

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

Uw brief van  
6 april 2007

Uw kenmerk  
Farmatec/P 2762283

Datum  
29 mei 2007

Ons kenmerk  
PAK/27034004

Behandeld door  
W.G.M. Toenders

Doorkiesnummer  
(020) 797 87 50

Onderwerp  
CFH-rapport 07/18: posaconazol (Noxafil®)

Geachte heer Klink,

In de brief van 6 april 2007 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren met betrekking tot posaconazol (Noxafil®). Het betreft een uitbreiding van de indicatie en een herbeoordeling in het algemeen. De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft deze beoordeling afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het bijgevoegde CFH-rapport 07/18.

Posaconazol (Noxafil®) 40 mg/ml suspensie voor oraal gebruik is bestemd voor de behandeling en profylaxe van diverse schimmelinfecties bij diverse typen patiënten. Op 7 juli 2006 heeft het CVZ in CFH-rapport 06/18 aan uw ambtsvoorganger gerapporteerd over de eerste beoordeling van posaconazol. Het advies luidde om onder de toenmalige condities posaconazol niet op te nemen op bijlage 1B.

Volgens CFH-rapport 07/18 is er geen sprake van klinisch relevante verschillen in eigenschappen tussen posaconazol en voriconazol. Onder de huidige condities kan posaconazol als onderling vervangbaar worden beschouwd met voriconazol. Dit betekent dat beide middelen samen kunnen worden opgenomen in een nieuw te vormen cluster op bijlage 1A. De standaarddosering voor posaconazol is 100 mg en die voor voriconazol 400 mg.

Concluderend adviseert het CVZ u om posaconazol op te nemen op bijlage 1A.

Hoogachtend,

dr. P.C. Hermans  
Voorzitter Raad van Bestuur

Portefeuille algemeen bestuurlijke zaken en uitvoering internationale verdragen

*Rapport*

## **CFH-rapport 07/18**

**posaconazol (Noxafil®), herbeoordeling**

Vastgesteld in de CFH-vergadering van 21 mei 2007

***Uitgave***

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

***Volgnummer***

27025203

***Afdeling***

Pakket

***Auteur***

Dhr. W. Toenders

***Doorkiesnummer***

Tel. (020) 797 87 50

***Bestellingen***

CFH-rapporten staan op de website ([www.cvz.nl](http://www.cvz.nl)).

## Inhoud:

<i>pag.</i>	
1	1. Inleiding
1	2. Herbeoordeling
1	2.a. posaconazol (Noxafil®)
1	2.a.1. Voorstel fabrikant
2	2.a.2. Beoordeling opname in het GVS
2	2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid
4	2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid
5	2.a.5. Standaarddosering
5	2.a.6. Conclusie plaats in het GVS
5	3. Conclusie

### ***Bijlage(n)***

1. Brief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport d.d. 6 april 2007
2. Farmacotherapeutisch rapport Noxafil®

## 1. Inleiding

In de brief van 6 april 2007 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de voorzitter van het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over posaconazol (Noxafil®).

## 2. Herbeoordeling

### 2.a. posaconazol (Noxafil®)

#### Samenstelling

Posaconazol 40 mg/ml suspensie voor oraal gebruik

#### Geregistreerde indicatie

Posaconazol is geïndiceerd voor gebruik bij de behandeling van de volgende schimmelinfecties bij volwassenen:

- Invasieve aspergillose die niet reageert op amfotericine B of itraconazol of bij patiënten die deze geneesmiddelen niet verdragen;
- Fusariose die niet reageert op amfotericine B of bij patiënten die amfotericine B niet verdragen;
- Chromoblastomycose en mycetoma die niet reageert op itraconazol of bij patiënten die itraconazol niet verdragen;
- Coccidioïdomycose die niet reageert op amfotericine B, itraconazol of fluconazol of bij patiënten die deze geneesmiddelen niet verdragen;
- Orofaryngeale candidiasis: als eerstelijnsbehandeling bij patiënten die een ernstige ziekte hebben of die immuungecompromitteerd zijn en bij wie verwacht wordt dat de respons op lokale therapie zwak is. Ongevoeligheid wordt gedefinieerd als de progressie van de infectie of het uitblijven van verbetering na een minimum van 7 dagen voorafgaande therapeutische doses van doeltreffende antifungale therapie.

Posaconazol is eveneens geïndiceerd voor profylaxe van invasieve schimmelinfecties bij de volgende patiënten:

- Patiënten die remissie-inductie chemotherapie krijgen voor acute myeloïde leukemie of myelodysplastische syndromen waarvan verwacht wordt dat ze leiden tot aanhoudende neutropenie en die een hoog risico hebben op het ontwikkelen van invasieve schimmelinfecties;
- Recipiënten van hematopoëtische stamceltransplantaten die een immunosuppressieve therapie met hoge dosering ondergaan voor graft-versus-host ziekte en die een hoog risico hebben op het ontwikkelen van invasieve schimmelinfecties.

#### 2.a.1. Voorstel fabrikant

De fabrikant stelt voor om posaconazol in het GVS op te nemen in een nieuw te vormen cluster op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering, samen met voriconazol tabletten.

### *2.a.2. Beoordeling opname in het GVS*

Posaconazol is eerder beoordeeld in 2006. Toen was posaconazol alleen geregistreerd voor de behandeling van invasieve schimmelinfecties als aspergillose, fusariose, chromoblastomycose en coccidioïdomycose en wel die patiënten die ongevoelig zijn voor de hiervoor in eerste instantie in aanmerking komende antimycotica. Volgens het CVZ was posaconazol niet onderling vervangbaar met voriconazol op grond van een verschil in indicatiegebied. Op basis van therapeutische gelijkwaarde met voriconazol oraal en meerkosten bij gebruik van posaconazol bij de indicatie invasieve schimmelinfecties, adviseerde het CVZ om posaconazol niet op te nemen in het GVS.

In oktober 2006 is de registratie van posaconazol uitgebreid met twee nieuwe indicaties, te weten behandeling van orofaryngeale candidiasis en profylaxe van invasieve schimmelinfecties. Naar aanleiding hiervan heeft de fabrikant een herbeoordeling van posaconazol voor de plaats in het GVS aangevraagd.

Om de plaats van posaconazol in het GVS te kunnen vaststellen wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met al in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Voor vergelijking met posaconazol komt voriconazol in aanmerking, een breedspectrum antimycoticum uit de groep van de triazolen.

### *2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid*

#### **Gelijksoortig indicatiegebied**

Posaconazol is, evenals voriconazol, bestemd voor de behandeling van patiënten met de indicatie:

- Invasieve aspergillose.
- Fluconazolresistente ernstige invasieve Candida-infecties.
- Ernstige schimmelinfecties veroorzaakt door *Scedosporium* spp. en *Fusarium* spp.
- Progressieve, mogelijk levensbedreigende infecties.

Voriconazol is niet geregistreerd als profylacticum; posaconazol wel.

Aangezien beide middelen voor meerdere indicaties kunnen worden toegepast dient te worden bepaald wat het belangrijkste indicatiegebied is. Bij de beoordeling is op grond van incidentiecijfers orofaryngeale candidiasis de hoofdindicatie. De verwachting is dat de prevalentiecijfers relatief overeenkomen met de incidentiecijfers.

Behandeling van orofaryngeale candidiasis vindt plaats bij immuungecompromitteerde patiënten. Dit zijn voornamelijk HIV/AIDS patiënten en in mindere mate patiënten met hematologische- of oncologische aandoeningen.

In Nederland zijn circa 18.500 HIV - geïnfecteerde personen (2005) en 240 AIDS patiënten (2004) ([www.rivm.nl](http://www.rivm.nl)). Orofaryngeale candidiasis komt voor bij 7 - 48% van de Hiv - geïnfecteerden en bij 90% van Aidspatiënten, hetgeen neerkomt op respectievelijk 1.295 - 8.880 Hiv-geïnfecteerden en 216 Aidspatiënten (Pankhurst et al. 2005). Bij Hiv-geïnfecteerden is het risico op orofaryngeale candidiasis de laatste decennia gedaald als gevolg van nieuwe behandeling, waardoor de immuniteit toenam (Vasquez et al. 2006). Ervan uitgaande dat de helft van de patiënten niet met lokale therapie uitkomt en aangewezen is op systemische therapie, komt dit neer op 650 - 4.440 patiënten.

