

## Vraagstelling doelmatigheidstoets caspofungine (Cancidas®) bij invasieve candidiasis

### Samenvatting

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

<b>Vraagstelling doelmatigheid</b>	Wat is de doelmatigheid van caspofungine (Cancidas®) in de dagelijkse praktijk bij de behandeling van patiënten met invasieve candidiasis (3 jaar na opname in de beleidsregel).
<b>Patiëntenpopulatie</b>	De patiëntenpopulatie 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.
<b>Vergelijkende behandeling</b>	De vergelijkende behandelingen voor invasieve candidiasis in deze specifieke patiëntengroep zijn (verschillende vormen van) amfotericine B, voriconazol en anidulafungine.
<b>Effectiviteit</b>	Percentage therapie succes en sterfte
<b>Kosten</b>	Directe medische kosten
<b>Incrementele kosten-effectiviteit</b>	De incrementele kosteneffectiviteit zal worden uitgedrukt in incrementele kosten per gewonnen levensjaar.
<b>Model</b>	Voor de berekening van de kosteneffectiviteit wordt gebruik gemaakt van een Markov model, waarin zeven gezondheidstoestanden worden gebruikt. Andere kenmerken van het model zijn een cycluslengte van één dag en een levenslange tijdshorizon. Succes- en overlijdenspercentages zijn omgezet naar dagelijkse overgangskansen op basis van de resultaten van een aantal klinische studies. De kans op overlijden ten gevolge van andere oorzaken dan infectie wordt bepaald op basis van mediane sterftegegevens bij aspergillosis. Met betrekking tot bijwerkingen wordt met name de nefrotoxiciteit meegenomen.
<b>Tijdshorizon</b>	De tijdshorizons van de kosteneffectiviteitsanalyse zijn één jaar en levenslang.
<b>Doelmatigheidsindicatie</b>	Caspofungine is dominant in vergelijking tot anidulafungine en voriconazol (in patiënten die faalden op fluconazol). In vergelijking met amfotericine B is de incrementele kosteneffectiviteitsratio (IKER) €87.944 bij een tijdshorizon van 1 jaar en €7.942 bij een levenslange tijdshorizon. In vergelijking met voriconazol (in fluconazol naïeve patiënten) is de IKER €2.055 bij een tijdshorizon van één jaar en €189 bij een levenslange tijdshorizon. De IKER is met name gevoelig voor veranderingen in het percentage therapie succes en sterfte

én de lengte van het verblijf in het ziekenhuis.

***Uitkomstenonderzoek***

Beschrijving van de te verzamelen gegevens op basis waarvan de doelmatigheid van caspofungine wordt geanalyseerd en een uitspraak over de doeltreffende toepassing van caspofungine in de dagelijkse praktijk kan worden gedaan.

***Gegevensverzameling doelmatigheid***

In het uitkomstenonderzoek worden de volgende gegevens verzameld:

- patiëntenkarakteristieken (leeftijd, geslacht, diagnose, neutropeen of niet, comorbiditeit, apache score).
- zorggebruik. Deze informatie wordt retrospectief na ontslag uit ziekenhuis, sterfte of succesvolle behandeling bepaald.
- uitkomsten (er wordt onderscheid gemaakt tussen eerste- en tweedelijnsbehandeling) zoals succespercentage, sterfte (infectie- en overige), bijwerkingen zoals nefrotoxiciteit, kwaliteit van leven met behulp van de EQ-5D.

***Gegevensverzameling doeltreffende toepassing***

Het uitkomstenonderzoek kan ook worden gebruikt om gegevens over de doeltreffende toepassing van caspofungine in de dagelijkse praktijk te bepalen.

***Duur gegevensverzameling***

Patiënten zullen tot hun genezing of overlijden worden gevolgd (maximaal 2 jaar).

***Randvoorwaarden en knelpunten***

Belangrijkste knelpunten en randvoorwaarden zijn de bereidheid van de beroepsgroep en andere instanties om mee te werken aan de opzet van een patiëntenregistratie en beschikbaarheid van patiënten met een vergelijkende behandeling (voriconazol of amfotericine B). Ook is de verzameling van kwaliteit van leven gegevens lastig en is het niet haalbaar om in het uitkomstenonderzoek onderscheid te maken tussen sterfte aan schimmelinfectie en overige sterfte.

***Lopend onderzoek en aanvullende gegevens***

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.

***Eindconclusie***

De CFH is van oordeel dat de vraagstelling doelmatigheid voor caspofungine bij invasieve candidiasis voldoende is uitgewerkt maar dat een aantal punten van belang zijn voor een nadere uitwerking van met name het uitkomstenonderzoek:

- 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 de patiëntenregistratie dient in meer detail te worden beschreven. Het is op dit moment nog niet inzichtelijk welke centra deelnemen en op welke manier (CRF) en door wie gegevens worden verzameld.

## 1. Inleiding

Het NZa heeft het CVZ verzocht advies uit te brengen over de voorlopige opname in de Beleidsregel Dure Geneesmiddelen van caspofungine (Candidas®). De toetsing door het CVZ betreft de therapeutische waardebeoordeling, de kostenprognose en de vraagstelling van de doelmatigheidstoets van caspofungine, conform de richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek.<sup>1-3</sup> Het uitgangspunt voor de doelmatigheidstoets vormt de patiëntenpopulatie waarvoor caspofungine 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 caspofungine 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 kosten criterium gebruikt worden om tot een oordeel over de definitieve plaatsing van caspofungine in de beleidsregel dure geneesmiddelen te komen.

## 2. Literatuuronderzoek

De aanvrager heeft het literatuuronderzoek ter ondersteuning van het uitkomstenonderzoek van caspofungine in april 2008 uitgevoerd in PubMed met de zoektermen:

- 'invasive candidiasis' in combinatie met de zoektermen 'anidulafungin' OR 'voriconazole' OR 'caspofungin' OR 'amphotericin' waarbij de zoekopdracht werd gelimiteerd tot 'humans', 'clinical trials', 'randomized controlled trials' AND 'English'. In totaal werden 4 relevante klinische studies gevonden<sup>4-7</sup>;
- de zoektermen 'cost-effectiveness' AND 'cost-utility' AND 'anidulafungin' OR 'voriconazole' OR 'caspofungin' OR 'amphotericin' AND 'netherlands'. In totaal werden 2 relevante studies gevonden<sup>8,9</sup>;
- 'costs' OR 'resource use' AND 'caspofungin' AND 'netherlands'. Er werd één relevante studie gevonden<sup>9</sup>.

