsten (respons succesvol/niet succesvol, sterfte (na zes weken), bijwerkingen).</li></ul>
<b><i>Gegevensverzameling doeltreffende toepassing</i></b>	Het uitkomstenonderzoek kan ook worden gebruikt om gegevens over de doeltreffende toepassing van anidulafungine in de dagelijkse praktijk te bepalen.
<b><i>Duur gegevensverzameling</i></b>	Patiënten zullen tot hun genezing of overlijden worden gevolgd.
<b><i>Randvoorwaarden en knelpunten</i></b>	Het belangrijkste knelpunt kan zijn de bereidheid van de beroepsgroep en andere instanties bij het opzetten van een registratie.
<b><i>Lopend onderzoek en aanvullende gegevens</i></b>	De aanvrager geeft aan dat vergelijkbare patiëntenregistraties zullen worden opgezet in andere landen. Deze gegevens, maar ook nieuwe gepubliceerde gegevens over de effectiviteit, kunnen worden meegenomen bij de vaststelling van de doelmatigheid na drie jaar.
<b><i>Eindconclusie</i></b>	<p>De CFH is van oordeel dat de vraagstelling doelmatigheid voor anidulafungine bij invasieve candidiasis nadere uitwerking behoeft op een aantal punten:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• er dient te worden uitgegaan van het indicatiegebied waarbij de therapeutische meerwaarde voor anidulafungine is vastgesteld. De patiëntenpopulatie betreft dus patiënten met invasieve candidiasis die niet in aanmerking komen voor behandeling met fluconazol, omdat zij ernstig ziek zijn of voorbehandeld met een azol of geïnfecteerd met een fluconazol-ongevoelige Candida-stam;</li><li>• gezien het vastgestelde indicatiegebied dient in eerste instantie ook een vergelijking te worden gemaakt met de relevante vergelijkende behandeling; dat zijn met name voriconazol, amfotericine en caspofungine.</li><li>• de tijdshorizon van de kosteneffectiviteitsanalyse zal langer dan zes weken moeten bedragen. Het heeft de voorkeur om een jaar en levenslang als tijdshorizon te nemen.</li><li>• voor het uitkomstenonderzoek voor de behandeling van invasieve candidiasis dient één patiëntenregistratie opgezet te worden, waarin zowel gegevens voor de behandeling met anidulafungine als voor die met caspofungine worden verzameld;</li><li>• de opzet van deze patiëntenregistratie dient in meer detail te worden beschreven. Het is op dit moment nog niet inzichtelijk welke centra deelnemen en op welke momenten, op welke manier (CRF) en door wie gegevens worden verzameld;</li><li>• het model, met name het behandelingsalgoritme dat gebruikt zal worden voor het vaststellen van de</li></ul>

doelmatigheid (t=3), dient aan te sluiten bij de klinische behandeling in de Nederlandse dagelijkse praktijk.

## 1. Inleiding

Het NZa heeft het CVZ verzocht advies uit te brengen over de voorlopige opname in de Beleidsregel Dure Geneesmiddelen van anidulafungine (Ecalta®). De toetsing door het CVZ betreft de therapeutische waardebeoordeling, de kostenprognose en de vraagstelling van de doelmatigheidstoets van anidulafungine, conform de richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek.<sup>1-3</sup> Het uitgangspunt voor de doelmatigheidstoets vormt de patiëntenpopulatie waarvoor anidulafungine is geregistreerd én waarvoor het CVZ een specifieke therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld. De vraagstelling doelmatigheidstoets beschrijft het uitkomstenonderzoek dat uitgevoerd gaat worden om inzicht te krijgen in de doelmatigheid, de kosteneffectiviteit, van anidulafungine in de dagelijkse praktijk. In het uitkomstenonderzoek worden naast gegevens die van belang zijn voor het vaststellen van de doelmatigheid, ook gegevens verzameld waarmee een uitspraak over de doeltreffende toepassing van het middel in Nederland mogelijk is. Naast een beschrijving van de methode en de te verzamelen gegevens worden ook de randvoorwaarden en knelpunten aangegeven. De CFH heeft de vraagstelling doelmatigheidstoets beoordeeld, aan de hand van de volgende uitgangspunten: literatuuronderzoek naar kosteneffectiviteit, onderzoeksvraag, doelmatigheidsindicatie, uitkomstenonderzoek, uitvoerbaarheid, randvoorwaarden en knelpunten, bestaand en lopend onderzoek. Daarnaast heeft de CFH op basis van de beschikbare informatie vooral aandacht besteed aan de relevantie en haalbaarheid van het onderzoeksvoorstel.

Op basis van de resultaten van het uitkomstenonderzoek zal over ten hoogste 3 jaar een beoordeling van de doelmatigheid plaatsvinden. Deze beoordeling van de doelmatigheid zal samen met de herbeoordeling van de therapeutische waarde en het kostencriterium gebruikt worden om tot een oordeel over de definitieve plaatsing van anidulafungine in de beleidsregel dure geneesmiddelen te komen.

## 2. Literatuuronderzoek

De aanvrager heeft het literatuuronderzoek ter ondersteuning van het uitkomstenonderzoek van anidulafungine op 19 november 2007 uitgevoerd in PubMed en Embase met de zoektermen 'candidemia' of 'invasive candidiasis' of 'invasive candida' in combinatie met de zoektermen 'cost' or 'cost-effectiveness' or 'cost-utility' en 'anidulafungine' of 'fluconazole' of 'caspofungin'. In totaal werden 75 Engelstalige studies gevonden, waarvan er 4 relevant waren. Deze studies beschrijven economische evaluaties van vergelijkende behandelingen (met name fluconazol).<sup>4-7</sup> Een additioneel onderzoek in de databases van de Centre for Reviews and Dissemination (CRD) leverde geen extra gegevens op. De CFH heeft op 28 januari 2008 een additionele literatuurschik in Medline, EMBASE en OHE-HEED/HTA uitgevoerd met dezelfde zoektermen uitgevoerd. Dit leverde geen extra studies op. Op basis van de literatuur is op dit moment geen informatie beschikbaar over de kosteneffectiviteit van anidulafungine.

Conclusie: De aanvrager dient een actueel literatuuronderzoek te presenteren na 3 jaar.

## 3. Onderzoeksvraag

Het primaire doel van het uitkomstenonderzoek is het antwoord op de vraag of de toepassing van anidulafungine bij invasieve candidiasis in de dagelijkse praktijk doelmatig is; dat wil zeggen dat de investering in anidulafungine in verhouding staat tot de gezondheidswinst en de eventuele financiële besparingen die het bewerkstelligt. Daarnaast kunnen de gegevens die in het uitkomstenonderzoek verzameld worden ook worden ingezet ten behoeve van een bepaling van de doeltreffende toepassing van anidulafungine in de dagelijkse praktijk (secundair doel).

Bij de voorlopige opname van anidulafungine in de beleidsregel dure geneesmiddelen (t=0) dient de aanvrager een vraagstelling doelmatigheidstoets op te stellen. Een onderdeel van deze vraagstelling is een schatting van de incrementele kosteneffectiviteit van anidulafungine in vergelijking met de vergelijkende behandeling, de doelmatigheidsindicatie. De doelmatigheidsindicatie is veelal gebaseerd op gegevens uit de registratiestudies en Nederlandse kostengegevens. Het vaststellen van een doelmatigheidsindicatie heeft niet als primair doel een bepaling van de doelmatigheid van anidulafungine op t=0 maar is noodzakelijk om vast te stellen welke gegevens in het uitkomstenonderzoek verzameld dienen te worden voor de bepaling van de doelmatigheid op t=3 jaar. Daarbij gaat het met name om gegevens die kritisch zijn voor de vaststelling van de incrementele kosteneffectiviteit. Het tweede onderdeel van de vraagstelling beschrijft vervolgens de opzet van het uitkomstenonderzoek om deze gegevens te verzamelen en te gebruiken om de incrementele kosteneffectiviteit van anidulafungine in vergelijking tot de standaardtherapie in de dagelijkse praktijk vast te stellen.