Aannemelijk is dat er in Nederland daarnaast nog ongeveer 150 patiënten per jaar zijn met orofaryngeale candidiasis die systemische behandeling behoeven met hematologische maligniteiten of andere immuniteit compromitterende ziekten. Dit aantal is relatief klein, aangezien deze over het algemeen profylaxe krijgen voor invasieve schimmelinfecties.

Naar schatting gaat het in totaal om circa 800 - 4.600 patiënten per jaar met incidenten van orofaryngeale candidiasis die in aanmerking komen voor eerstelijnsbehandeling met orale therapie.

Voor de indicatie profylaxe van invasieve schimmelinfecties geldt dat in Nederland er elk jaar circa 560 nieuwe patiënten zijn met acute myeloïde leukemie en 330 nieuwe patiënten met myelodysplastische syndromen ([www.ikcnet.nl](http://www.ikcnet.nl)). Bijna alle patiënten met een acute myeloïde leukemie (95%) krijgen intensieve chemotherapie. Afhankelijk van het beleid van de centra waar zij worden behandeld komen zij in aanmerking voor antimycotische profylaxe, die profylaxe tegen *Aspergillus* omvat (maximaal 530). De meeste centra hebben echter een pre-emptieve strategie ten aanzien van *Aspergillus*, zodat het aantal behandelde met profylaxe patiënten lager ligt (100). Naar schatting krijgt 20% van de patiënten met myelodysplastische syndromen intensieve chemotherapie (circa 65).

*Graft-versus-host* ziekte is een risico bij circa 250 nieuwe patiënten per jaar die een allogene beenmergtransplantatie ondergaan (Bron: commentaar HOVON). Ongeveer 10-30% krijgt *graft-versus-host* ziekte en heeft een hoog risico voor het ontwikkelen van een schimmelinfectie. Deze patiënten vallen deels in de groep die hierboven al genoemd is. Het numerieke extra komt neer op ongeveer 40 patiënten extra per jaar met een hoog risico op een schimmelinfectie.

Voor de indicatie profylaxe van invasieve schimmelinfecties, die ook de profylaxe van *Aspergillus* omvat, geldt dat in Nederland in totaal circa 200 patiënten per jaar in aanmerking komen voor deze behandeling.

Invasieve schimmelinfecties is een andere indicatie van posaconazol. Het is hiervoor een herbeoordeling van de eerder beoordeelde indicaties 'refractaire invasieve schimmelinfecties/intolerante patiënten met invasieve schimmelinfecties' op grond van nieuw beschikbare gegevens. Hierbij spelen andere schimmels zoals *Aspergillus*, *Scedosporium* spp. en *Fusarium* spp ook een secundaire rol in de beoordeling. Deze treden zelden op.

Conclusie: Bij de beoordeling is op grond van incidentiecijfers orofaryngeale candidiasis de hoofdindicatie. De verwachting is dat de prevalentiecijfers relatief overeenkomen met de incidentiecijfers. Gezien de grote overlap in indicatiegebied van posaconazol en voriconazol is sprake van een gelijksoortig indicatiegebied. Dit is duidelijk minder het geval in vergelijking met fluconazol en itraconazol.

***Gelijke toedieningsweg***

Posaconazol en voriconazol worden beide oraal toegediend. Voriconazol kan ook intraveneus worden toegediend. Conclusie: er is sprake van een gelijksoortig indicatiegebied.

***Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie***

Posaconazol en voriconazol hebben voor het overgrote deel van gebruikers de leeftijdscategorie van volwassenen.

Posaconazol wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten jonger dan 18 jaar. In rubrieken 5.1 en 5.2 van de SPC van posaconazol wordt ervaring bij kinderen beschreven van 8-17 jaar oud, waaruit blijkt dat de farmacodynamiek en farmacokinetiek bij deze leeftijd identiek is aan die van volwassenen.

Voriconazol wordt niet aanbevolen voor kinderen jonger dan 2 jaar.

Conclusie: beide middelen zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

***Klinische relevante verschillen in eigenschappen***

Tussen posaconazol en voriconazol zijn geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen voor wat betreft werkzaamheid, indicatie, effectiviteit en bijwerkingen.

Wat betreft interacties is er een verschil tussen posaconazol en voriconazol. Voriconazol remt de activiteit van cytochroom P450 iso-enzymen CYP2C19, CYP2C9 en CYP3A4. Posaconazol remt in gelijke mate de CYP3A4-inhibitor en heeft daarom minder interacties.

Conclusie: Er is geen sprake van klinisch relevante verschillen in eigenschappen tussen posaconazol en voriconazol.

***2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid***

Posaconazol en voriconazol zijn onderling vervangbaar.

#### *2.a.5. Standaarddos*

De DDD voor posaconazol bedraagt 800 mg en is gebaseerd op de behandeling van systemische schimmelinfecties. Deze dosis ligt echter buiten de bandbreedte van het behandelingsadvies voor orofaryngeale candidiasis. Bij de behandeling van orofaryngeale candidiasis is het doseringsvoorschrift 100 mg posaconazol per dag in een kuur van dertien dagen.

De standaarddos van posaconazol bij de hoofdindicatie orofaryngeale candidiasis kan gesteld worden op 100 mg per dag.

Voor voriconazol bedraagt de DDD 400 mg. Deze DDD is gebaseerd op de behandeling van systemische schimmelinfecties. Deze komt overeen met de dosering van voriconazol bij de behandeling van candidiasis. Voor voriconazol kan dan ook de DDD van 400 mg als standaarddos worden gehanteerd.

#### *2.a.6. Conclusie plaats in het GVS*

Posaconazol kan samen met voriconazol worden geclusterd in een nieuw te vormen cluster op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering. Hierbij kan voor posaconazol een standaarddos van 100 mg worden gehanteerd en voor voriconazol een standaarddos van 400 mg.

### **3. Conclusie**

Posaconazol en voriconazol komen in aanmerking voor plaatsing op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering met een standaarddos van resp. 100 mg en 400 mg.

De voorzitter van de Commissie  
Farmaceutische Hulp

prof. dr. J.H.M. Schellens

De secretaris van de Commissie  
Farmaceutische Hulp

W.G.M. Toenders, farmaceutisch adviseur

## Farmacotherapeutisch rapport posaconazol (Noxafil®)

### 1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel posaconazol (Noxafil®).

Voor de bepaling van de therapeutische waarde bij de behandeling van orofaryngeale candidiasis is posaconazol vergeleken met fluconazol, itraconazol en voriconazol. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

Posaconazol is even werkzaam als fluconazol, itraconazol en voriconazol bij de behandeling van orofaryngeale candidiasis bij HIV/Aidspatiënten.

De meest voorkomende bijwerkingen van posaconazol zijn gastro-intestinale bijwerkingen en hoofdpijn. Daarnaast zijn stijging van leverenzymen, braken en huidreacties gerapporteerd. Op basis van directe en indirecte vergelijkingen blijkt dat het bijwerkingenprofiel van posaconazol over het algemeen vergelijkbaar is met het bijwerkingenprofiel van fluconazol, itraconazol en voriconazol.

Daarnaast is de therapeutische waarde van posaconazol vergeleken met fluconazol bij de profylaxe van invasieve schimmelinfecties. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen: Posaconazol is werkzamer dan de standaardbehandeling met fluconazol bij de profylaxe van invasieve schimmelinfecties, doordat het niet alleen bescherming biedt tegen *Candida*, maar ook tegen *Aspergillus*.