De CFH heeft op 11 juni 2008 een additionele literatuuronderzoek in Medline, EMBASE en OHE-HEED/HTA uitgevoerd met de zoektermen 'invasive candidiasis' or 'candidemia' or 'invasive candida' AND 'cost' or 'utility' or 'quality of life' or 'economic' uitgevoerd. Dit onderzoek leidde tot drie additionele relevante referenties<sup>10-12</sup> waarvan één studie over kosteneffectiviteit van een echinocandine in vergelijking met liposomaal amfotericine-B voor behandeling van candidemie en/of invasieve candidiasis<sup>12</sup>

Conclusie: De aanvrager heeft de resultaten van reeds gepubliceerde kosteneffectiviteitsstudies voor de behandeling van invasieve candidiasis meegenomen bij de bespreking van de resultaten van de doelmatigheidsindicatie. Daarnaast dient de aanvrager 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 caspofungine bij invasieve candidiasis bij patiënten die niet voor behandeling met fluconazol in aanmerking komen (omdat zij ernstig ziek zijn of voorbehandeld met een azol of geïnfecteerd met een fluconazol-ongevoelige *Candida*-stam). Dat wil zeggen dat de investering in caspofungine 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 caspofungine in de dagelijkse praktijk (secundair doel).

Bij de voorlopige opname van caspofungine 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 caspofungine 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 caspofungine 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 kosten-effectiviteit van caspofungine 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 'Cost-effectiveness analysis of caspofungine in the treatment of invasive candidiasis' waarbij een kosten-effectiviteitsstudie voor caspofungine wordt beschreven. 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 met het voorgestelde model uit de doelmatigheidsindicatie gebruikt worden om de incrementele kosteneffectiviteit van caspofungine in de dagelijkse praktijk te bepalen. Tevens kunnen de resultaten van het uitkomstenonderzoek gebruikt worden om de doeltreffende toepassing van caspofungine in de dagelijkse Nederlandse praktijk te bepalen.

Conclusie: De aanvrager heeft zowel de doelmatigheidsindicatie als het uitkomstenonderzoek in de vraagstelling beschreven.

### 4. Doelmatigheidsindicatie

#### 4.1. Patiëntenpopulatie

De populatie die gebruikt is voor de doelmatigheidsindicatie zijn patiënten met invasieve candidiasis die niet voor behandeling met fluconazol in aanmerking komen ,omdat zij ernstig ziek zijn of voorbehandeld met een azol of geïnfecteerd met een fluconazol-ongevoelige *Candida*-stam.

#### **4.2. Vergelijkende behandeling**

Voor de doelmatigheidsindicatie is caspofungine vergeleken met amfotericine B, voriconazol en anidulafungine. Ook is in één scenario-analyse een vergelijking gemaakt met liposomaal amfotericine B. Daarbij moet worden opgemerkt dat de aanvrager het uitgangspunt heeft dat indien de eerstelijnsbehandeling faalt een tweedelijnsbehandeling zal worden opgestart. Bij alle eerstelijnsbehandelingen is de tweedelijnsbehandeling amfotericine B tenzij de eerstelijnsbehandeling plaatsvindt met amfotericine B. In dat geval wordt als tweedelijnsbehandeling voriconazol ingezet.

#### **4.3. Uitkomstmaten – effectiviteit en kosten**

Primaire uitkomstmaat genoemd bij de doelmatigheidsindicatie is overleving. Deze is bepaald op basis van een aantal klinische studies waar de verschillende behandelingen met elkaar zijn vergeleken<sup>4,7</sup>. Omdat caspofungine alleen met amfotericine B wordt vergeleken<sup>6</sup> moet de vergelijking met de andere behandelingen plaatsvinden op basis van een indirecte vergelijking, waarbij de resultaten van amfotericine B als referentiepunt worden gebruikt (zie voor meer informatie subparagraaf 4.5). Als secundaire uitkomstmaat wordt therapiesucces gebruikt.

Hoewel de aanvrager aangeeft te kiezen voor het maatschappelijk perspectief worden er alleen directe medische kosten in de analyse meegenomen. Directe niet-medische kosten zijn in deze analyse niet meegenomen omdat er volgens de aanvrager geen betrouwbare schattingen van deze kosten beschikbaar waren. De aanvrager heeft ook de indirecte niet-medische kosten niet meegenomen omdat hij aanneemt dat de patiënten niet meer werken vanwege de ernst van de onderliggende ziekte. De directe medische kosten die zijn meegenomen in het model zijn de geneesmiddelbehandelkosten, de kosten voor de behandeling van de bijwerkingen en de ziekenhuis- en intensive care unit kosten. Met betrekking tot de ziekenhuis- en intensive care unit kosten is gebruik gemaakt van de Nederlandse kostenhandleiding<sup>3</sup>.

#### **4.4. Tijdshorizon**

De aanvrager heeft twee tijdshorizonten in de analyse meegenomen; 1 jaar en levenslang.

#### **4.5. Model**

Voor de berekening van de kosteneffectiviteit wordt gebruik gemaakt van een Markov model:

- zeven gezondheidstoestanden worden gedefinieerd:
  - geïnfecteerd, wordt behandeld met de eerstelijnsbehandeling;
  - geïnfecteerd, wordt behandeld met de tweedelijnsbehandeling;
  - geïnfecteerd, therapie is niet meer mogelijk;
  - genezen van infectie na eerstelijnsbehandeling;
  - genezen van infectie na tweedelijnsbehandeling;
  - dood door infectie;
  - dood door andere oorzaken;
- lengte van een cyclus is één dag;
- horizon model is levenslang, het model simuleert totdat 99% van alle patiënten zijn overleden;
- de succes- en overlijdenspercentages zijn omgezet naar dagelijkse overgangskansen. Deze overgangskansen worden in eerste instantie bepaald op basis van de klinische studie van Mora-Duarte et al<sup>6</sup> waar caspofungine wordt vergeleken met amfotericine B.
- voor de vergelijking tussen caspofungine en voriconazol worden ook de gegevens van een klinische studie van Kullberg et al<sup>5</sup>, in welke voriconazol wordt vergeleken met amfotericine B gevolgd door fluconazol, gebruikt. Op basis van een vergelijking van de effectiviteit voor amfotericine B in de studies van Mora-Duarte et al<sup>6</sup> en Kullberg et al<sup>5</sup> wordt de effectiviteit van voriconazol geëxtrapoleerd om te kunnen vergelijken met caspofungine;