De aanvrager heeft zowel de doelmatigheidsindicatie als het uitkomstenonderzoek in de vraagstelling doelmatigheid uitgewerkt. De doelmatigheidsindicatie wordt door de aanvrager geadresseerd in het rapport 'A cost-effectiveness model of anidulafungine in the treatment of candidemia and invasive candidiasis. Final report and User's guide'<sup>8</sup> waarbij een model voor de bepaling van de incrementele kosteneffectiviteit voor anidulafungine wordt beschreven en uitgewerkt op basis van gegevens uit de Verenigde Staten. Daarnaast beschrijft de aanvrager de opzet van een uitkomstenonderzoek waarin met behulp van een patiëntenregistratie gegevens over patiënten met invasieve candidiasis kunnen worden verzameld. Volgens de aanvrager kunnen de Nederlandse data uit het uitkomstenonderzoek in het voorgestelde model gebruikt worden om de incrementele kosteneffectiviteit van anidulafungine in de dagelijkse praktijk te bepalen. Tevens kunnen de resultaten van het uitkomstenonderzoek gebruikt worden om de doeltreffende toepassing van anidulafungine in de dagelijkse Nederlandse praktijk te bepalen.

Conclusie: De aanvrager heeft zowel de doelmatigheidsindicatie als het uitkomstenonderzoek in de vraagstelling beschreven. De doelmatigheidsindicatie is niet bruikbaar voor de Nederlandse situatie, aangezien het model een Amerikaans behandelingsalgoritme beschrijft en gebaseerd is op Amerikaanse gegevens. De gegevensverzameling voor het uitkomstenonderzoek is ten dele beschreven. Het is niet inzichtelijk hoe de patiënt registratie zal worden opgezet.

#### 4. Doelmatigheidsindicatie

De doelmatigheidsindicatie wordt beschreven in het rapport 'A cost-effectiveness model of anidulafungine in the treatment of candidemia and invasive candidiasis. Final report and User's guide'.<sup>8</sup> Het model waarop de doelmatigheidsindicatie is gebaseerd betreft de behandeling van invasieve candidiasis in de Verenigde Staten. Opvallend is dat dit model ook gericht is op de behandeling met amfotericine B. In Nederland is met name de vergelijking tussen het gebruik van anidulafungine, fluconazol en caspofungine relevant. Behandeling

met amfotericine B wordt in Nederland nauwelijks toegepast, het is een 'oud' middel. Verder wordt in het model de nadruk op het monitoren van de niertoxiciteit gelegd, waarvan de relevantie, indien er niet met amfotericine wordt behandeld, beperkt is bij de behandeling van invasieve candidiasis.

De Amerikaanse doelmatigheidsindicatie, de incrementele kosteneffectiviteit, laat zien dat de totale directe kosten per patiënt voor de behandeling met anidulafungine \$72.617 bedragen voor de behandeling met fluconazol \$80.048 en met caspofungine \$72.627. Het percentage patiënten met klinisch succes is 74% na behandeling met anidulafungine, 57% na behandeling met fluconazol en 75% na behandeling met caspofungine. Het percentage overlevenden is 77% na behandeling met anidulafungine, 69% na behandeling met fluconazol en 77% na behandeling met caspofungine. Univariate analyse van de incrementele kosten per succesvol behandelde patiënt en per overlevende laten zien dat vooral het percentage klinisch succes en overleving voor fluconazol en in iets mindere mate voor anidulafungine een groot effect hebben op de incrementele kosteneffectiviteitsratio.

Een aantal uitgangspunten van het Amerikaanse model kunnen worden gebruikt voor het op te zetten Nederlandse model:

- Voor de doelmatigheidsindicatie is anidulafungine in eerste instantie voornamelijk vergeleken met fluconazol. Voor het vaststellen van de doelmatigheid (t=3) in Nederland, dient rekening te worden gehouden met het indicatiegebied waarvoor een therapeutische meerwaarde is vastgesteld en zal de vergelijking moeten worden gemaakt met amfotericine B, voriconazol en caspofungine. De aanvrager geeft aan dat op t=3 jaar ook caspofungine in een vergelijking met anidulafungine zal worden opgenomen.
- In het Amerikaanse model zijn enkel de directe medische kosten en de effecten in termen van overleving in een periode van zes weken meegenomen. De aanvrager geeft aan dat op t=3 jaar deze gegevens ook gebruikt zullen worden om de kosten per gewonnen levensjaar te berekenen.
- De aanvrager geeft aan dat er geen specifieke studies met betrekking tot kwaliteit van leven bij invasieve candidiasis bekend zijn en dat de kwaliteit van leven minder relevant is aangezien de mortaliteit van de onderliggende aandoening zeer hoog is.
- De overleving wordt als belangrijkste uitkomstparameter beschouwd.
- Daarnaast wordt ook klinisch succes als uitkomstmaat meegenomen. Klinisch succes wordt gedefinieerd als het oplossen van de symptomen van invasieve candidiasis waarbij de behandeling met additionele systemische antimycotische middelen niet meer nodig is.
- Indirecte kosten zijn niet meegenomen omdat de aanvrager veronderstelt dat de betreffende patiënten wegens de onderliggende aandoening niet werken. De aanvrager geeft aan dat de patiënten beschouwd worden in een korte periode van zes weken en dat de kans dat deze zieke patiënten in die periode weer gaan werken zeer klein is.
- De tijdshorizon van de Amerikaanse kosteneffectiviteitsanalyse is zes weken.
- Het model gebruikt gemodificeerde intention-to-treat (MITT) analyses in plaats van normale intention-to-treat (ITT) analyses. Bij de ITT analyse zijn alle patiënten geïnccludeerd die op zijn minst één dosis van de studiebehandeling hebben ontvangen. Voor de MITT analyses is een vereiste dat de patiënten ook tenminste één positieve Candida kweek binnen 96 uur voor inclusie hebben. Nagegaan moet worden of de diagnostische test op Candida alvorens te starten met de behandeling realistisch is.
- Aangenomen wordt dat niemand na zes weken aan invasieve candidiasis overlijdt<sup>9;10</sup>
- Tenslotte geeft de aanvrager aan dat de sensitiviteitsanalyse ook informatie geeft over de meest kritische parameters in de berekening van de incrementele kosteneffectiviteit. Dat zijn volgens de aanvrager de effectiviteit van de vergelijkende behandeling.

**Conclusie:** De CFH is van oordeel dat het nog onduidelijk is in hoeverre de doelmatigheidsindicatie representatief is voor Nederland. Van belang hierbij zijn:

- centraal zal moeten staan het indicatiegebied waarbij de therapeutische meerwaarde voor anidulafungine is vastgesteld. De patiëntenpopulatie betreft dus patiënten met invasieve candidiasis die niet in aanmerking komen voor behandeling met fluconazol, omdat zij ernstig ziek zijn of voorbehandeld met een azol of geïnfecteerd met een fluconazol-ongevoelige Candida-stam;
- daarbij dient in eerste instantie ook een vergelijking te worden gemaakt met de relevante vergelijkende behandeling; dat zijn met name voriconazol, amfotericine en caspofungine.
- de tijdshorizon van de kosteneffectiviteitsanalyse zal langer dan zes weken moeten bedragen. Het heeft de voorkeur om een jaar en levenslang als tijdshorizon te nemen.