Tenslotte is de therapeutische waarde van posaconazol vergeleken met fluconazol bij de behandeling van invasieve *Aspergillus*-infecties en zeldzaam voorkomende infecties, bijvoorbeeld van *Scedosporium* en *Fusarium*-species. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

Posaconazol is werkzaam als tweedelijns behandeling van invasieve *Aspergillus*-infecties en zeldzaam voorkomende infecties met *Scedosporium* en *Fusarium*-species, als de therapie met amfotericine B, itraconazol en fluconazol heeft gefaald. De werkzaamheid van posaconazol is vergelijkbaar met die van voriconazol. Een uitzondering vormt de behandeling van Zygomycosen, waarbij posaconazol, in tegenstelling tot voriconazol, werkzaam is.

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

Posaconazol heeft ten opzichte van fluconazol, itraconazol en voriconazol geen voordelen bij candidiasis.

Aspergilloseprofylaxe is controversieel. In plaats van profylaxe kan ook pre-emptieve therapie worden toegepast. Indien wordt gekozen voor profylaxe tegen *Aspergillus*, is posaconazol het enige bewezen effectieve middel.

Posaconazol is even werkzaam als voriconazol bij de behandeling van invasieve Aspergillose en zeldzaam voorkomende infecties met *Scedosporium* en *Fusarium*-species, indien behandeling met amfotericine B, itraconazol en fluconazol heeft gefaald. Een uitzondering vormt zygomycose, waarbij posaconazol, in tegenstelling tot voriconazol, werkzaam is.

### 2. Inleiding

<b>Geneesmiddel</b>	Noxafil
<b>Samenstelling</b>	Posaconazol 40 mg/ml suspensie voor oraal gebruik
<b>Geregistreerde indicatie</b>	Posaconazol is geïndiceerd voor gebruik bij de behandeling van de volgende schimmelinfecties bij volwassenen: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Invasieve aspergillose die niet reageert op amfotericine B of itraconazol of bij patiënten die deze geneesmiddelen niet verdragen;</li> <li>- Fusariose die niet reageert op amfotericine B of bij patiënten die amfotericine B niet verdragen;</li> <li>- Chromoblastomycose en mycetoma die niet reageert op itraconazol of bij patiënten die itraconazol niet verdragen;</li> <li>- Coccidioïdomycose die niet reageert op amfotericine B, itraconazol of fluconazol of bij patiënten die deze</li> </ul>

	<p>geneesmiddelen niet verdragen;</p> <p>- Orofaryngeale candidiasis: als eerstelijnsbehandeling bij patiënten die een ernstige ziekte hebben of die immuungecompromitteerd zijn, bij wie verwacht wordt dat de respons op lokale therapie zwak is.</p> <p>Ongevoeligheid wordt gedefinieerd als de progressie van de infectie of het uitblijven van verbetering na een minimum van 7 dagen voorafgaande therapeutische doses van doeltreffende antifungale therapie.</p> <p>Posaconazol is eveneens geïndiceerd voor profylaxe van invasieve schimmelinfecties bij de volgende patiënten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patiënten die remissie-inductie chemotherapie krijgen voor acute myeloïde leukemie of myelodysplastische syndromen waarvan verwacht wordt dat ze leiden tot aanhoudende neutropenie en die een hoog risico hebben op het ontwikkelen van invasieve schimmelinfecties;</li> <li>- Recipiënten van hematopoëtische stamceltransplantaten die een immunosuppressieve therapie van hoge dosering ondergaan voor <i>graft-versus-host</i> ziekte en die een hoog risico hebben op het ontwikkelen van invasieve schimmelinfecties.</li> </ul>
<b>Dosering</b>	<p>De dosering is afhankelijk van het type schimmelinfectie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Refractaire invasieve schimmelinfecties/intolerante patiënten met invasieve schimmelinfecties: 400 mg (10 ml) tweemaal daags.</li> <li>• Orofaryngeale Candidiasis Oplaaddosis van 200 mg (5 ml) eenmaal daags op de eerste dag, daarna 100 mg (2,5 ml) eenmaal daags gedurende 13 dagen.</li> <li>• Profylaxe van invasieve schimmelinfecties 200 mg (5 ml) driemaal daags.</li> </ul>
<b>Werkingsmechanisme</b>	<p>Posaconazol is een antimycotisch chemotherapeuticum van de groep triazolen, waartoe ook fluconazol en itraconazol horen. Het remt het enzym lanosterol 14a-demethylase (CYP51), dat een essentiële stap in de biosynthese van ergosterol katalyseert.</p>
<b>Bijzonderheden</b>	<p>Farmacotherapeutische categorie: antimycotica voor systemisch gebruik - triazoolderivaten, ATC code: J02A C04</p>

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

### 3. Uitgangspunten beoordeling

#### 3.a. Toepassingsgebied

Posaconazol is op 25 oktober 2005 geregistreerd door middel van de Europese centrale procedure voor behandeling van invasieve schimmelinfecties. In 2006 heeft het CVZ posaconazol voor dat toepassingsgebied beoordeeld.

In oktober 2006 is de registratie van posaconazol uitgebreid met twee nieuwe indicaties, te weten behandeling van orofaryngeale candidiasis en profylaxe van invasieve schimmelinfecties. Dit rapport is opgesteld ten behoeve van de farmacotherapeutische beoordeling van posaconazol voor de twee nieuwe indicaties.

Daarnaast is het een herbeoordelingaanvraag van de eerder beoordeelde indicaties 'refractaire invasieve schimmelinfecties/intolerante patiënten met invasieve schimmelinfecties' op grond van nieuw beschikbare gegevens.

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

#### *Orofaryngeale candidiasis*

Posaconazol is geïndiceerd bij patiënten met orofaryngeale candidiasis, die een ernstige ziekte hebben of die immuungecompromitteerd zijn, waarvan verwacht wordt dat ze niet voldoende op lokale therapie reageren. Posaconazol wordt bij patiënten met orofaryngeale candidiasis vergeleken met fluconazol.

Het wordt ook vergeleken met itraconazol, dat tot de oudere azolen behoort, en soms ook in dit toepassingsgebied wordt gebruikt.

Daar voriconazol een behandelingsalternatief is en net als posaconazol tot de nieuwere azolen behoort, wordt posaconazol ook met voriconazol vergeleken.

#### *Preventie van invasieve schimmelinfecties*

Met betrekking tot profylaxe van invasieve schimmelinfecties is fluconazol oraal of parenteraal de standaardtherapie waarmee wordt vergeleken. Itraconazol oraal is alleen geregistreerd voor toepassing ná standaardtherapie met fluconazol. Itraconazol parenteraal is niet geregistreerd voor profylaxe. Bovendien is itraconazol minder geschikt voor deze indicatie, omdat de opname van itraconazol wisselend is en het interacties heeft met veel andere middelen.<sup>1</sup> Oraal amfotericine B is niet geregistreerd voor de preventie van invasieve schimmelinfecties, maar voor profylaxe van intestinale Candida-infectie bij langdurig gebruik van breed spectrum antibiotica.

Bij profylaxe is de mogelijke verwekker onbekend. Naast candidiasis kan bij preventie de profylaxe van aspergillose van belang zijn. Deze mening wordt niet universeel gedeeld, want anti-Aspergillus profylaxe is controversieel. In Nederland gebruiken de centra in Nijmegen, Leiden, Rotterdam, Utrecht, en Maastricht over het algemeen geen Aspergillus profylaxe, maar pre-emptieve therapie, zoals dat ook in de literatuur is beschreven.<sup>1</sup>

Voor profylaxe zijn buiten posaconazol geen geneesmiddelen geregistreerd. De centra van Amsterdam (VUMC) en Groningen passen regelmatig voriconazol toe vanwege het preventieve effect op het optreden van aspergillose. Er zijn geen gepubliceerde klinische studies beschikbaar die deze werkzaamheid van voriconazol als profylaxe documenteren.