- voor de vergelijking tussen caspofungine en anidulafungine worden de gegevens van de klinische studie van Reboli et al<sup>4</sup>, in welke anidulafungine wordt vergeleken met fluconazol, en Rex et al<sup>7</sup>, in welke fluconazol en amfotericine B worden vergeleken, gebruikt;
- er wordt aangenomen dat voorafgaande behandeling met fluconazol geen effect heeft op de effectiviteit van caspofungine, amfotericine B en anidulafungine (ander werkingsmechanisme). Een uitzondering wordt gemaakt voor voriconazol omdat voriconazol en fluconazol allebei azolen zijn en een overlap in werkingsmechanisme voor de hand ligt. Aangezien de patiënten in de studie van Kullberg et al<sup>5</sup> fluconazol naïef zijn wordt aangenomen dat de effectiviteit van voriconazol in patiënten die op fluconazol hebben gefaald 50% is van de effectiviteit in de fluconazol naïeve patiënten.
- de kans op overlijden ten gevolge van andere oorzaken dan infectie wordt bepaald op basis van mediane sterftegegevens uit een kosten-effectiviteitsstudie bij aspergillosis<sup>8</sup>.
- patiënten worden 12 dagen behandeld (zowel eerste- als tweedelijnsbehandeling);
- patiënten verblijven maximaal 4 dagen op een intensive care unit, patiënten blijven tot het eind van de eerstelijnsbehandeling (12 dagen) in het ziekenhuis. Gedurende de tweedelijnsbehandeling (dag 13-24) kan een succesvol behandelde patiënt uit het ziekenhuis worden ontslagen. Patiënten, die niet ontslagen worden uit ziekenhuis, blijven tot maximaal 12 weken in het ziekenhuis<sup>9</sup>.
- Met betrekking tot bijwerkingen wordt met name de nefrotoxiciteit meegenomen. Het wordt aangenomen dat nefrotoxiciteit leidt tot 7 extra opnamedagen<sup>9</sup>. Gebaseerd op de klinische studies<sup>5,6</sup> wordt vervolgens het percentage nefrotoxiciteit geschat en wordt aangenomen dat nefrotoxiciteit bij anidulafungine gelijk is aan de behandeling met caspofungine.
- Effecten (1,5%) en kosten (4%) worden verdisconteerd volgens de farmaco-economische richtlijnen<sup>1</sup>.
- Univariate en multivariate gevoeligheidsanalyses maar ook additionele scenario-analyses worden uitgevoerd.

#### **4.6. Incrementele kosten-effectiviteit op t=0 jaar**

De aanvrager berekent op basis van de beschreven gegevens de incrementele kosten per gewonnen levensjaar (IKER) voor de tijdshorizons één jaar en levenslang. Caspofungine is dominant in vergelijking tot anidulafungine en voriconazol in patiënten die faalden op fluconazol. In vergelijking met amfotericine B is de IKER €87.944 bij een tijdshorizon van 1 jaar en €7.942 bij een levenslange tijdshorizon. In vergelijking met voriconazol (in fluconazol naïeve patiënten) is de IKER €2.055 bij een tijdshorizon van één jaar en €189 bij een levenslange tijdshorizon.

Resultaten van de univariate gevoeligheidsanalyses laten volgens de aanvrager zien dat IKER met name gevoelig is voor veranderingen in het percentage therapie succes en sterfte én de lengte van het verblijf in het ziekenhuis. Dat zijn dus de mogelijke kritische parameters die ook in het uitkomstenonderzoek verder moeten worden onderzocht. Probabilistische gevoeligheidsanalyses laten zien dat er aanzienlijke onzekerheid is met betrekking tot de incrementele kosten en effecten. Tenslotte zijn enige scenario's gemodelleerd. Deze laten zien:

- een verlenging van de duur van behandeling met voriconazol en anidulafungine lijkt tot een hogere effectiviteit voor deze middelen, maar ook tot hogere kosten. De IKER's veranderen dus nauwelijks in vergelijking tot het basisscenario;
- indien niet wordt gecorrigeerd voor verschillen in de karakteristieken van de verschillende klinische studies is het verschil in effectiviteit tussen caspofungine en voriconazol (fluconazol naïeve patiënten) en anidulafungine kleiner. Dit leidt tot hogere IKER's voor caspofungine in vergelijking tot amfotericine B en voriconazol;

- caspofungine is altijd dominant in vergelijking met liposomaal amfotericine B (onafhankelijk van de effectiviteit) omdat liposomaal amfotericine B relatief duur is in vergelijking met caspofungine.
- **Conclusie:** De CFH is van oordeel dat het door de aanvrager beschreven doelmatigheidsindicatie relevant is voor de Nederlandse situatie. Wel is de CFH van oordeel dat het gebruikte Markov model complex is en dat, indien wordt uitgegaan van een levenslange tijdshorizon, de kwaliteit van leven in de jaren na de infectie van groot belang voor de bepaling van de incrementele kosteneffectiviteitsratio. De kwaliteit van leven wordt dan met name bepaald door de onderliggende ziekte. De CFH is van oordeel dat deze gegevens in de analyse zullen moeten worden meegenomen.

## 5. Uitkomstenonderzoek

De aanvrager wil uitkomstenonderzoek opzetten om de kosteneffectiviteit en de doeltreffende toepassing van caspofungine in de dagelijkse praktijk te bepalen. Daarbij zal het uitkomstenonderzoek zich voornamelijk richten op de gegevens waarvan de kosteneffectiviteit relatief afhankelijk lijkt te zijn. De doelmatigheidsindicatie geeft aan dat dit met name therapiesucces, mortaliteit en de verblijfsduur in het ziekenhuis zijn.