## 5. Uitkomstenonderzoek

De aanvrager heeft de intentie om een registratie van patiënten met een invasieve candidiasis in Nederland op te zetten. De gegevens uit deze registratie kunnen in het model worden gebruikt om tot een bepaling van de incrementele kosteneffectiviteit van anidulafungine in de dagelijkse praktijk te komen. Daarnaast kan met de patiëntenregistratie de doeltreffende toepassing van anidulafungine in de dagelijkse Nederlandse praktijk worden bepaald. De aanvrager geeft aan dat in overleg met het PHARMO instituut en experts vanuit de beroepsgroep (oa. vertegenwoordigers van de SWAB richtlijnencommissie) deze registratie zal worden opgezet.

### 5.1 *Patiëntenpopulatie*

Patiënten met invasieve candidiasis (inclusie criterium) zullen worden opgenomen in de patiëntenregistratie. Deze patiënten zullen worden gevolgd vanaf hun diagnose tot aan hun genezing of hun overlijden. In periode tussen  $t=0$  en  $t=3$  zullen zoveel mogelijk patiënten geïnccludeerd worden. De aanvrager geeft aan dat op basis van de gebruikersgegevens er maximaal 1800 patiënten in de patiëntenregistratie zullen worden opgenomen

### 5.2 *Vergelijkende behandeling*

De aanvrager geeft aan dat patiënten met de vergelijkende behandeling, fluconazol en caspofungine, ook zullen worden meegenomen. Het is te verwachten volgens de aanvrager dat, gezien de geleidende invoering van anidulafungine, de vergelijkende behandeling in de komende drie jaar nog in de dagelijkse praktijk zal worden gebruikt.

### 5.3 *Gegevens uitkomstenonderzoek*

In het uitkomstenonderzoek worden de volgende gegevens verzameld:

- patiëntenkarakteristieken (leeftijd, geslacht, onderliggende ziekte, neutropeen of niet, afdeling van opname);
- zorggebruik (dagen intensive care, dagen ziekenhuisopname, antifungale medicatie dosering, toedieningsvorm en behandelingsduur eerstelijnsbehandeling en tweede en meerdelijnsbehandeling, (diagnostische) procedures, kosten andere gerelateerde medicatie)
- uitkomsten (respons succesvol/niet succesvol, sterfte (na zes weken), bijwerkingen)

De patiëntenregistratie zal worden opgezet op basis van al bestaande registraties, zoals de PHARMO database ([www.pharmo.nl](http://www.pharmo.nl)) waarbij vervolgens zal worden gekeken welke gegevens additioneel, bijvoorbeeld middels een CRF, moeten worden verzameld. De aanvrager geeft aan dat gegevens uit de directe vergelijkende klinische studies zullen worden gebruikt om de relatieve effectiviteit te verzamelen in plaats van de effectiviteitsgegevens uit het uitkomstenonderzoek.

#### **5.4. Vaststelling van de incrementele kosten-effectiviteit op t=3 jaar**

De gegevens uit het uitkomstenonderzoek zullen vergeleken worden met de klinische studies. Op basis van de resultaten van het uitkomstenonderzoek zal worden bekeken welke gegevens in het model verwerkt zullen worden. Op basis van het model zal vervolgens de incrementele kosteneffectiviteit worden bepaald.

#### **5.5. Doeltreffende toepassing van het geneesmiddel in de dagelijkse praktijk**

Op basis van de resultaten uit het uitkomstenonderzoek kan een uitspraak gedaan worden over de doeltreffende toepassing van anidulafungine in de dagelijkse praktijk.

Conclusie: De CFH geeft de voorkeur aan één op de indicatie gebaseerde prospectieve patiëntenregistratie. Daarbij kan worden aangesloten bij de relevante patiëntenpopulatie, dat betreft patiënten met invasieve candidiasis die niet in aanmerking komen voor behandeling met fluconazol (omdat zij ernstig ziek zijn of voorbehandeld met een azol of geïnfecteerd met een fluconazol-ongevoelige Candida-stam). Het is ook niet inzichtelijk welke centra deelnemen en op welke momenten, op welke manier (CRF) en door wie gegevens worden verzameld. De CFH is van oordeel dat het voorgestelde uitkomstenonderzoek voldoende gegevens kan opleveren om middels het nog op te zetten model tot een uitspraak van de incrementele kosteneffectiviteit en de doeltreffende toepassing van anidulafungine in de Nederlandse praktijksituatie te komen.

### **6. Uitvoerbaarheid, knelpunten en randvoorwaarden**

De aanvrager geeft aan dat het uitkomstenonderzoek uitvoerbaar is in de Nederlandse situatie, maar dat de bereidheid van de beroepsgroep en andere instanties essentieel is bij het opzetten van een patiëntenregistratie.

De CFH voegt hieraan toe dat vooralsnog niet inzichtelijk is op welke wijze de patiënt registratie zal worden opgezet.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat het uitkomstenonderzoek in principe uitvoerbaar is.

### **7. Bestaand en lopend onderzoek**

De aanvrager geeft aan dat vergelijkbare patiëntenregistraties zullen worden opgezet in andere landen. Deze gegevens, maar ook nieuwe gepubliceerde gegevens over de effectiviteit kunnen worden meegenomen bij de vaststelling van de doelmatigheid na drie jaar. De aanvrager geeft aan dat er op dit moment nog onvoldoende inzicht is in hoeveel patiënten zullen worden opgenomen in de buitenlandse patiëntenregistraties.

Conclusie: De opzet van deze patiëntregistraties, de gegevensverzameling en het aantal patiënten waarvoor gegevens verzameld worden dient te worden toegelicht.

### **8. Eindconclusie**

De CFH is van oordeel dat de vraagstelling doelmatigheid voor anidulafungine bij invasieve candidiasis nadere uitwerking behoeft op een aantal punten:

- er dient te worden uitgegaan van het indicatiegebied waarbij de therapeutische meerwaarde voor anidulafungine is vastgesteld. De patiëntenpopulatie betreft dus patiënten met invasieve candidiasis die niet in aanmerking komen voor behandeling met

fluconazol, omdat zij ernstig ziek zijn of voorbehandeld met een azol of geïnfecteerd met een fluconazol-ongevoelige Candida-stam;

- gezien het vastgestelde indicatiegebied dient in eerste instantie ook een vergelijking te worden gemaakt met de relevante vergelijkende behandeling; dat zijn met name voriconazol, amfotericine en caspofungine.
- de tijdshorizon van de kosteneffectiviteitsanalyse zal langer dan zes weken moeten bedragen. Het heeft de voorkeur om een jaar en levenslang als tijdshorizon te nemen.
- voor het uitkomstenonderzoek voor de behandeling van invasieve candidiasis dient één patiëntenregistratie opgezet te worden, waarin zowel gegevens voor de behandeling met anidulafungine als voor die met caspofungine worden verzameld;
- de opzet van deze patiëntenregistratie dient in meer detail te worden beschreven. Het is op dit moment nog niet inzichtelijk welke centra deelnemen en op welke momenten, op welke manier (CRF) en door wie gegevens worden verzameld;
- het model, met name het behandelingsalgoritme dat gebruikt zal worden voor het vaststellen van de doelmatigheid ( $t=3$ ), dient aan te sluiten bij de klinische behandeling in de Nederlandse dagelijkse praktijk.