#### *Behandeling van invasieve schimmelinfecties*

Posaconazol en oraal voriconazol worden vooral toegepast bij invasieve schimmelinfecties bij ernstig zieke patiënten, vooral bij immuungecompromitteerde patiënten. Posaconazol heeft bij behandeling van ernstige vormen van invasieve schimmelinfecties de comparator voriconazol. Fluconazol is dan geen comparator, want onder die omstandigheden wordt niet oraal maar parenteraal fluconazol toegepast.

Het vergelijk met voriconazol betreft ook de bredere beoordeling van effecten op invasieve schimmelinfecties, inclusief invasieve aspergillose en ernstige schimmelinfecties veroorzaakt door *Scedosporium* spp. en *Fusarium* spp.

### **3.c. Methodiek van beoordeling**

Bij de beoordeling wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van de IB tekst van het registratiedossier, de EPAR/NPAR en van direct vergelijkende onderzoeken, die gepubliceerd zijn in *peer reviewed* tijdschriften. Een literatuuronderzoek is uitgevoerd met de meest recente bestanden van Medline, Embase en Cochrane op 5 april 2007. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: Medline 'posaconazol review control\* trial', Cochrane 'posaconazol', Embase 'posaconazol and randomized controlled clinical trial'.

Er werd een aanvullende referentie gevonden ten opzichte van het dossier van de fabrikant in het artikel van Pienaar ED, Young T, Holmes H. 'Interventions for the prevention and management of oropharyngeal candidiasis associated with HIV infection in adults and children.' In de Cochrane Database Syst Rev 2006: CD003940.

## **4. Therapeutische waarde**

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

### **4.a. Werkzaamheid / Effectiviteit**

#### **Criteria**

**Behandeling**

criterium voor werkzaamheid is genezing of klinische verbetering.

**Profylaxe**

criterium voor werkzaamheid is de incidentie van bewezen/waarschijnlijke invasieve schimmelinfecties.

**Toepassingsgebieden**Behandeling van orofaryngeale candidiasis

Voor de behandeling van patiënten met orofaryngeale candidiasis is de studie C/I97-331 (Vazquez et al, 2006)<sup>2</sup> uitgevoerd. Hierin wordt posaconazol vergeleken met fluconazol. Voor de dosisbepalende Fase II studie C/I97-209 wordt verwezen naar de EPAR van Noxafil (Skiest, 2006).<sup>3</sup>

Het vergelijk met itraconazol en voriconazol is indirect op grond van een Cochrane vergelijkend onderzoek uit 2006, waarin 3 primaire publicaties op dit punt worden geanalyseerd.<sup>4</sup> Alleen de relatieve risico's worden gegeven voor de geaggregeerde data.

Het vergelijk met voriconazol is op grond van de studie van Ally et al, 2001.<sup>5</sup> Deze cruciale studie is, voor dit vergelijk, ook opgenomen in het farmacotherapeutische rapport van 21 oktober 2002.

**Tabel 1: Posaconazol bij orofaryngeale candidiasis**

Studie, duur	Geneesmiddel	N	Uitkomst	Analyse
<i>Direct vergelijk:</i>				
Vasquez et al.	posaconazol vs. fluconazol	350	91,7% vs. 92,5%	<i>non-inferior</i> verschil van 0,8%; <i>non-inferiority</i> van -6,61% tot 5,04%
<i>Indirect vergelijk:</i>				
Cochrane	fluconazol / itraconazol vs. clotrimazol	358 123	RR 1.47 vs. RR 2.20	<i>non-inferiority</i> van fluconazol ten opzichte van itraconazol waarschijnlijk
Ally et al.	voriconazol vs. fluconazol	391	88,4% vs. 93,8%	<i>non-inferior</i> verschil van 5,4%; <i>non-inferiority</i> van -1% tot 7,5%

Profylaxe van invasieve schimmelinfecties

Er zijn twee relevante klinische studies uitgevoerd. Eén studie bij patiënten met *graft-versus host disease* na stamceltransplantatie (C/I98-316, Ullman et al., 2007).<sup>6</sup> De andere studie P01899 (Cornely et al, 2007) bij patiënten met acute myeloïde leukemie of myelodysplastische syndromen.<sup>7</sup> Er is een *editorial* over beide studies door De Pauw et al., 2006.<sup>1</sup>

**Tabel 2: Posaconazol bij profylaxe van invasieve schimmelinfecties**

studie, duur	geneesmiddel	N	uitkomst in IFIs*	P-waarde
HSCT	posaconazol vs. fluconazol	600	van dag 1 – dag 121: 16/301 vs. 27/299	0,0009
AML*** MDS****	posaconazol vs. fluconazol of itraconazol	602	tijdens behandeling plus 7 dagen: 16/301 vs. 27/299	0,0740

\* IFI staat voor invasieve schimmelinfectie

\*\* HSCT staat voor stamceltransplantatie

\*\*\* AML staat voor acute myeloïde leukemie

\*\*\*\* MDL staat voor de myelodysplastische syndromen

Behandeling van invasieve schimmelinfecties

In het eerder beoordeelde dossier zijn twee registratiestudies beoordeeld door de CFH, die hier niet opnieuw worden besproken. Dit waren Studie P00041 (Walsh et al., 2007)<sup>8</sup> en Studie P02387 die patiënten includeerden met invasieve schimmelinfecties die niet reageerden op standaardtherapie, of patiënten die deze therapie niet verdroegen. Er zijn toen subgroepanalyses gepresenteerd voor fusariose (Raad et al. 2006),<sup>9</sup> chromoblastomycose of mycetoma (Negroni et al. 2005)<sup>10</sup> en coccidioidomycosis (Anstead et al. 2005).<sup>11</sup>

Nieuwe, niet eerder door de CFH geëvalueerde, nieuwe gepubliceerde gegevens van belang voor deze aanvraag zijn:

- een open studie bij invasieve zeldzame schimmelinfectie, te weten Zygomycosis (Greenberg et al. 2006;<sup>12</sup> Chayakulkeeree et al. 2006<sup>13</sup>).
- een subgroepanalyse van gebruik van posaconazol bij invasieve schimmelinfecties bij specifiek onderliggend lijden in het centraal zenuwstelsel (Pitisuttithum et al. 2005).<sup>14</sup>
- een studie bij invasieve schimmelinfecties bij specifiek onderliggend lijden met betrekking tot chronische granulomateuze ziekte (Segal et al. 2005).<sup>15</sup>
- onderzoek bij invasieve schimmelinfecties die niet gevoelig waren voor voriconazol (Dawood et al. 2006<sup>16</sup> en Verweij 2006<sup>17</sup>).

## Analyse klinische studies

### Behandeling van orofaryngeale candidiasis

Fase III studie 331 (Vazquez et al. , 2006, Klotz 2006<sup>18</sup>)

Studie 331 was een multicenter, gerandomiseerde en gecontroleerde studie van Vazquez et al. bij Hiv-geïnfecteerden met orofaryngeale candidiasis, waarbij posaconazol werd vergeleken met fluconazol.

#### Studiepopulatie

De studie is uitgevoerd bij Hiv-geïnfekteerde volwassenen (=18 jaar) met een verwachte overleving van = 2 maanden met een aangetoonde pseudomembraneuze orofaryngeale candidiasis, die klinisch is gedefinieerd als = 2 discrete pseudomembraneuze plaques of een enkele samengevloeiende plaque van = 3 cm en microbiologisch is gedefinieerd als een aangetoonde Candida species in een mycologische kweek.

#### Behandeling

In totaal werden 350 patiënten behandeld, waarvan 178 met posaconazol en 172 met fluconazol. Op dag 1 ontvingen 178 patiënten 200 mg posaconazol en 172 patiënten 200 mg fluconazol orale suspensie (40 mg/ml), gevolgd door 100 mg van hetzelfde middel gedurende 13 dagen.

#### Werkzaamheid

Het primaire eindpunt voor wat betreft de werkzaamheid was het klinisch succespercentage, gedefinieerd als het aantal patiënten in de *modified intention to treat* (MITT) subgroep met verbetering of genezing na 14 dagen behandeling. De MITT-subgroep was gedefinieerd als alle gerandomiseerde patiënten met een positieve Candida kweek op bezoek 1, die tenminste één dosis studiemedicatie hebben genomen.