### 5.1 Patiëntenpopulatie

Patiënten met invasieve candidiasis (inclusiecriteria). Daarbij zullen vooral patiënten die niet voor behandeling met fluconazol in aanmerking komen (omdat zij ernstig ziek zijn of voorbehandeld met een azol of geïnfecteerd met een fluconazol-ongevoelige Candida-stam worden geselecteerd. Om deze patiënten te selecteren zullen de microbiologische testresultaten, gegevens over de voorafgaande behandeling en statusgegevens worden gebruikt.

### 5.2 Vergelijkende behandeling

Aangezien het selectiecriteria de indicatie is, en niet het geneesmiddel, zullen patiënten met voriconazol, (verschillende vormen van) amfotericine B en anidulafungine worden meegenomen.

### 5.3 Gegevens uitkomstenonderzoek

In het uitkomstenonderzoek worden de volgende gegevens verzameld:

- patiëntenkarakteristieken (leeftijd, geslacht, diagnose, neutropeen of niet, comorbiditeit, apache score). Deze informatie wordt alleen op t=0 jaar verzameld;
- zorggebruik (dagen intensive care, dagen ziekenhuisopname), dosering antifungale medicatie (toedieningsvorm en behandelingsduur, eerstelijnsbehandeling en tweede en meerdelijnsbehandeling), (diagnostische) procedures, kosten andere gerelateerde medicatie, behandeling bijwerkingen. Deze informatie wordt retrospectief na ontslag uit ziekenhuis, sterfte of succesvolle behandeling bepaald.
- de aanvrager geeft aan dat indien noodzakelijk gegevens over patiënten die met voriconazol of (verschillende vormen van) amfotericine B zijn behandeld ook retrospectief zullen worden verzameld.
- uitkomsten (er wordt onderscheid gemaakt tussen eerste- en tweedelijnsbehandeling);
  - succespercentage.
  - sterfte (infectie- en overige);
  - bijwerkingen zoals nefrotoxiciteit, hypokalemie en hepatotoxiciteit;
  - kwaliteit van leven met behulp van de EQ-5D.deze informatie zal op meerdere tijdstippen worden verzameld. De aanvrager geeft aan dat deze informatie na zeven dagen, aan het einde van de tweedelijnsbehandeling en eventueel na een derdelijnsbehandeling en na ontslag uit het ziekenhuis wordt bepaald.

De EQ-5D zal bij voorkeur worden afgenomen bij start van de behandeling, de beëindiging van de behandeling en bij ontslag;

Een patiëntenregistratie zal worden mogelijk worden opgezet op basis van al bestaande registraties, zoals de Typhon registratie (zie paragraaf 7) waarbij vervolgens zal worden gekeken welke gegevens additioneel, bijvoorbeeld middels een CRF, moeten worden verzameld.

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

Het uitgangspunt van de kosten-effectiviteitsanalyse zoals die op t=3 jaar zal worden is het Markov model zoals in de doelmatigheidsindicatie beschreven is. Daarbij zal de focus liggen op de parameters die volgens de doelmatigheidsindicatie het meest kritisch zijn; dat zijn effectiviteit, sterfte en lengte van verblijf in het ziekenhuis. De aanvrager geeft aan dat de gegevens uit het uitkomstenonderzoek in een Bayesiaans overlevingsmodel met 'random effects' worden geanalyseerd. Doel van dit overlevingsmodel is de relatie tussen de medicatie en de effectiviteitparameters te kwantificeren waarbij rekening kan worden gehouden met de versturende factoren, zoals leeftijd, geslacht, comorbiditeit maar ook dosering, bijwerkingen etc. De aanvrager geeft aan dat een Bayesiaanse methode wordt gebruikt omdat het dan mogelijk is om de relatieve risico's van de caspofungine versus de comparators voor de effectiviteit en mortaliteit uit de klinische trials als prior informatie te combineren met de data uit het uitkomstenonderzoek om zo tot nieuwe overgangskansen te komen die gebruikt kunnen worden om de kosteneffectiviteit van caspofungine op t=3 te schatten. Daarnaast zal de aanvrager de EQ-5D gegevens gebruiken om uiteindelijk tot de een schatting van de incrementele kosten per gewonnen QALY te komen.

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

Op basis van de resultaten uit het uitkomstenonderzoek (zie subparagraaf 5.3) kan een uitspraak gedaan worden over de doeltreffende toepassing van caspofungine in de dagelijkse praktijk.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat de aanvrager inzichtelijk heeft gemaakt hoe de resultaten uit het uitkomstenonderzoek in combinatie met het model uit de doelmatigheidsindicatie worden gebruikt om tot een schatting van de doelmatigheid op t=3 jaar te komen. De CFH is echter wel van oordeel dat het nog niet inzichtelijk is welke centra deelnemen aan het uitkomstenonderzoek en op welke manier (CRF) en door wie gegevens worden verzameld.

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

De aanvrager schetst een aantal knelpunten en randvoorwaarden:

- het uitkomstenonderzoek is uitvoerbaar mits de beroepsgroep en andere instanties bereid zijn om mee te werken aan de opzet van een patiëntenregistratie;
- onvoldoende patiënten met een vergelijkende behandeling (voriconazol of amfotericine B) zijn beschikbaar voor uitkomstenonderzoek;
- verzameling van kwaliteit van leven gegevens in bijvoorbeeld ernstige zieke patiënten is lastig;
- het is niet haalbaar om in het uitkomstenonderzoek onderscheid te maken tussen sterfte aan schimmelinfectie en overige sterfte.

Conclusie: De CFH onderschrijft de randvoorwaarden en knelpunten die door de aanvrager worden beschreven. De CFH is van oordeel dat het uitkomstenonderzoek in principe



uitvoerbaar is maar dat vooralsnog niet inzichtelijk is op welke wijze de patiëntenregistratie zal worden opgezet.