## 9. Literatuurlijst

1. Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek, geactualiseerde versie. 1-3-2006. Diemen, College voor Zorgverzekeringen.
2. Kuijpers MR, Toenders WGM. Procedure beoordeling intramurale geneesmiddelen. 06/241. 13-4-2006. Diemen, College voor Zorgverzekeringen.
3. Oostenbrink JB, Koopmanschap MA, Rutten FFH. Handleiding voor kostenonderzoek, methoden en richtlijnrijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. 2000. Diemen, College voor Zorgverzekeringen.
4. Dranitsaris G, Phillips P, Rotstein C, Puodziunas A, Shafran S, Garber G et al. Economic analysis of fluconazole versus amphotericin B for the treatment of candidemia in non-neutropenic patients. *Pharmacoeconomics* 1998; 13(5 Pt 1):509-518.
5. Chen H, Suda KJ, Turpin RS, Pai MP, Bearden DT, Garey KW. High- versus low-dose fluconazole therapy for empiric treatment of suspected invasive candidiasis among high-risk patients in the intensive care unit: a cost-effectiveness analysis. *Curr Med Res Opin* 2007; 23(5):1057-1065.
6. Golan Y, Wolf MP, Pauker SG, Wong JB, Hadley S. Empirical anti-Candida therapy among selected patients in the intensive care unit: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 2005; 143(12):857-869.
7. Wingard JR, Wood CA, Sullivan E, Berger ML, Gerth WC, Mansley EC. Caspofungin versus amphotericin B for candidemia: a pharmaco-economic analysis. *Clin Ther* 2005; 27(6):960-969.
8. Graham CN, Earnshaw S. A cost-effectiveness model for anidulafungine in the treatment of candidemia and invasive candidiasis. RTI-HS Project No 0300944. 13-7-2007. Research Triangle Park, NC, USA, RTI Health.
9. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, Chapman SW, Kett DH, Kumar D et al. Anidulafungine versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2007; 356(24):2472-2482.
10. Kullberg BJ, Sobel JD, Ruhnke M, Pappas PG, Viscoli C, Rex JH et al. Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidaemia in non-neutropenic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2005; 366(9495):1435-1442.
11. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Colombo AL, Thompson-Moya L, Smietana J et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002; 347(25):2020-2029.

*Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 28 juli 2008*



# Farmacotherapeutisch rapport anidulafungine (Ecalta®) voor de indicatie invasieve candidiasis

## 1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel anidulafungine (Ecalta®) als poeder voor infusievloeistof. Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met fluconazol, amfotericine B, voriconazol en caspofungine. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

De diverse intraveneuze behandelingen bij patiënten met invasieve candidiasis zijn vergeleken in verschillende patiëntengroepen en met verschillende uitkomstmaten. Op basis van directe vergelijking lijkt anidulafungine voor de behandeling van invasieve candidiasis effectiever dan fluconazol. Op basis van indirecte vergelijkingen lijkt anidulafungine even effectief als amfotericine B, caspofungine en voriconazol. De bijwerkingen van amfotericine B en voriconazol zijn ernstiger en/of frequenter dan die van anidulafungine, caspofungine en fluconazol.

### ***Eindconclusie therapeutische waarde***

Bij de behandeling van patiënten met invasieve candidiasis heeft fluconazol de voorkeur om redenen van werkzaamheid en beperking van resistentie-ontwikkeling. Bij patiënten die niet voor fluconazol in aanmerking komen (omdat zij ernstig ziek zijn of voorbehandeld met een azol of geïnfecteerd met een fluconazol-ongevoelige *Candida*-stam), heeft anidulafungine een therapeutische meerwaarde ten opzichte van amfotericine B en voriconazol en een gelijke therapeutische waarde als caspofungine.

## 2. Inleiding

<b>Geneesmiddel</b>	Anidulafungine (Ecalta).
<b>Samenstelling</b>	Anidulafungine, 100 mg, als poeder voor infusievloeistof; het wordt geleverd met een oplosmiddel met 20% alcohol.
<b>Geregistreerde indicatie</b>	Behandeling van invasieve candidiasis bij volwassenen met een normaal aantal neutrofiële granulocyten De EMEA merkt daarbij op dat anidulafungine vooral bij patiënten met candidemie is onderzocht en bij slechts een beperkt aantal patiënten met <i>Candida</i> -abcesvorming of diepe weefselinfectie.
<b>Dosering</b>	Eenmalige aanvangsdosis van 200 mg, gevolgd door 100 mg/dag. Antifungale behandelduur: $\geq$ 14 dagen na de laatste positieve kweek.
<b>Werkingsmechanisme</b>	Anidulafungine remt de synthese van $\beta$ -(1,3)-D-glucan, een essentieel onderdeel van de schimmelcelwand.

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

## 3. Uitgangspunten beoordeling

### ***3.a. Toepassingsgebied***

'Invasieve candidiasis' omvat zowel candidemie als acute gedissemineerde candidiasis.

**Kliniek.** *Candida*-infecties komen vooral voor bij personen met een gestoorde afweer. De belangrijkste risicofactoren voor candidemie zijn granulocytopenie en intravasculaire katheters. Daarnaast wordt candidemie vooral gezien bij intensive care-patiënten na een buikoperatie, bij patiënten die parenterale voeding krijgen en bij patiënten die zijn behandeld met breed spectrum-antibiotica.<sup>1</sup>

Na hematogene verspreiding van *Candida* kunnen invasieve infecties ontstaan, zoals meningitis, peritonitis of endocarditis. Van de patiënten met een invasieve *Candida*-infectie is tenminste de helft ernstig ziek/hemodynamisch instabiel of recent met een azol behandeld.

Onbehandeld is de sterftekans van patiënten met invasieve candidiasis hoog; genoemde percentages zijn 5-71%.<sup>2</sup> Hierin is sterfte door de onderliggende aandoening inbegrepen.

**Microbiologie.** Van de *Candida*-infecties in Nederlandse academische ziekenhuizen wordt de helft veroorzaakt door *Candida albicans*. Deze is doorgaans gevoelig voor fluconazol. De frequentste non-albicans soorten die niet gevoelig voor fluconazol zijn, zijn *Candida glabrata* en *Candida krusei*;<sup>3</sup> deze zijn wel gevoelig voor echinocandinen. Echinocandinen zijn: caspofungine (geregistreerd in 2001 voor aspergillose en in 2004 voor invasieve candidiasis), anidulafungine (geregistreerd in 2007) en micafungine (in 2008 geregistreerd voor gebruik bij candidiasis als andere antifungale middelen niet in aanmerking komen).

**Behandeling.** De behandelkeuze bij patiënten met invasieve *Candida*-infectie bestaat gewoonlijk uit 2 stappen, namelijk één nadat bekend is geworden dat de bloedkweek positief is voor *Candida*-species en één nadat bekend is geworden om welke subsoort het gaat en voor welke middelen deze gevoelig is.

In de recente conceptrichtlijn van de Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB) staan de volgende aanbevelingen:<sup>4</sup>

Bij onbekende species en gevoeligheid gaat de behandelvoorkeur uit naar:

- fluconazol indien de patiënt stabiel is en niet eerder behandeld met een azol
- een echinocandine indien de patient ernstig ziek is of is voorbehandeld met een azol.

Na bekendworden van de species en de gevoeligheid gaat de voorkeur uit naar:

- fluconazol indien de patiënt stabiel is en de gevonden *Candida*-species voor dit middel gevoelig is (bijvoorbeeld *C. albicans* of *Candida parapsilosis*)
- een echinocandine indien het gaat om *C. krusei* of *C. glabrata*.

Het beleid is onafhankelijk van het aantal neutrofiële granulocyten van de patiënt.

Een herziene versie van de richtlijn van de Infectious Diseases Society of America (IDSA) uit 2003 wordt eind 2008 verwacht.