Secundaire eindpunten waren de klinische respons na 7 dagen behandeling, het aantal recidiverende infecties 4 weken na de laatste dosis posaconazol/fluconazol en de mycologische respons, gemeten door kwantitatieve mycologische kweken, na 7 dagen behandeling, aan het eind van de behandeling en in de vervolperiode; 1 maand na het eind van de behandeling (dit is het zogenaamde dag 42 meetpunt).

Wat betreft het primaire eindpunt was het klinisch succespercentage (gedefinieerd als genezing of verbetering) na 14 dagen behandelen 91,7% met posaconazol en 92,5% met fluconazol. Het secundaire eindpunt, namelijk het klinisch succespercentage 4 weken na het stoppen van de behandeling, was 68,5% voor posaconazol versus 61,8% voor met fluconazol behandelde patiënten; het aantal recidief infecties was met 31,5% numeriek lager voor posaconazol dan bij fluconazol met 38,2%; dit verschil was niet statistisch significant ( $p=0.24$ ).

De mycologische responsratio's van posaconazol en fluconazol op dag 7 en 14 waren vergelijkbaar, met een mycologisch succes van 68% bij zowel de patiënten die met posaconazol werden behandeld als bij de patiënten die fluconazol ontvangen hadden. Het mycologisch succespercentage 4 weken na het stoppen van de behandeling (dag 42) was voor patiënten die met posaconazol behandeld waren met 40.6% groter dan voor patiënten die behandeld waren met fluconazol 26.4%. Dit verschil was statistisch significant ( $P=0.04$ ).

### Profylaxe van invasieve schimmelinfecties

De twee relevante klinische stamceltransplantatie studie (Ullman et al. 2007, studie 316) en de myeloïde leukemie of myelodysplastische syndromen studie (Cornely et al. 2007, studie 1899) zijn uitgevoerd voor de registratie van posaconazol. In de analyse van de resultaten zijn beide studies betrokken.

#### (1) Stamceltransplantatie studie (Ullman et al. 2007, studie 316)

De stamceltransplantatie studie was een multicenter, gerandomiseerde, gecontroleerde studie, posaconazol versus fluconazol in 600 allogene stamceltransplantatierecipiënten met *graft-versus-host* ziekte, die behandeld werden met hoge doses immunosuppressiva.

#### Behandeling

Er werden 301 patiënten behandeld met 600 mg (200 mg of 5 ml van 40 mg/ml driemaal daags) posaconazol suspensie voor oraal gebruik, en er werden 299 patiënten behandeld met 400 mg (eenmaal daags) fluconazol capsules. Er was sprake van een *dubbel-dummy* studie, omdat een suspensie vergeleken werd met een capsule. De duur van de therapie was 16 weken, of tot een invasieve schimmelinfectie werd vermoed of gediagnosticeerd. De gemiddelde behandelingsduur was 80 dagen voor posaconazol en 77 dagen voor fluconazol.

#### Werkzaamheid eindpunten

Het primaire eindpunt wat de werkzaamheid betreft was de incidentie van bewezen/waarschijnlijke invasieve schimmelinfecties 112 dagen postrandomisatie (*fixed-time* periode). De belangrijkste secundaire eindpunten waren de klinische uitkomst (succes/falen van de behandeling) en daarmee gepaard gaand de incidentie van bewezen/waarschijnlijke invasieve schimmelinfecties gedurende de behandelingsperiode (eerste dosis tot laatste dosis van onderzoeksgeneesmiddel + 7 dagen) en de vervolg periode.

#### (2) De myeloïde leukemie of myelodysplastische syndromen studie

De myeloïde leukemie of myelodysplastische syndromen studie was een multicenter, gerandomiseerde, beoordelaargeblindeerde, parallelgroep studie, die gericht was op het evalueren van de werkzaamheid en veiligheid van posaconazol suspensie voor oraal gebruik ter preventie van invasieve schimmelinfectie. Posaconazol werd vergeleken met de standaardtherapie. Deze kon fluconazol suspensie of itraconazol drank zijn afhankelijk van wat buiten studieverband in elk van de participerende centra het gebruik was. 602 neutropene patiënten kregen cytotoxische chemotherapie voor acute myeloïde leukemie of een myelodysplastisch syndroom.

#### Studiepopulatie

De meest voorkomende onderliggende conditie was nieuw gediagnosticeerde acute myeloïde leukemie (72 %). Zestien patiënten van de 602 waren jonger dan 18 jaar, 8 in beide groepen. De meeste karakteristieken van de patiënten die in deze studie geëvalueerd werden, kwamen voor beide behandelgroepen overeen. Van de totale populatie 602 patiënten had 70% respectievelijk 74% nieuw gediagnosticeerde acute myeloïde leukemie in de posaconazol groep versus de standaardtherapie groep. De overige patiënten waren een mix van recidief acute myeloïde leukemie en MDS. Wat betreft het aantal patiënten dat met corticosteroiden behandeld werd tijdens de behandelperiode, waren beide groepen overeenkomstig (62% in de posaconazolgroep versus 63% in de standaardtherapie groep), evenals wat betreft de duur van gebruik van corticosteroiden.

#### Behandeling

In deze studie werden 304 neutropenische patiënten behandeld met posaconazol 200 mg drie maal daags en 298 patiënten met de standaardbehandeling fluconazol/itraconazol (240 met fluconazol 400 mg eenmaal daags en 58 met itraconazol 200 mg twee maal daags). De duur van de therapie was tot complete remissie van de neutropenie was bereikt of tot andere eindpunten waren bereikt, tot een maximum van 12 weken. Dit kwam neer op een gemiddelde behandelingsduur van 29 dagen voor posaconazol en 25 dagen voor fluconazol/itraconazol.

#### Werkzaamheidseindpunten

Het primaire werkzaamheid eindpunt was de incidentie van bewezen/waarschijnlijke invasieve schimmelinfecties zoals bepaald door een onafhankelijk, geblindeerd extern panel van deskundigen tijdens de *on-treatment* periode (eerste dosis tot laatste dosis van onderzoeksgeneesmiddel + 7 dagen). De belangrijkste secundaire eindpunten waren de klinische

uitkomst (succes/falen van de behandeling) en de incidentie van bewezen/vermoedelijke invasieve schimmelinfecties na 100 dagen postrandomisatie (*fixed-time* periode).

#### Effectiviteitresultaten

De resultaten van de primaire en secundaire eindpunt parameters met betrekking tot beide profylaxe studies (stamceltransplantatie / myeloïde leukemie of myelodysplastische syndromen) worden weergegeven in de Tabel 4.

**Tabel 3: Resultaten van profylaxe van invasieve schimmelinfecties**

Studie	Posaconazol	Standaardtherapie <sup>a</sup>	P-waarde
<b>Percentage (%) patiënten met bewezen/vermoedelijke invasieve schimmelinfecties</b>			
<i>On-treatment periode<sup>b</sup></i>			
AML/MDS (1899) <sup>a</sup> Primair eindpunt	7/304 (2)	25/298 (8)	0,001
HSCT (316) <sup>a</sup> Secundair eindpunt	7/291 (2)	22/288 (8)	0,004
<i>Fixed-timeperiode<sup>c</sup></i>			
AML/MDS (1899) <sup>a</sup> Secundair eindpunt	14/304 (5)	33/298 (11)	0,003
HSCT (316) <sup>a</sup> Primair eindpunt	16/301 (5)	27/299 (9)	0,074

a: fluconazol/ itraconazol (myeloïde leukemie of myelodysplastische syndromen / AML/MDS); fluconazol (stamceltransplantatie / HSCT).

b: Bij myeloïde leukemie of myelodysplastische syndromen was dit de periode van randomisatie tot de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel plus 7 dagen; in stamceltransplantatie was het de periode van eerste dosis tot laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel plus 7 dagen.

c: Bij myeloïde leukemie of myelodysplastische syndromen was dit de periode van randomisatie tot post-randomisatie van 100 dagen; in stamceltransplantatie was dit de periode van de dag baseline tot 111 post-baseline (16 weken post-randomisatie).

d: Alle gerandomiseerd

e: Alle behandeld

Posaconazol is werkzaam tegen *Aspergillus*. De standaardtherapie met fluconazol (en soms itraconazol) is niet werkzaam tegen *Aspergillus*. *Aspergillus* is klinisch relevant bij de preventie van invasieve schimmelinfecties bij de behandeling van myeloïde leukemie en myelodysplastische syndromen.