## 7. Bestaand en lopend onderzoek

De aanvrager beschrijft een aantal registraties die mogelijk bruikbaar zijn voor de opzet van een patiëntenregistratie:

- nederlandse Stamceltransplantatie Registratie (TYPHON). In deze registratie werden gegevens verzameld over patiënten die een beenmergtransplantatie ontvingen. Deze registratie staat, volgens de aanvrager, op het punt om opgeheven te worden en mogelijk te worden voortgezet in de HOVON. Het is nog onduidelijk in hoeverre data uit deze registratie kunnen worden gebruikt voor dit uitkomstenonderzoek;
- in Frankrijk is uitkomstenonderzoek met een prospectieve patiëntenregistratie uitgevoerd in 2005 en 2006. In totaal werden 271 patiënten geïncludeerd, mogelijk kunnen deze ter aanvulling dienen voor de Nederlandse data;
- in Duitsland wordt nu een studie met een patiëntenregistratie (RESYME) opgestart onder verantwoording van de Duitse Mycologie Society. De bedoeling is dat 500 patiënten worden geïncludeerd waarbij zowel IC als hematologische/oncologische patiënten worden geïncludeerd. Hoewel deze registratie in eerste instantie bedoeld is om epidemiologische gegevens over invasieve schimmelinfecties te verzamelen zullen ook gegevens over het succes van behandelingen worden verzameld. Mogelijk kunnen ook resultaten uit deze registratiestudie worden gebruikt ter aanvulling op de Nederlandse data;
- mogelijk kan in Nederland een indicatiespecifieke database, cq. patiëntenregistratie, eventueel in samenwerking Pfizer (fabrikant anidulafungine) worden opgezet.

Conclusie: Hoewel de gegevens uit de buitenlandse registraties een additionele waarde hebben is de CFH van oordeel dat het een prioriteit heeft om indicatiespecifieke patiëntenregistratie voor invasieve candidiasis op te zetten. Het is aan te raden om te onderzoeken in hoeverre hiervoor kan worden samengewerkt met andere partners zoals fabrikanten van andere middelen, de beroepsgroep, ziekenhuizen en patiënten. Een alternatief kan zijn om een patiëntenregistratie voor alle invasieve schimmelinfecties op te zetten zodat ook uitkomstenonderzoek voor de beleidsregel dure geneesmiddelen voor andere indicatie zoals aspergillosis hiervan gebruik kan maken.

## 8. Eindconclusie

De CFH is van oordeel dat de vraagstelling doelmatigheid voor caspofungine bij invasieve candidiasis voldoende is uitgewerkt maar dat een aantal punten van belang zijn voor een nadere uitwerking van met name het uitkomstenonderzoek:

- 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 de patiëntenregistratie dient in meer detail te worden beschreven. Het is op dit moment nog niet inzichtelijk welke centra deelnemen en op welke manier (CRF) en door wie gegevens worden verzameld.

## 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. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, Chapman SW, Kett DH, Kumar D et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2007; 356(24):2472-2482.
5. 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.
6. 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.
7. Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, Pappas PG, van der Horst CM, Edwards JE 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(20):1325-1330.
8. Jansen JP, Meis JF, Blijlevens NM, van't Wout JW. Economic evaluation of voriconazole in the treatment of invasive aspergillosis in the Netherlands. *Curr Med Res Opin* 2005; 21(10):1535-1546.
9. Ament AJ, Hubben MW, Verweij PE, de GR, Warris A, Donnelly JP et al. Economic evaluation of targeted treatments of invasive aspergillosis in adult haematopoietic stem cell transplant recipients in the Netherlands: a modelling approach. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60(2):385-393.
10. 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.
11. Gagne JJ, Goldfarb NI. Candidemia in the in-patient setting: treatment options and economics. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8(11):1643-1650.
12. Cornely OA, Sidhu M, Odeyemi I, van Engen AK, van der Waal JM, Schoeman O. Economic analysis of micafungin versus liposomal amphotericin B for treatment of candidaemia and invasive candidiasis in Germany. *Curr Med Res Opin* 2008.

*Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 25 augustus 2008.*

# Farmacotherapeutisch rapport caspofungine (Cancidas®) bij de indicatie 'invasieve candidiasis'

## 1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel caspofungine (Cancidas®) als poeder voor infusievloeistof. Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met fluconazol, amfotericine B, voriconazol en anidulafungine. 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 indirecte vergelijkingen lijkt caspofungine even effectief als amfotericine B, anidulafungine 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 ervaring en beperking van resistentie-ontwikkeling voor de echinocandinen. Bij patiënten die niet voor fluconazol in aanmerking komen (omdat zij ernstig ziek en/of hemodynamisch instabiel zijn of voorbehandeld met een azol of geïnfecteerd met een fluconazol-ongevoelige *Candida*-stam), heeft caspofungine een therapeutische meerwaarde ten opzichte van amfotericine B en voriconazol en een gelijke therapeutische waarde als anidulafungine.

## 2. Inleiding

<b>Geneesmiddel</b>	Caspofungine (Cancidas).
<b>Samenstelling</b>	Caspofungine, 50 mg of 70 mg, als poeder voor infusievloeistof.
<b>Geregistreerde indicaties</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Behandeling van invasieve candidiasis bij volwassen patiënten</li><li>- Behandeling van invasieve aspergillose bij volwassen patiënten die niet reageren op amfotericine B, toedieningsvormen van amfotericine B met lipiden en/of itraconazol of deze niet verdragen</li><li>- Empirische therapie voor vermoede schimmelinfecties (zoals <i>Candida</i> of <i>Aspergillus</i>) bij volwassen patiënten met koorts en neutropenie.</li></ul>
<b>Dosering</b>	Eenmalige aanvangsdosis van 70 mg, gevolgd door 50 mg/dag bij een lichaamsgewicht van $\leq 80$ kg of door 70 mg/dag bij een hoger lichaamsgewicht. Antifungale behandelduur: $\geq 14$ dagen na de laatste positieve kweek.
<b>Werkingsmechanisme</b>	Caspofungine 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 breedspectrum-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 (geregistreerd in 2008 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 niet ernstig ziek en hemodynamisch stabiel is
- Anidulafungine of caspofungine indien de patiënt ernstig ziek of hemodynamisch instabiel is of geïnfecteerd met een fluconazolresistente candida-stam.

Na bekend worden 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 caspofungine vergeleken met die van 4 andere middelen, namelijk fluconazol, amfotericine B, voriconazol en anidulafungine.