### **3.b. Keuze vergelijkende behandeling**

In dit rapport is de therapeutische waarde van anidulafungine vergeleken met die van 4 andere middelen, namelijk fluconazol, amfotericine B, voriconazol en caspofungine

De redenen daarvoor zijn als volgt:

- In 2004, het jaar waarin de echinocandine (caspofungine) werd geregistreerd voor behandeling van patiënten met invasieve candidiasis, was fluconazol de standaardbehandeling indien de *Candida*-stam daarvoor gevoelig was.<sup>5</sup>
- Voor de patiënten bij wie fluconazol niet effectief zou zijn (vanwege infectie met een fluconazolresistente stam of vanwege contra-indicatie voor azolen in verband met bijwerkingen of interacties) bestond de standaardbehandeling uit amfotericine B.<sup>5</sup>
- Daarnaast was er een plaats voor voriconazol, dat in 2002 is geregistreerd, in geval van een *Candida*-stam die verminderd gevoelig is voor fluconazol.<sup>6</sup>
- Tenslotte is in 2004 caspofungine geregistreerd voor de behandeling van volwassen patiënten met invasieve candidiasis.

### **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 w uitgevoerd in Medline, Embase en Cochrane op 13 juni 2008. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: 'candid\*' AND 'anidulafungin\* OR fluconazol\* OR amphotericin\* OR voriconazol\* OR caspofungin\*'. Gezocht werd naar gerandomiseerde studies en voor anidulafungine ook naar klinische fase-3- en -4-studies. Er werd geen onderscheid gemaakt naar patiënten met of zonder neutropenie, omdat het beleid volgens de SWAB-richtlijn onafhankelijk is van het aantal neutrofiële granulocyten van de patiënt.<sup>4</sup> Een studie met een hoge dosis fluconazol en een combinatie van fluconazol met amfotericine B werd niet geselecteerd.<sup>7</sup>

## **4. Therapeutische waarde**

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

#### 4.a. Werkzaamheid en effectiviteit

**Criteria.** Een behandeling is effectief te noemen in geval van een klinische en een microbiologische respons (samen: 'globale respons'). Een klinische respons houdt in dat de symptomen van invasieve candidiasis verdwijnen en er geen aanvullende systemische antifungale therapie nodig is. Een microbiologische respons betekent dat in een vervolgwEEK geen *Candida* groeit, met name niet de soort die aanvankelijk was gekweekt.

**Studies.** Er zijn 3 directe vergelijkingen tussen amfotericine B en fluconazol,<sup>8-10</sup> 1 tussen amfotericine B en caspofungine,<sup>11</sup> 1 tussen amfotericine B en voriconazol,<sup>12</sup> en 1 tussen anidulafungine en fluconazol.<sup>13</sup> Een directe vergelijking tussen anidulafungine en caspofungine ontbreekt. De belangrijkste patiëntkenmerken en ziekte-uitkomsten staan in tabel 1 en 2.

**Vergelijking anidulafungine-fluconazol.** Het gerandomiseerde, dubbelblinde fase-3-onderzoek naar anidulafungine versus fluconazol vond plaats onder 245 patiënten  $\geq$  16 jaar met candidemie of een andere invasieve *Candida*-infectie.<sup>13</sup> Exclusiecriteria waren onder andere infectie met *C. krusei* en *Candida*-endocarditis, -meningitis en -osteomyelitis. De primaire uitkomstmaat was het percentage 'globale respons' aan het einde van de intraveneuze behandelperiode. Het onderzoek was opgezet om de middelen op gelijkwaardigheid ('non-inferiority') te toetsen. Vooraf hadden de onderzoekers gedefinieerd dat anidulafungine als 'niet minder effectief' dan fluconazol zou worden beschouwd indien de ondergrens van het betrouwbaarheidsinterval van het verschil tussen beide middelen (met tweezijdige toetsing) meer dan -20% was. Verder zou anidulafungine 'effectiever' dan fluconazol zijn indien deze ondergrens meer dan 0% was. In de studie werd effectiviteit berekend in een gemodificeerde intention-to-treat-analyse van de gegevens van patiënten bij wie binnen 4 etmalen voor inclusie een positieve *Candida*-kweek was verkregen en die  $\geq$  1 studiedosis hadden gekregen.<sup>13,14</sup> Van deze groep had 3% neutropenie. Er had 89% alleen candidemie, 7% een invasieve *Candida*-infectie en bij 3% ging het om beide. Het percentage 'globale respons' was 76 voor anidulafungine en 60 voor fluconazol (tabel; verschil: 15,4%; 95%-BI: 4-27).

Sterfte, ongeacht de oorzaak, was een secundaire uitkomstmaat. In de anidulafunginegroep overleed 23%, na mediaan 21 dagen, en in de fluconazolgroep 31%, na mediaan 14 dagen ( $p = 0,13$ ). Ook in de Kaplan-Meier-analyse was er een verschil in sterfte tussen de onderzoeksgroepen, dat niet statistisch significant was ( $p = 0,10$ ).

**Tabel 1. Kenmerken van patiënten met invasieve candidiasis die intraveneus werden behandeld in gerandomiseerde trials**

1e auteur; jaar van publicatie	onderzochte geneesmiddelen*	aantal patiënten	patiëntkenmerken (in %)			
			neutro- penie	candidemie zonder weefselinfectie	<i>C. albicans</i> - infectie	<i>C. krusei</i> - infectie
Rex; <sup>8</sup> 1994	amfotericine B	103	0	nv	61	0
	fluconazol	103	0	nv	68	0
Anaissie; <sup>9</sup> 1996	amfotericine B	67	31	31	46	0
	fluconazol	75	29	29	58	0
Phillips; <sup>10</sup> 1997	amfotericine B	53	0	nv	62	0
	fluconazol	50	0	nv	80	0
Mora- Duarte; <sup>11</sup> 2002	amfotericine B	115	9	79	54	1
	caspofungine	109	13	83	36	4
Kullberg; <sup>12</sup> 2005	amfotericine B-	122	0	96	51	1
	fluconazol voriconazol	248	0	96	43	2
Reboli; <sup>13</sup> 2007	<b>anidulafungine</b>	127	2	91	64	0
	fluconazol	118	3	87	59	0

nv = niet vermeld.

\*Doserings: amfotericine B 0,5-0,7 mg/kg/dag; anidulafungine 200 mg op dag 1 en daarna 100 mg/dag; caspofungine 70 mg op dag 1 en daarna 50 mg/dag; fluconazol 800 mg op dag 1 en daarna 400 mg/dag (uitzondering: Rex et al. gebruikten geen oplaaddosis); voriconazol: 6 mg/kg 2 dd op dag 1 en daarna 3 mg/kg 2 dd.

**Tabel 2. Uitkomsten van patiënten met invasieve candidiasis die intraveneus werden behandeld in gerandomiseerde trials (patiëntkenmerken en doseringen: zie tabel 1)**

1e auteur; jaar van publicatie	onderzochte geneesmiddelen	aantal patiënten	uitkomsten (in %)	
			respons*	sterfte
Rex; <sup>8</sup> 1994	amfotericine B fluconazol	103 103	79 70	40 33
Anaïssie; <sup>9</sup> 1996	amfotericine B fluconazol	67 75	66 64	13 12
Phillips; <sup>10</sup> 1997	amfotericine B fluconazol	53 50	58 50	21 26
Mora-Duarte; <sup>11</sup> 2002	amfotericine B caspofungine	115 109	62 73	30 34
Kullberg; <sup>12</sup> 2005	amfotericine B-fluconazol voriconazol	122 248	41 41	27 21
Reboli; <sup>13</sup> 2007	<b>anidulafungine</b> fluconazol	127 118	76 60†	23 31

\*Respons: klinische en microbiologische respons. In sommige studies werd gemeten aan het einde van de intraveneuze behandeling en in andere later.

†P < 0,05. De niet vermelde p-waarden voor alle andere vergelijkingen in de tabel zijn > 0,05.