Een logisch gevolg is dat in beide studies er gedurende de behandelingsperiode significant minder invasieve schimmelinfecties voorkwamen met posaconazol dan met de standaardtherapie. Hierbij was aspergillose de meest voorkomende doorbraakinfectie (Tabel 5). In de stamceltransplantatie studie was het verschil in invasieve schimmelinfecties in de posaconazol groep niet significant ten opzichte van standaardtherapie.

**Tabel 4: Resultaten van profylaxe met betrekking tot Aspergillose.**

Studie	Posaconazol	Standaardtherapie <sup>a</sup>	P-waarde
<b>Percentage (%) patiënten met bewezen/vermoedelijke Aspergillose</b>			
<i>On-treatment periode<sup>b</sup></i>			
AML/MDS (1899) <sup>a</sup> Primair eindpunt	2/304 (1)	20/298 (7)	<0,001
HSCT (316) <sup>a</sup> Secundair eindpunt	3/291 (1)	17/288 (6)	
<i>Fixed-timeperiode<sup>c</sup></i>			
AML/MDS (1899) <sup>a</sup> Secundair eindpunt	4/304 (1)	26/298 (9)	
HSCT (316) <sup>a</sup> Primair eindpunt	7/301 (2)	21/299 (7)	0,006

a: fluconazol/ itraconazol (myeloïde leukemie of myelodysplastische syndromen / AML/MDS); fluconazol (stamceltransplantatie / HSCT).

b: Bij myeloïde leukemie of myelodysplastische syndromen was dit de periode van randomisatie tot laatste dosis van onderzoeksgeneesmiddel plus 7 dagen; in stamceltransplantatie was het de periode van eerste dosis tot laatste dosis van onderzoeksgeneesmiddel plus 7 dagen.

- c: Bij myeloïde leukemie of myelodysplastische syndromen was dit de periode van randomisatie tot 100 dagen post-randomisatie; in stamceltransplantatie was dit de periode van de dag vanaf baseline tot 112 dagen post-baseline.
- d: Alle gerandomiseerd
- e: Alle behandeld

### Behandeling van invasieve schimmelinfecties

Zygomycosis studie (Greenberg et al. 2006; Chayakulkeeree et al. 2006)

Uit twee niet gerandomiseerde multicenter *compassionate use* studies (open studies), die de toepassing van posaconazol als 'salvage' therapie (na falen op voorafgaande behandeling met caspofungine, fluconazol, voriconazol, itraconazol of amfotericine B) onderzochten, werd een subanalyse van 24 patiënten op actieve Zygomycosis infecties uitgevoerd.

#### Studiepopulatie

De meest voorkomende onderliggende conditie was een rhinocerebrale infectie, of gedissemineerde infectie. Overige patiënten hadden infecties in longen, luchtpijp, huid, bot of buik. De patiënten hadden tevens onderliggende risicofactoren zoals ondergane stamceltransplantatie, orgaan transplantaties, hemato-oncologische aandoeningen en diabetes. Patiënten waren tussen 7-74 jaar (gemiddelde leeftijd was 46,8 jaar).

#### Behandeling

In deze studie werden 24 patiënten behandeld met posaconazol 200 mg vier maal daags of tweemaal daags 400 mg. De duur van de therapie varieerde van 8-1004 dagen (gemiddelde 292 dagen).

#### Werkzaamheid eindpunten

Het primaire werkzaamheid eindpunt was succesvolle behandeling (complete genezing of partiële genezing). Secundair eindpunt was overleving.

Resultaten van de Zygomycosis studie (Greenberg et al. 2005)

Van de 24 patiënten had 79% een succesvolle behandeling na falen op voorafgaande behandeling met caspofungine, fluconazol, voriconazol, itraconazol of amfotericine B. 79% overleefde de infectie. Bij 1 patiënt moest posaconazol worden gestopt in verband met huiduitslag.

Centraal zenuwstelsel infecties (Pitisuttithum et al. 2005)

Uit een multinationale, multicenter open studie, die de toepassing van posaconazol als 'salvage' therapie (na falen op amfotericine B of fluconazol) onderzocht, werd een subanalyse van 53 patiënten met een schimmelinfectie in het centrale zenuwstelsel uitgevoerd.

#### Studiepopulatie

De meest voorkomende onderliggende conditie was een HIV-infectie. De meest voorkomende schimmelinfectie was cryptokokken infectie, andere hadden onder andere aspergillose en coccidioidomycosis. Patiënten waren tussen 18-74 jaar.

#### Behandeling

In deze studie werden de patiënten behandeld met posaconazol 200 mg vier maal daags of tweemaal daags 400 mg. De duur van de therapie bij de cryptokokken meningitis was gemiddeld 81 dagen (range 4-195 dagen).

#### Werkzaamheid eindpunten

Het primaire werkzaamheid eindpunt was succesvolle behandeling (complete genezing of partiële genezing).

Resultaten van de studie bij centraal zenuwstelsel infecties (Pitisuttithum et al. 2005)

Van de 53 patiënten waren 39 patiënten evalueerbaar. De resultaten werden gesplitst voor cryptokokken meningitis en overige schimmelinfecties. In de groep met cryptokokken meningitis (29 patiënten) had 48% (14 patiënten) een succesvolle behandeling. In de groep overige infecties had 50% (5 patiënten) een succesvolle behandeling na falen op voorafgaande behandeling met amfotericine B of fluconazol.

Chronische granulomateuze ziekte (Segal et al. 2005)

Uit een voorlopige studie bij 8 patiënten met de erfelijke aandoening chronische granulomateuze ziekte, werd de toepassing van posaconazol als *salvage* therapie (na falen op voorafgaande behandeling met voriconazol, itraconazol of amfotericine B) onderzocht.

Studiepopulatie

Negen patiënten werden geïnccludeerd. Patiënten waren tussen 9-36 jaar.

Behandeling

In deze studie werden de patiënten behandeld met posaconazol tweemaal daags 400 mg. De duur van de therapie was 10 maanden (range 4-19 maanden).

Werkzaamheid eindpunten

Het primaire werkzaamheid eindpunt was succesvolle behandeling (complete genezing of partiële genezing).

Resultaten van de studie bij chronische granulomateuze infecties (Segal et al. 2005): van de 9 patiënten hadden 7 een succesvolle behandeling (complete respons) na falen op voorafgaande behandeling met voriconazol, itraconazol of amfotericine B.

Dit wordt ondersteund door de resultaten van empirisch onderzoek bij invasieve schimmelinfecties die niet gevoelig waren voor voriconazol (Dawood et al. 2006). Ook in een Nederlands centrum is ervaring opgedaan met posaconazol bij 3 patiënten met een invasieve schimmelinfectie met *Zygomycetes* of een *Aspergillus*soort die niet gevoelig was voor voriconazol (Verweij 2006).