De redenen daarvoor zijn als volgt:

- In 2004, het jaar waarin caspofungine als eerste echinocandine 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 2007 anidulafungine geregistreerd voor de behandeling van volwassen patiënten met invasieve candidiasis en een normaal aantal neutrofiële granulocyten. Voor de volledigheid is caspofungine ook hiermee vergeleken.

### **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 werd uitgevoerd in Medline, Embase en Cochrane op 13 juni 2008. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: 'candid\* OR Candida' AND 'caspofungin\* OR fluconazol\* OR amphotericin\* OR voriconazol\* OR anidulafungin\*'. Gezocht werd naar gerandomiseerde studies en voor caspofungine ook naar klinische fase-3- en -4-studies. 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 caspofungine 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 caspofungine en anidulafungine ontbreekt. De belangrijkste patiëntkenmerken en ziekte-uitkomsten staan in tabel 1 en 2.

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

Te 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
	<b>caspofungine</b>	109	13	83	36	4
Kullberg; <sup>12</sup> 2005	amfotericine B	122	0	96	51	1
	fluconazol	248	0	96	43	2
	voriconazol					
Reboli; <sup>13</sup> 2007	anidulafungine	127	2	91	64	0
	fluconazol	118	3	87	59	0

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.

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

Te auteur; jaar van publicatie	onderzochte geneesmiddelen	aantal patiënten	uitkomsten (in %)	
			Respons bij EOT*	sterfte
Rex; <sup>8</sup> 1994	amfotericine B	103	83	40
	fluconazol	103	74	33
Anaissie; <sup>9</sup> 1996	amfotericine B	67	71	13
	fluconazol	75	59	12
Phillips; <sup>10</sup> 1997	amfotericine B	53	58	43
	fluconazol	50	50	46
Mora-Duarte; <sup>11</sup> 2002	amfotericine B	115	62	30
	<b>caspofungine</b>	109	73**	34
Kullberg; <sup>12</sup> 2005	amfotericine B-fluconazol	122	74	42
	voriconazol	248	70	36
Reboli; <sup>13</sup> 2007	anidulafungine	127	76**	23
	fluconazol	118	60†	31

\*Respons: klinische en microbiologische respons ten tijde van het einde van de behandeling. (EOT= end of

treatment) (m.u.v. Philips 1997)

\*\*Respons aan het einde van intraveneuze therapie

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

### Discussie

In het onderzoek van Reboli uit 2007 waarin anidulafungine is vergeleken met fluconazol werd een statistisch significant verschil in respons tussen de onderzochte behandelmethoden gevonden, terwijl sterfte in alle studies niet statistisch significant verschilde (zie tabel 2).

Een beperking in de vergelijking van de effectiviteit van caspofungine met die van amfotericine B, anidulafungine, fluconazol en voriconazol is de geringe hoeveelheid beschikbare informatie.

Bovendien verschilden de onderzoeksgroepen in de diverse trials. Bijvoorbeeld waren er in de caspofungine-groep meer patiënten ernstig ziek dan in de andere onderzochte groepen (afgaande op de percentages met neutropenie) en werd de respons op verschillende momenten bepaald (direct na beëindiging van de intraveneuze behandeling of een aantal weken later).

Ook aan de studie met anidulafungine versus fluconazol waaruit blijkt dat anidulafungine effectiever is dan fluconazol kleven specifieke bezwaren<sup>19</sup> Op basis van deze indirecte vergelijking lijken de beide echinocandinen caspofungine en anidulafungine even effectief als amfotericine B en voriconazol en effectiever dan fluconazol. Ondanks de beperkingen van deze indirecte vergelijking zijn er geen aanwijzingen dat de werkzaamheid (in vivo en in-vitro) van de beide echinocandinen veel verschilt.

### Conclusie

De diverse intraveneuze behandelingen bij patiënten met invasieve candidiasis zijn vergeleken in verschillende patiëntengroepen en met verschillende uitkomstmaten. Op basis van indirecte vergelijkingen lijkt caspofungine even effectief als amfotericine B, anidulafungine en voriconazol en effectiever dan fluconazol

## **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 caspofungine, anidulafungine en voriconazol (tabel 3). Die uitval was statistisch significant minder bij caspofungine dan bij amfotericine B en minder bij anidulafungine dan bij fluconazol.<sup>11 13</sup>

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

<i>1e auteur; jaar van publicatie</i>	<i>onderzochte geneesmiddelen*</i>	<i>aantal patiënten</i>	<i>uitval door medicatiegerelateerde 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 <b>caspofungine</b>	114 125	23 3†
Kullberg; <sup>12</sup> 2005	amfotericine B-fluconazol voriconazol	122 248	5** 6
Reboli; <sup>13</sup> 2007	anidulafungine fluconazol	127 118	12 23†

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.

†P < 0,05.

\*\*Overstappen van amfotericine B op fluconazol ten gevolge van bijwerkingen werd niet aangemerkt als uitval.

### **1B-teksten**<sup>14-18</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 fosfatasespiegel, 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, hypoglykemie, 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 ( $\geq 0,01\%$ ): slapeloosheid, 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 behandel dagen. De databank waarin bijwerkingen zijn bijgehouden, bevat gegevens van 204 patiënten. De ervaring is dus beperkt. In Nederland is het sinds 2008 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>14-18</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 ciclosporine 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 sulfonyleureumderivaten, 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, pimozide en kinidine (verhoogde plasmaconcentraties van deze middelen kunnen het QTc-interval verlengen en torsades de pointes veroorzaken), ergotaminealkaloïden (ergotamine en dihydro-ergotamine; 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 neutrofiele granulocyten is er een verschil tussen caspofungine en anidulafungine, aangezien het laatstgenoemde middel alleen is geregistreerd voor behandeling bij patiënten met een normaal aantal neutrofiele granulocyten. Caspofungine is geregistreerd voor toepassing ongeacht het aantal neutrofielen.