### Discussie

In 1 onderzoek werd een statistisch significant verschil in respons tussen de onderzochte behandelmethoden gevonden, terwijl sterfte in alle studies niet statistisch significant verschild (zie tabel 2). In dat ene onderzoek ging het om anidulafungine versus fluconazol.

Een algemene beperking in de vergelijking van de effectiviteit van anidulafungine met die van amfotericine B, caspofungine, fluconazol en voriconazol is de geringe hoeveelheid beschikbare informatie. Bovendien verschilden de onderzoeksgroepen en de uitkomstmaten in de diverse trials. Bijvoorbeeld werd de respons op verschillende momenten bepaald (direct na beëindiging van de intraveneuze behandeling of een aantal weken later).

Ook waren er specifieke beperkingen bij het onderzoek naar de effectiviteit van anidulafungine:

- De meeste patiënten waren niet ernstig ziek: candidemie zonder een diepe weefselinfectie kwam voor bij 87-91% en een APACHE-score  $\leq$  20 bij 80-83%.
- De meeste patiënten waren geïnfecteerd met *C. albicans* (62%) of *C. glabrata* (20%), zodat er weinig informatie is over de effectiviteit van anidulafungine bij non-albicans-species anders dan *C. glabrata*. Patiënten met de fluconazol-ongevoelige *C. krusei* waren geëxcludeerd voor het onderzoek.
- Een substantieel aantal patiënten was geïnfecteerd met *C. glabrata*, die verminderd gevoelig is voor fluconazol: 16% in de anidulafunginegroep en 25% in de fluconazolgroep.
- De statistische grens voor 'effectiever' werd niet gehaald wanneer de primaire analyse werd herhaald zonder de gegevens van het onderzoekscentrum waarin relatief veel patiënten waren behandeld (10% van de patiënten in 1/47 (2%) van de centra).<sup>13</sup>
- Uit een geplande, aanvullende analyse bleek dat bij de patiënten die klinisch wel waren verbeterd, maar niet genezen, anidulafungine niet effectiever was dan fluconazol.<sup>14</sup>

De grotere effectiviteit van anidulafungine ten opzichte van fluconazol in het onderzoek is vanwege bovenstaande beperkingen niet zonder meer te extrapoleren naar patiënten met invasieve candidiasis in de praktijk.

### Conclusie

De diverse intraveneuze behandelingen bij patiënten met invasieve candidiasis zijn vergeleken in verschillende patiëntengroepen en met verschillende uitkomstmaten. Op basis van directe vergelijking in 1 studie, waarbij diverse kanttekeningen zijn te plaatsen, lijkt anidulafungine effectiever dan fluconazol bij patiënten met invasieve candidemie. Op basis van indirecte vergelijkingen lijkt anidulafungine even effectief als amfotericine B, caspofungine en voriconazol.

## **4.b. Bijwerkingen**

### Studies

De bijwerkingen die in de genoemde studies optraden, zijn op verschillende manieren gerapporteerd.<sup>8-13</sup> "Uitval door medicatie-gerelateerde ongewenste effecten" is alleen gemeld in de studies naar anidulafungine en caspofungine (tabel 3). Die uitval was statistisch significant minder bij caspofungine dan bij amfotericine B en ook minder bij anidulafungine dan bij fluconazol.

**Tabel 3. Uitval door medicatie-gerelateerde ongewenste effecten in gerandomiseerde trials onder patiënten met invasieve candidiasis**

<i>Te auteur; jaar van publicatie</i>	<i>onderzochte geneesmiddelen*</i>	<i>aantal patiënten</i>	<i>uitval door medicatie-gerelateerde ongewenste effecten (in %)</i>
Rex; <sup>8</sup> 1994	amfotericine B fluconazol	103 103	nv
Anaïssie; <sup>9</sup> 1996	amfotericine B fluconazol	67 75	nv
Phillips; <sup>10</sup> 1997	amfotericine B fluconazol	53 50	nv
Mora-Duarte; <sup>11</sup> 2002	amfotericine B caspofungine	114 125	23 3**
Kullberg; <sup>12</sup> 2005	amfotericine B-fluconazol voriconazol	122 248	nv
Reboli; <sup>13</sup> 2007	<b>anidulafungine</b> fluconazol	127 118	12 23**

nv = niet vermeld.

\*Doseringsen: amfotericine B 0,5-0,7 mg/kg/dag; anidulafungine 200 mg op dag 1 en daarna 100 mg/dag; caspofungine 70 mg op dag 1 en daarna 50 mg/dag; fluconazol 800 mg op dag 1 en daarna 400 mg/dag (uitzondering: Rex et al. gebruikten geen oplaaddosis); voriconazol: 6 mg/kg 2 dd op dag 1 en daarna 3 mg/kg 2 dd.

### **1B-teksten**<sup>15-19</sup>

**Amfotericine B.** Men dient bedacht te zijn op bekende bijwerkingen van (conventioneel) amfotericine B, onder andere hemolyse, renale tubulaire acidose, bot- of spierpijn en anorexie. Zeer vaak ( $\geq 10\%$ ): koorts, rillingen, rigor, verhoogde creatininespiegel en hypokaliëmie. Vaak (1-10%): hoofdpijn, misselijkheid, braken, diarree, pijn in de onderbuik, rugpijn, pijn in de borst, dyspneu, hypotensie, tachycardie, bilirubinemie, abnormale leverfunctiewaarden, hypomagnesiëmie, verhoogde 'blood urea nitrogen', hypocalciëmie, hyperglykemie, hyponatriëmie, verhoogde alkalische fosfatespiegel, uitslag en vaatverwijding. Soms en zelden (< 1%): anafylactoïde reactie, allergische reactie, convulsies, bronchospasmen en trombocytopenie.

**Anidulafungine.** Vaak voorkomende bijwerkingen (1-10%) zijn: coagulopathie; convulsies, hoofdpijn; diarree, misselijkheid, braken; huiduitslag, pruritus; hypokaliëmie; vaatverwijding; verhoogde serumcreatininewaarde en leverenzymwaarden.

**Caspofungine.** De vaakst ( $\geq 10\%$ ) gemelde bijwerking is koorts. Vaak (1-10%) gemelde bijwerkingen zijn: anemie; hoofdpijn, tachycardie, flebitis/tromboflebitis; dyspnoe; buikpijn, misselijkheid, diarree, braken; huiduitslag, pruritus, transpiratie; complicaties aan het infusievat en diverse gestoorde laboratoriumwaarden. Er is melding gedaan van anafylaxie. Sinds de introductie van het product zijn gerapporteerd: leverfunctiestoornis, zwelling en perifeer oedeem, en hypercalciëmie.

**Fluconazol.** Vaak voorkomende bijwerkingen (1-10%) zijn: hoofdpijn, buikpijn, huiduitslag en diarree, misselijkheid, braken. Minder vaak, maar ernstiger bijwerkingen zijn de volgende: soms (0,1-1%): leukopenie, neutropenie, trombocytopenie, convulsies, geelzucht, pruritus; zelden (0,01-0,1%): anafylactische reactie, leverfalen, hepatitis, hepatocellulaire necrose, alopecia, angio-oedeem, gezichtsoedeem, exfoliatieve huidafwijkingen, agranulocytose.

**Voriconazol.** Zeer vaak ( $\geq 10\%$ ) voorkomende bijwerkingen zijn: buikpijn, hoofdpijn, huiduitslag, koorts, misselijkheid, braken, diarree, perifeer oedeem en visuele stoornissen. Vaak ( $\geq 1\%$ ): aangezichtsoedeem, ademhalingsmoeilijkheden, alopecia, anemie, erytheem, geelzucht, griepachtige symptomen, hematurie, huidafwijkingen, hypoglycemie, hypokaliëmie, hypotensie, leukopenie, lichtovergevoelighedsreactie, nerveuze symptomen, nier- en leverfunctiestoornissen, pancytopenie, pruritus, purpura, rugpijn, trombocytopenie en (trombo)flebitis.