#### Conclusie:

##### Behandeling van orofaryngeale candidiasis

Het vergelijk met itraconazol en voriconazol is indirect. Het vergelijk met itraconazol is op grond van een Cochrane vergelijkend onderzoek uit 2006, waarin 3 primaire publicaties op dit punt worden geanalyseerd.<sup>4</sup> Het vergelijk van fluconazol en itraconazol is indirect via clotrimazol. In dit vergelijk met clotrimazol, zijn fluconazol (2 RCT's; n=358; RR 1.47; 95% CI 1.16 tot 1.87) en itraconazol (1 RCT; n=123; RR 2.20; 95% CI 1.43 tot 3.39) beide effectiever bij de behandeling orofaryngeale candidiasis bij HIV/AIDS patiënten dan clotrimazol. Het absolute risico is niet gegeven op geaggregeerd dataniveau. Het relatieve risico op een schimmelinfectie is hoger voor voriconazol. Er is ook spreiding in resultaten. Op grond hiervan kan gesteld worden dat itraconazol niet beter is dan fluconazol.

In indirecte vergelijking met voriconazol is posaconazol even werkzaam bij de behandeling van orofaryngeale candidiasis (Ally et al, 2001).<sup>5</sup> Dit blijkt uit beider vergelijking met fluconazol. Voriconazol is even werkzaam (non-inferieur) als fluconazol wat betreft het bewerkstelligen van een succesvolle klinische uitkomst aan het einde van een 2-6 weken durende behandeling bij HIV/AIDS patiënten met orofaryngeale candidiasis (88,4% vs. 93,8% voor fluconazol).

**Tabel 5: Klinische succespercentages bij orofaryngeale candidiasis**

Eindpunt	posaconazol vs fluconazol*	voriconazol vs fluconazol**
Klinisch succespercentage op het einde van de behandeling	91,7% vs 92,5%	88,4% vs 93,8%

\* Vasquez et al 2006

\*\* Ally et al 2001

Uit de primaire studie van Vasquez et al., 2006, waarin posaconazol en fluconazol worden vergeleken en de indirecte vergelijkingen ervan met gepubliceerde resultaten over itraconazol en voriconazol kan worden geconcludeerd dat posaconazol is even werkzaam is als fluconazol, itraconazol en voriconazol bij de behandeling van orofaryngeale candidiasis bij HIV/AIDS-patiënten.

#### Profylaxe van invasieve schimmelinfecties

Posaconazol is werkzaam gebleken als profylaxe van invasieve schimmelinfecties. Ten opzichte van standaardbehandeling met fluconazol treden bij posaconazol significant minder invasieve schimmelinfecties op en is de schimmelinfectiegerelateerde mortaliteit significant lager. Bij patiënten met acute myeloïde leukemie of myelodysplastische syndromen werd met gebruik van posaconazol bovendien een verbetering van de globale overleving vastgesteld. Posaconazol biedt bescherming tegen zowel *Candida* als *Aspergillus* en andere zeldzamere schimmels. Fluconazol is alleen geschikt voor profylaxe van *Candida*. Posaconazol is niet vergeleken met voriconazol, maar op grond van werkingspectra kan een vergelijkbare effectiviteit worden aangenomen.

#### Behandeling van invasieve schimmelinfecties

Op basis van incidentele behandelingen lijkt posaconazol werkzaam bij patiënten met zeldzame schimmelinfecties en bij invasieve schimmelinfecties bij chronische granubmateuze ziekte en centraal zenuwstelsel infecties. Daar uit de EPAR van voriconazol blijkt dat het ook werkzaam is bij zeldzame schimmelinfecties kan worden geconcludeerd dat posaconazol en voriconazol hierbij een overeenkomstig toepassingsgebied hebben. Een uitzondering hierop vormt zygomycose, waarbij posaconazol, in tegenstelling tot voriconazol, werkzaam is.<sup>19</sup>

#### **4.b. Bijwerkingen**

Het bijwerkingenprofiel van posaconazol is gebaseerd op 2.400 patiënten die doses posaconazol hebben gekregen. Hiervan kregen 172 patiënten een behandeling met posaconazol gedurende meer dan 6 maanden en 58 patiënten gedurende meer dan 12 maanden.

De meest frequent gerapporteerde bijwerkingen van posaconazol gemeld bij de gehele populatie van gezonde vrijwilligers en patiënten waren misselijkheid (6 %) en hoofdpijn (6 %).

De aan de behandeling met posaconazol gerelateerde ernstige bijwerkingen gerapporteerd bij 428 patiënten met invasieve schimmelinfecties waren gewijzigde concentratie van andere geneesmiddelen, verhoogde leverenzymen, misselijkheid, huiduitslag en braken (1 % elk).

De aan de profylaxe gerelateerde ernstige bijwerkingen gemeld bij 605 patiënten waren bilirubinemie, verhoogde leverenzymen, hepatocellulaire schade, misselijkheid en braken (1% elk).

Tijdens de klinische ontwikkeling werd er één geval van *torsade de pointes* gerapporteerd bij een patiënt die posaconazol nam. Het betrof echter een ernstig zieke patiënt met multipele andere, mogelijk medebepalende risicofactoren, zoals een voorgeschiedenis van palpitations, recente cardiotoxische chemotherapie, hypokaliëmie en hypomagnesiëmie. Bovendien werden er zeldzame gevallen van hemolytisch-uremisch syndroom en trombotische trombocytopenische purpura gemeld, voornamelijk bij patiënten die gelijktijdig behandeld werden met ciclosporine of tacrolimus ter controle van afstotingsverschijnselen bij transplantatie of graft-versus-host ziekte. Hemolytisch-uremisch syndroom en trombotische trombocytopenische purpura zijn eveneens bekende bijwerking van ciclosporine en tacrolimus.

Andere bijwerkingen die vaak (>1/100, <1/10) gerapporteerd werden bij de patiëntenpopulatie waren neutropenie, verstoring van elektrolytenbalans, anorexie, duizeligheid, paresthesie, slaperigheid, hoofdpijn, braken, buikpijn, diarree, dyspepsie, flatulentie, droge mond, verhoogde waarden bij leverfunctietesten, huiduitslag, asthenie, vermoeidheid en koorts.

#### Discussie:

Directe vergelijking tussen posaconazol en fluconazol

In de stamceltransplantatie en myeloïde leukemie of myelodysplastische syndromen studies (Ullmann et al and Cornely et al) is posaconazol met fluconazol vergeleken bij profylaxe van invasieve schimmelinfecties. In beide studies was het percentage aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen vergelijkbaar. Het percentage patiënten waarbij leverfunctiestoornissen werden gerapporteerd was gelijk voor posaconazol en fluconazol.

Uit directe vergelijking tussen posaconazol en fluconazol in de myeloïde leukemie of myelodysplastische syndromen studie blijkt dat er geen verschil is in het voorkomen van totale ernstige bijwerkingen (52% posaconazol versus 60% fluconazol). Aan studiemedicatie gerelateerde ernstige bijwerkingen kwam bij 2% voor bij fluconazol ten opzichte van 6% bij posaconazol (p=0.01). Dit is een statistisch significant verschil. Er werd echter geen verschil gevonden in het aantal bijwerkingen dat tot staken van de medicatie heeft geleid (8% voor zowel posaconazol als standaardtherapie).

In de stamceltransplantatie studie was er geen verschil tussen posaconazol en fluconazol in het aantal aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen, ernstige bijwerkingen of staken van de medicatie.

De directe vergelijking van posaconazol met fluconazol in de myeloïde leukemie of myelodysplastische syndromen studies (Cornely et al) bij profylaxe van invasieve schimmelinfecties gaf aan studiemedicatie gerelateerde ernstige bijwerkingen bij 2% van de patiënten bij fluconazol ten opzichte van 6% bij posaconazol ( $p=0.01$ ). De klinische betekenis van dit statistisch significant verschil is onduidelijk, omdat in de andere studies dit verschil niet wordt gevonden.