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

#### 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

### Apotheekinkoopprijs (excl. BTW)

Apotheekinkoopprijs (excl. BTW)	Prijs per stuk	dosering	kosten per kuur van 10-14 dagen
Geneesmiddel			
Liposomaal amfotericine B 50 mg	€ 204,-	3-4 mg/kg/dag	€ 10.225,- - € 12.252,- (10 dagen)
Anidulafungine 100 mg	€ 478,-	200 mg op dag 1 en daarna 100 mg/dag	€ 7.170,- (14 dagen)
Caspofungine 50 mg	€ 478,-	70 mg op dag 1 en daarna 50 mg/dag	€ 6.822,- (14 dagen)
70 mg	€ 608,-	mg/dag	(14 dagen)
Fluconazol 400 mg	€ 61,-	800 mg op dag 1 en daarna 400 mg/dag	€ 915,- (14 dagen)
Voriconazol 200 mg	€ 143,-	800 mg op dag 1 en daarna 400 mg/dag	€ 4.290,- (14 dagen)

bron: www.kennisbank.knmp.nl (juni 2008)

## 6. Door de fabrikant aangegeven waarde van caspofungine

### 6.a. Claim van de fabrikant

“Caspofungine is geregistreerd voor de behandeling van neutropene en niet-neutropene patiënten met invasieve candidiasis. Voor die patiënten die niet (meer) voldoende effectief kunnen worden behandeld met fluconazol, heeft caspofungine een meerwaarde ten opzichte van amfotericine B en voriconazol en een gelijke therapeutische waarde ten opzichte van anidulafungine.”

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

Bij de behandeling van ernstig zieke en/of hemodynamisch instabiele patiënten met invasieve candidiasis of patiënten met invasieve candidiasis die hiervoor al eerder met een azol behandeld zijn heeft caspofungine een therapeutische meerwaarde ten opzichte van fluconazol, amfotericine B en voriconazol en een gelijke therapeutische waarde als anidulafungine. Deze voorkeur is gebaseerd op de aangetoonde grotere effectiviteit van anidulafungine boven fluconazol en

indirecte vergelijking tussen caspofungine, een middel waar al relatief veel ervaring mee is opgedaan, en anidulafungine. Op basis van deze indirecte vergelijking lijken de beide 1,3- $\beta$ -D-glucan synthaseremmers caspofungine en anidulafungine even effectief als amfotericine B en voriconazol en effectiever dan fluconazol. Ook in-vitro gevoeligheidsbepalingen laten geen substantiële verschillen tussen de beide echinocandinen zien. Voor niet-ernstig zieke of hemodynamisch stabiele patiënten die nog niet eerder met een azol behandeld zijn gaat de voorkeur op grond van ervaring en het voorkómen van resistentie voor echinocandinen uit naar fluconazol. Bij onvoldoende resultaat kan vervolgens worden overgestapt op behandeling met anidulafungine of caspofungine.

## 7. CFH-advies

Voor de behandeling van invasieve candidiasis is fluconazol het middel van eerste keus indien de patiënt hemodynamisch stabiel is en niet eerder behandeld met een azol. Indien de patiënt ernstig ziek en/of hemodynamisch instabiel is of is voorbehandeld met een azol, gaat de voorkeur uit naar caspofungine of anidulafungine. Caspofungine is geregistreerd voor patiënten met of zonder neutropenie, terwijl anidulafungine is geregistreerd voor de behandeling van patiënten met een normaal aantal neutrofiële granulocyten. De ervaring met caspofungine is ruimer dan die met anidulafungine. 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 Geneeskd* 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 Geneeskd* 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 [Http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h15610.pdf](http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h15610.pdf) [Ambisome].
- 15 [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).

28047601 def. versie caspofungine (Cancidas®)

- 16 [Www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/cancidas/H-379-PI-nl.pdf](http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/cancidas/H-379-PI-nl.pdf).
- 17 [Http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h25993-h25994-h25996.pdf](http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h25993-h25994-h25996.pdf) [fluconazol Sandoz]
- 18 [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).
- 19 Farmacotherapeutisch rapport anidulafungine (Ecalta®). College voor zorgverzekeringen; Diemen 2008

*Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 25 augustus 2008.*

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

# Kostenprognose van opname van echinocandinen, anidulafungine (Ecalta®) en caspofungine (Cancidas®), voor invasieve candidiasis in de beleidsregel dure geneesmiddelen

## 1. Inleiding

De NZa heeft het CVZ verzocht om advies uit brengen over de geprognosticeerde kosten voor de echinocandinen anidulafungine (Ecalta®) en caspofungine (Cancidas®) voor de behandeling van patiënten met invasieve candidiasis. Dit gebeurt in het kader van de toetsing van het in de Beleidsregel dure geneesmiddelen vastgelegde kostencriterium. Deze toetsing vormt samen met de therapeutische waardebeoordeling en de vraagstelling doelmatigheidstoets de basis voor het besluit over de voorlopige opname van een geneesmiddel in de beleidsregel dure geneesmiddelen. Hierbij wordt uitgegaan van het verwachte gebruik met als uitgangspunt de patiëntendoelgroep waarvoor het CVZ heeft aangegeven dat het middel gezien het belang van de volksgezondheid in de beleidsregel moet worden opgenomen. In deze kostenprognose worden de totale kosten van twee geneesmiddelen met een gelijke therapeutische waarde simultaan geschat. In deze prognose zullen ook de effecten van de invoering van de substitutiemaatregel op de geschatte totale kosten worden toegelicht.

Een schatting van de totale kosten van het gebruik van een intramuraal geneesmiddel ten behoeve van de opname in de beleidsregel dure geneesmiddelen wordt gemaakt op basis van de volgende determinanten:

- de indicatie waarvoor het CVZ een specifieke therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld
- het aantal patiënten met deze indicatie
- de dosering van het geneesmiddel
- de duur van de behandeling
- de prijs van het geneesmiddel
- de wijze waarop het geneesmiddel wordt gefinancierd

## 2. Uitgangspunten

### 2.1 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), hebben echinocandinen een therapeutische meerwaarde ten opzichte van amfotericine B en voriconazol.