Soms ( $\geq 0,1\%$ ): vergrote lymfeklieren (soms pijnlijk), leukocytose, stollingsstoornis, hartritme problemen, verminderde werking van de bijnier, coördinatieproblemen, zwelling van de hersenen, dubbelzien, pijn en ontsteking van de ogen en oogleden, onwillekeurige bewegingen van het oog, hypesthesie, obstipatie, duodenitis, dyspepsie, pancreatitis, peritonitis, gingivitis,

glossitis, hepatomegalie, hepatitis, leverfalen, ziekte van de galblaas, galstenen, artralgie, nefritis, albuminurie, abnormaal ECG.

Zelden ( $\geq 0,01\%$ ): slapeeloosheid, gehoorproblemen, oorsuizen, abnormale smaakbeleving, hypertonie, spierzwakte, abnormale hersenfunctie, Parkinson-achtige symptomen, convulsies.

Conclusie: De bijwerkingen van amfotericine B en voriconazol zijn ernstiger en/of frequenter dan die van anidulafungine, caspofungine en fluconazol.

#### **4.c. Kwaliteit van leven**

Gegevens over de kwaliteit van leven in relatie tot behandeling van invasieve candidiasis zijn niet beschikbaar. Omdat de sterfte bij de aandoening hoog is, is de uitkomstmaat 'kwaliteit van leven' mogelijk minder relevant.

#### **4.d. Ervaring**

Amfotericine B is sinds de jaren 50 van de vorige eeuw op de markt. De ervaring is ruim.

Anidulafungine is in de VS sinds april 2006 op de markt en er zijn sindsdien ruim 100.000 behandeldagen. De databank waarin bijwerkingen zijn bijgehouden, bevat gegevens van 204 patiënten. De ervaring is dus beperkt. In Nederland is het sinds 2007 in de handel.

Caspofungine is sinds 2001 in de handel. In Nederland worden jaarlijks 348 patiënten met dit middel behandeld gedurende in totaal 4869 dagen. De ervaring is voldoende.

Fluconazol is sinds 1988 in de handel. In Nederland worden jaarlijks 1846 patiënten met dit middel intraveneus behandeld gedurende in totaal 25.845 dagen. De ervaring is ruim.

Voriconazol is sinds 2002 op de markt. Sinds de introductie zijn er > 262.643 patiëntendagen ervaring met voriconazol. De ervaring is beperkt of voldoende, afhankelijk van het aantal voorschriften (minder resp. meer dan 100.000).

Conclusie: De ervaring met anidulafungine is beperkt, met voriconazol beperkt/voldoende, met caspofungine voldoende en die met fluconazol en amfotericine B is ruim.

#### **4.e. Toepasbaarheid<sup>5-19</sup>**

##### **Interacties**

Amfotericine B. Hoewel interacties van liposomaal amfotericine B met andere geneesmiddelen niet waargenomen zijn in klinisch onderzoek, moeten patiënten die tegelijkertijd andere geneesmiddelen toegediend krijgen van nabij gevolgd worden. Interacties van conventioneel amfotericine B zijn gerapporteerd met de volgende geneesmiddelen: andere nefrotoxische geneesmiddelen (bijvoorbeeld cisplatine, pentamidine, aminoglycosiden en cyclosporine kunnen de nefrotoxiciteit van amfotericine B verhogen), corticosteroiden en corticotropine (die kunnen de door amfotericine B veroorzaakte hypokaliëmie versterken), middelen waarvan de werking of toxiciteit kan toenemen door hypokaliëmie (zoals digitalisglycosiden, spierverslappers en anti-aritmica), leukocytentransfusie (bij sommige patiënten aan wie amfotericine B tijdens of kort na een leukocytentransfusie werd toegediend, zijn pulmonaire reacties gemeld).

Anidulafungine kan gelijktijdig worden toegediend met ciclosporine, voriconazol of tacrolimus zonder dosisaanpassing van een van beide geneesmiddelen. Wanneer anidulafungine gelijktijdig wordt gebruikt met amfotericine B of rifampicine, wordt geen dosisaanpassing voor anidulafungine aanbevolen.

Als caspofungine en ciclosporine gelijktijdig worden toegepast, moet zorgvuldige controle van de leverenzymen worden overwogen. Voor patiënten die zowel caspofungine als tacrolimus krijgen, moeten standaardcontroles van de tacrolimusbloedspiegel en waar nodig aanpassing van de tacrolimusdosis plaatsvinden. Bij gelijktijdige toediening van caspofungine met carbamazepine, dexamethason, efavirenz, fenytoïne, nevirapine of rifampicine moet een hogere caspofunginedosering worden overwogen. Er zijn geen speciale voorzorgen nodig als caspofungine gelijktijdig wordt toegediend met amfotericine B, itraconazol, mycofenolaatmofetil of nelfinavir.

Fluconazol mag niet toegediend worden samen met astemizol, cisapride, kinidine en terfenadine vanwege een verhoogde kans op fatale hartritmestoornissen. Fluconazol kan de protrombinetijd na toediening van orale anticoagulantia verlengen. Het verlengt tevens de halfwaardetijd van gelijktijdig toegediende sulfonyleumderivaten, zodat hypoglykemie kan optreden. Fluconazol

kan de plasmaspiegels van fenytoïne en zidovudine verhogen; extra controle wordt aangeraden. Bij combinatie met rifampicine dient eventueel de dosis fluconazol te worden verhoogd. Fluconazol verhoogt de plasmaspiegel van rifabutine, waardoor de kans op uveïtis wordt vergroot. Ook kan fluconazol de plasmaspiegel van tacrolimus verhogen met als gevolg stijging van de nefrotoxiciteit. Bij combinatie met ciclosporine neemt de concentratie van ciclosporine toe. Fluconazol kan bij gelijktijdig gebruik de concentraties van benzodiazepinen verhogen met als gevolg psychomotore effecten.

Voriconazol wordt gemetaboliseerd door cytochroom P450 iso-enzymen, namelijk CYP2C19, CYP2C9 en CYP3A4. Er is een contra-indicatie voor gelijktijdig gebruik van voriconazol en de volgende 3 groepen middelen. Ten eerste middelen die de iso-enzymen remmen, omdat ze daarmee de plasmaconcentraties van voriconazol kunnen verhogen. Ten tweede middelen die de iso-enzymen induceren, omdat ze daarmee de plasmaconcentraties van voriconazol kunnen verlagen; bijvoorbeeld: rifampicine, carbamazepine en fenobarbital, en ritonavir in een hoge dosering. Ten derde middelen die substraat zijn van de genoemde iso-enzymen, omdat voriconazol de activiteit van deze iso-enzymen remt en daarmee de plasmaspiegels van deze middelen verhoogt; bijvoorbeeld: terfenadine, astemizol, cisapride, pimozone en kinidine (verhoogde plasmaconcentraties van deze middelen kunnen het QTc-interval verlengen en torsades de pointes veroorzaken), ergotamine-alkaloïden (ergotamine en dihydroergotamine; verhoogde plasmaconcentraties van deze middelen kunnen ergotisme veroorzaken), en sirolimus.

### **Gebruik bij speciale groepen volwassenen**

Bij verhoogde leverenzymwaarden moet de dosering van caspofungine worden aangepast, terwijl voor de andere middelen controle van de leverfunctie volstaat. Bij patiënten met een leveraandoening of epilepsie dient men rekening te houden met het feit dat de anidulafungine-oplossing 12 g ethanol bevat in de aanvangsdosis van 200 mg (toegediend in 3 uur) en 6 g ethanol in de onderhoudsdosis van 100 mg (toegediend in 1,5 uur).