### 2.2 Aantal patiënten

Voor een bepaling van het aantal patiënten dat in aanmerking kan komen voor behandeling met een echinocandine kan in eerste instantie het aantal patiënten met invasieve candidiasis dat in aanmerking komt voor behandeling worden geschat. Er is een recente Nederlandse studie in voornamelijk academische ziekenhuizen waarbij een incidentie van 0,82 infecties per 10.000 patiëntendagen wordt geschat.<sup>1</sup> Indien zou worden uitgegaan van het aantal opnamedagen in alle Nederlandse ziekenhuizen (ruim 11 miljoen in 2006, LMR, [www.prismant.nl/Informatie-expertise/Thema's/Ziekenhuisstatistieken](http://www.prismant.nl/Informatie-expertise/Thema's/Ziekenhuisstatistieken)) zou dat betekenen dat er jaarlijks 940 patiënten zouden worden opgenomen met invasieve candidiasis. Andere Nederlandse gegevens geven een incidentieschatting tussen 0,32 en 0,74 per 10.000 patiëntendagen, dat betekent dus tussen de 350 en 820 patiënten met invasieve candidiasis per jaar.<sup>2,3</sup> De aanvrager van caspofungine geeft aan dat hij twee experts geraadpleegd heeft waarbij één expert een schatting van een marktonderzoek (geen referentie!) van 1.500 opnames voor invasieve candidiasis onderschrijft. De CFH geeft de voorkeur aan gepubliceerde gegevens en om die reden wordt uitgegaan van 940 patiënten per jaar.

Deze aantallen beschrijven het totale aantal patiënten met invasieve candidiasis; slechts een beperkt gedeelte zal in aanmerking komen voor behandeling met een echinocandine zoals caspofungine of anidulafungine, hierbij gaat het om patiënten met minstens één van de volgende kenmerken ([www.swab.nl](http://www.swab.nl); concept SWAB richtlijnen voor behandeling invasieve schimmelinfecties):

- hemodynamisch instabiel of ernstig ziek;

- indien een patiënt is voorbehandeld met een azol;
- een gekweekte *Candida*-species die niet of minder gevoelig is voor fluconazol;
- therapiefalen na behandeling met fluconazol;
- met een vastgestelde *Candida krusei* of - *glabrata*;

De aanvrager van caspofungine heeft twee experts, een microbioloog en arts-infectioloog, gevraagd om te schatten welk percentage van de patiënten met invasieve candidiasis in aanmerking zou komen voor behandeling met een echinocandine. De schattingen variëren tussen de 40 en 50%. Ook in de reactie van Kullberg op de CFH-conceptrapportage voor anidulafungine wordt een percentage van 50% genoemd. Dat betekent dat tussen 376 en 470 patiënten in aanmerking komen voor behandeling met een echinocandine.

Een alternatief is om het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling met een echinocandine te schatten met behulp van de gegevens over het aantal patiënten dat heden wordt behandeld met caspofungine. Aangezien caspofungine al sinds 2001 beschikbaar is geven deze gegevens een goede indicatie van het aantal patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling met een echinocandine. Gegevens uit Farminform (geleverd door de aanvrager van anidulafungine) geven aan dat er totaal per jaar (2006-2007) 4.869 behandeldagen met caspofungine zijn. Gegevens uit de LMR ([www.prismant.nl/Informatie-expertise/Thema's/Ziekenhuisstatistieken](http://www.prismant.nl/Informatie-expertise/Thema's/Ziekenhuisstatistieken)) geven aan dat voor de hoofddiagnose candidiasis (ICD 116) een patiënt gemiddeld 12,1 dagen is opgenomen. Dat zou betekenen dat ongeveer 400 patiënten in aanmerking komen voor behandeling met een echinocandine. Dit aantal patiënten ligt tussen de schattingen van het aantal patiënten op basis van de percentages van de geraadpleegde experts.

### 2.3. Gebruik buiten de indicatie

Aangezien de behandeling met een echinocandine plaatsvindt in een streng geprotocolleerde omgeving en bij een zeer beperkte patiëntengroep lijkt het risico van gebruik buiten het indicatiegebied klein.

### 2.4. Dosering en duur van het gebruik

Anidulafungine: op dag 1 wordt 200 mg toegediend, daarna wordt elke dag 100 mg toegediend. De apothekers inkoopprijs is €478 per flacon van 100 mg. Gezien de gemiddelde opnameduur van 12,1 dagen zijn de kosten per persoon  $1 \cdot 956 + 11.1 \cdot 478 = €6.262$ .

Caspofungine: op dag 1 wordt 70 mg toegediend, daarna wordt elke dag 50 mg toegediend. De apothekers inkoopprijs is €478 per flacon van 50 mg en €608 per flacon van 70 mg. Gezien de gemiddelde opnameduur van 12,1 dagen zijn de kosten per persoon  $1 \cdot 608 + 11.1 \cdot 478 = €5.914$ .

Aangezien het hierbij om twee middelen met een gelijke therapeutische waarde gaat kan de substitutiemaatregel worden toegepast. Dat betekent dat de CFH uitgaat bij het vaststellen van de kostenprognose van laagste totale kosten. Dat zijn kosten van gebruik van caspofungine; deze bedragen €5.914.

## 3. Kostenprognose

Indien tussen 376 en 470 patiënten per jaar in aanmerking komen voor behandeling met een echinocandine dan bedragen de kosten in totaal tussen de €2,2 en 2,8 miljoen per jaar, dus gemiddeld 2,5 miljoen per jaar. De geprognosticeerde kosten voor echinocandinen voldoen hiermee aan het in de beleidsregel dure geneesmiddelen gestelde kostencriterium van 0,5% van de kosten van het totale intramurale geneesmiddelenbudget.

## 4. Referenties

1. Verduyn LF, Koeleman JG, Spanjaard L, Vandenbroucke-Grauls C, Schultz C, Verbrugh HA et al. Trends in fungaemia and antifungal susceptibility in the Netherlands. *Neth J Med* 2006; 64(7):236-242.
2. Tortorano AM, Kibbler C, Peman J, Bernhardt H, Klingspor L, Grillot R. Candidaemia in Europe: epidemiology and resistance. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 27(5):359-366.
3. Voss A, Kluytmans JA, Koeleman JG, Spanjaard L, Vandenbroucke-Grauls CM, Verbrugh HA et al. Occurrence of yeast bloodstream infections between 1987 and 1995 in five Dutch university hospitals. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15(12):909-912.

*Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 25 augustus 2008*