Bij een gestoorde nierfunctie hoeft de dosering van en amfotericine B, anidulafungine en caspofungine niet te worden aangepast en die van fluconazol wel. Omdat intraveneuze toediening van voriconazol bij patiënten met een creatinineklaring van < 50 ml/min leidt tot ophoping van een intraveneuze hulpstof, wordt aanbevolen hen zo mogelijk oraal te behandelen.

Voor alle 5 middelen geldt dat er onvoldoende gegevens zijn over gebruik tijdens zwangerschap en lactatie.

Bij een verlaagd aantal neutrofiële granulocyten is er een verschil tussen anidulafungine en caspofungine, aangezien het eerstgenoemde middel alleen is geregistreerd voor behandeling bij patiënten met een normaal aantal neutrofiële granulocyten. Caspofungine is geregistreerd voor toepassing ongeacht het aantal neutrofielen.

Conclusie: Interacties doen zich vooral voor bij amfotericine B, fluconazol en voriconazol. Bij nierfunctiestoornissen zijn fluconazol en voriconazol minder toepasbaar. Bij leverfunctiestoornissen heeft anidulafungine het bezwaar dat het wordt toegediend met alcohol, terwijl van caspofungine de dosering moet worden aangepast. In geval van een verlaagd aantal neutrofiële granulocyten is anidulafungine niet toepasbaar en caspofungine wel.

### **4.f. Gebruiksgemak**

Amfotericine B, anidulafungine, caspofungine, fluconazol en voriconazol worden alle geleverd als poeder dat moet worden opgelost om een infusievloeistof te verkrijgen. Fluconazol en voriconazol zijn ook beschikbaar in een vorm die geschikt is voor oraal gebruik.

Conclusie: Aangezien het eerste deel van de behandeling intraveneus moet plaatsvinden, is er in die fase geen verschil tussen de middelen in gebruiksgemak.

## **5. Overige overwegingen**

### **Apotheekkoopprijs (excl. BTW)**

<i>geneesmiddel</i>	<i>prijs in €</i>	<i>Dosering</i>	<i>kosten in € per kuur van 10-14 dagen</i>
Ambisome	204 (50 mg)	3-4 mg/kg/dag	10.225-12.252 (10 dagen)
Ecalta	478 (100 mg)	200 mg op dag 1 en daarna 100 mg/dag	7170 (14 dagen)
Candidas	478 (50 mg); 608 (70 mg)	70 mg op dag 1 en daarna 50 mg/dag	7300 (14 dagen)
Fluconazol	61 (400 mg)	800 mg op dag 1 en daarna 400 mg/dag	915 (14 dagen)



## 6. Door de fabrikant aangegeven waarde van anidulafungine

### 6.a. Claim van de fabrikant

“Anidulafungin heeft therapeutische meerwaarde ten opzichte van fluconazol bij de behandeling van invasieve candidiasis bij volwassen patiënten op grond van statistisch significant en klinische relevante verschillen in werkzaamheid en gebruiksgemak. Caspofungin en anidulafungin hebben een vergelijkbare effectiviteit.”

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

Bij de behandeling van patiënten met invasieve candidiasis heeft fluconazol de voorkeur om redenen van werkzaamheid en beperking van resistentie-ontwikkeling. Bij patiënten die niet voor fluconazol in aanmerking komen (omdat zij ernstig ziek zijn of voorbehandeld met een azol of geïnfecteerd met een fluconazol-ongevoelige *Candida*-stam), heeft anidulafungine een therapeutische meerwaarde ten opzichte van amfotericine B en voriconazol en een gelijke therapeutische waarde als caspofungine. Anidulafungine is niet gemakkelijker in het gebruik. Aanvullende gegevens zijn nodig om de meerwaarde en de bredere toepasbaarheid van het middel te bevestigen.

## 7. CFH-advies

Voor de behandeling van invasieve candidiasis is fluconazol het middel van eerste keus indien de patiënt stabiel is en niet eerder behandeld met een azol. Indien de patiënt ernstig ziek is of is voorbehandeld met een azol, gaat de voorkeur uit naar een echinocandine (anidulafungine of caspofungine). Anidulafungine is geregistreerd voor de behandeling van patiënten met een normaal aantal neutrofiële granulocyten, terwijl caspofungine is geregistreerd voor patiënten met of zonder neutropenie. De ervaring met anidulafungine is beperkter dan die met caspofungine. Na bekend worden van de species en de gevoeligheid wordt het beleid zonodig aangepast.

## 8. Literatuur

- 1 Wout JW van 't, Kullberg BJ, Meis JFGM, et al. Schimmelinfecties bij patiënten met een gestoorde afweer. *Ned Tijdschr Geneesk* 1995;139:1430-6.
- 2 Falagas ME, Apostolou KE, Pappas VD. Attributable mortality of candidemia: a systematic review of matched cohort and case-control studies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006;25:419-25.
- 3 Verduyn Lunel F, Koeleman JG, Spanjaard L, et al. Trends in fungaemia and antifungal susceptibility in the Netherlands. *Neth J Med* 2006;64:236-42.
- 4 Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB). Optimaliseren van het antibioticabeleid in Nederland XII. SWAB-richtlijnen voor de behandeling van invasieve schimmelinfecties [conceptversie]. Amsterdam: SWAB; 2008.
- 5 Oude Lashof AML, Kullberg BJ. Amfotericine B: het einde van een tijdperk. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004;148:1665-8.
- 6 Farmacotherapeutisch kompas. Diemen: College voor zorgverzekeringen; 2004.
- 7 Rex JH, Pappas PG, Karchmer AW, et al. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. A randomized and blinded multicenter trial of high-dose fluconazole plus placebo versus fluconazole plus amphotericin B as therapy for candidemia and its consequences in nonneutropenic subjects. *Clin Infect Dis* 2003;36:1221-8.
- 8 Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, et al. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. *Candidemia Study Group and the National Institute*. *N Engl J Med* 1994;331:1325-30.
- 9 Anaissie EJ, Darouiche RO, Abi-Said D, et al. Management of invasive candidal infections: results of a prospective, randomized, multicenter study of fluconazole versus amphotericin B and review of the literature. *Clin Infect Dis* 1996;23:964-72.



- 10 Phillips P, Shafran S, Garber G, et al.; Canadian Candidemia Study Group. Multicenter randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for treatment of candidemia in non-neutropenic patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997;16:337-45.
- 11 Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, et al.; Caspofungin Invasive Candidiasis Study Group. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002;347:2020-9.
- 12 Kullberg BJ, Sobel JD, Ruhnke M, et al. Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidaemia in non-neutropenic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2005;366(9495):1435-42.
- 13 Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, et al.; Anidulafungin Study Group. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2007;356:2472-82.
- 14 [www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/ecalta/H-788-en6.pdf](http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/ecalta/H-788-en6.pdf) [scientific discussion]
- 15 [Http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h15610.pdf](http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h15610.pdf) [Ambisome].
- 16 [Www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/ecalta/H-788-PI-nl.pdf](http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/ecalta/H-788-PI-nl.pdf) [1B-tekst]
- 17 [Www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/candidas/H-379-PI-nl.pdf](http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/candidas/H-379-PI-nl.pdf).
- 18 [Http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h25993-h25994-h25996.pdf](http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h25993-h25994-h25996.pdf) [fluconazol Sandoz]
- 19 [Www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/vfend/H-387-PI-nl.pdf](http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/vfend/H-387-PI-nl.pdf).

*Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 28 juli 2008*

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