In de studie van Vasquez et al. (studie 331) is posaconazol met fluconazol vergeleken bij de behandeling van patiënten met orofaryngeale candidiasis. Zowel van de posaconazolgroep als van de fluconazolgroep staakte 4% van de patiënten de behandeling in verband met bijwerkingen. Vijf patiënten overleden tijdens de acute behandeling, tijdens de vervolgfase, 4 patiënten uit de posaconazolgroep en 1 patiënt uit de fluconazolgroep. Geen van deze sterfgevallen werd gerelateerd aan de behandeling. De incidentie van behandelinggerelateerde bijwerkingen was gelijk voor de posaconazol- en fluconazolgroep (25% vs. 24%); de meest voorkomende bijwerkingen waren gastro-intestinaal. Ernstige bijwerkingen werden gezien bij 10% van de patiënten en bij 13% van de fluconazolpatiënten. Ernstige bijwerkingen die het meest frequent optraden in de fluconazolgroep waren diarree, tuberculose, dehydratie, koorts, hoofdpijn, anemie, neutropenie en pancreatitis. Koorts, asthenie, buikpijn, respiratoire insufficiëntie en lymfadenopathie traden het meest frequent op in de posaconazolgroep. Geen enkele ernstige bijwerking in de posaconazolgroep werd geassocieerd met de behandeling. Er waren 5 bijwerkingen (waaronder diarree, dehydratie, gastro-enteritis en braken) die verondersteld werden gerelateerd te zijn aan de behandeling met fluconazol.

Indirecte vergelijking tussen posaconazol en fluconazol orale suspensie

In de SPC van fluconazol is te vinden dat de meest voorkomende bijwerkingen (vaak: >1%, <10%) zijn: hoofdpijn, huiduitslag en maagdarfstelselaandoeningen (misselijkheid, braken, buikpijn en diarree). Bij sommige patiënten, vooral die met een ernstige onderliggende ziekte als AIDS en kanker, zijn afwijkingen van de nierfunctie en de hematologische functie alsook hepatologische afwijkingen geconstateerd gedurende de behandeling met fluconazol. De klinische betekenis en de relatie tot de behandeling is echter onzeker.

Indirecte vergelijking tussen posaconazol en itraconazol

In de SPC van itraconazol is te vinden dat de meest voorkomende bijwerkingen (vaak: >1%, <10%) zijn: huid- en onderhuidaandoeningen en *rash*. Sommige patiënten melden dyspepsie en flatulentie. Bij sommige patiënten zijn afwijkende leverfuncties gemeld.

Indirecte vergelijking tussen posaconazol en voriconazol orale suspensie

In de SPC van voriconazol is te vinden dat de meest voorkomende bijwerkingen (zeer vaak: >10%) zijn: visuele stoornissen, koorts, hoofdpijn, huiduitslag, perifeer oedeem, maagdarmaandoeningen (misselijkheid, braken, buikpijn en diarree), perifeer oedeem, huiduitslag en visuele stoornissen. Bij gebruik van voriconazol komen vaak leverfunctiestoornissen voor.

In een direct vergelijkende studie tussen voriconazol en fluconazol bij HIV/AIDS patiënten met oesofageale en orofaryngeale candidiasis, werd getoond dat het percentage aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen hoger was bij voriconazol dan bij fluconazol. Opvallend was het verschil in percentage visuele stoornissen tussen voriconazol (18%) en fluconazol (5%). De P-waarde is niet gegeven. Deze visuele stoornissen zijn meestal mild en verdwijnen binnen zestig minuten.

#### Conclusie:

De meest voorkomende bijwerkingen van posaconazol zijn gastro-intestinale bijwerkingen en hoofdpijn. Daarnaast zijn bij gebruik van posaconazol stijging van leverenzymen, braken en huidreacties gerapporteerd.

Op basis van directe en indirecte vergelijkingen is bijwerkingenprofiel van posaconazol over het algemeen vergelijkbaar met het bijwerkingenprofiel van fluconazol, itraconazol en voriconazol.

#### 4.c. Ervaring

Er zijn 2.400 patiënten met posaconazol behandeld in klinische studies. In oktober 2006 was posaconazol op de markt in een tiental landen in Europa en in Australië. De postmarketing ervaring met posaconazol is toen geschat op 19.600 patiënt behandeldagen, overeenkomend met 54 patiënt behandeljaren.

De ervaring met fluconazol en voriconazol is ruim, respectievelijk voldoende.

#### Conclusie:

Bij de behandeling van orofaryngeale candidiasis, bij profylaxe van invasieve schimmelinfecties en bij de behandeling van refractaire invasieve schimmelinfecties is de ervaring met posaconazol beperkt.

#### 4.d. Toepasbaarheid

Contra-indicaties

Gelijktijdige toediening van ergotaminealkaloïden; gelijktijdige toediening van de CYP3A4-substraten terfenadine, astemizol, cisapride, pimozide, halofantrine of kinidine aangezien verhoogde plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen kunnen leiden tot een verlenging van het QTc-interval en tot in zeldzame gevallen optreden van torsade de pointes; gelijktijdige toediening van de HMG-CoA reductase-inhibitoren simvastatine en atorvastatine is gecontraïndiceerd bij posaconazol.

De veiligheid en werkzaamheid bij pediatrische patiënten jonger dan 18 jaar werden niet onderzocht. Posaconazol wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten jonger dan 18 jaar. In de SPC van posaconazol wordt ervaring bij kinderen beschreven van 8-17 jaar oud. Hieruit blijkt dat de farmacokinetiek en de farmacodynamiek bij deze leeftijd gelijk is aan die van volwassenen. Op basis van beschikbare gegevens blijkt het veiligheidsprofiel gelijk te zijn aan dat van patiënten van 18 jaar of ouder.

Interacties

Posaconazol remt de activiteit van cytochroom P450 iso-enzym CYP3A4.

Zwangerschap/lactatie

Posaconazol mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap tenzij de voordelen voor de moeder duidelijk opwegen tegen het mogelijke risico voor de foetus. De borstvoeding dient te worden stopgezet bij het starten van de behandeling met posaconazol.

#### Conclusie:

De toepasbaarheid van posaconazol komt met betrekking tot het interactieprofiel grotendeels overeen met voriconazol.

Voriconazol remt de activiteit van cytochroom P450 iso-enzymen, namelijk van CYP2C19, CYP2C9 en CYP3A4. Fluconazol, itraconazol en posaconazol remmen voornamelijk de CYP3A4-inhibitor en minder sterk CYP2C19, CYP2C9. Itraconazol remt dit CYP3A4 complex sterker dan fluconazol en posaconazol, welke laatste twee middelen daarom minder interacties zullen hebben.

#### 4.e. Gebruiksgemak

Posaconazol suspensie wordt éénmaal daags ingenomen. Er is geen intraveneuze formulering wat een beperking kan zijn bij zeer ernstig zieke patiënten.

### 5. Overige overwegingen

#### 5.a. Kosten

De kosten van posaconazol worden berekend voor orofaryngeale candidiasis.

**Tabel 6: Apotheekinkooprijks ex. btw**

Geneesmiddel	Prijs	DDD	Dosering bij candidiasis	Kosten per 13 dagen
posaconazol	€ 16,25	800 mg	100 mg	€ 243,75
voriconazol	€ 76,20	400 mg	400 mg	€ 1066,00

De DDD voor posaconazol is gebaseerd op het doseringsadvies bij het toepassingsgebied invasieve schimmelinfecties. Deze dosering ligt buiten de bandbreedte van het behandelingsadvies voor orofaryngeale candidiasis. Bij de behandeling van orofaryngeale candidiasis is het

doseringsvoorschrift 100 mg posaconazol per dag in een kuur van dertien dagen, waarbij op dag 1 het doseringsadvies 200 mg is. Dit advies is de basis voor de kostenberekening in Tabel 7.

## 6. Door de fabrikant aangegeven waarde van posaconazol

### 6.a. Claim van de fabrikant

#### Behandeling van orofaryngeale candidiasis

Bij behandeling van orofaryngeale candidiasis heeft posaconazol vergelijkbare therapeutische waarde als fluconazol en voriconazol.

Posaconazol heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van fluconazol bij profylaxe van invasieve schimmelinfecties.

Posaconazol heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van andere azolen bij zeldzame invasieve schimmelinfecties waarvoor geen andere geneesmiddelen beschikbaar zijn of waarbij andere azolen gefaald hebben.

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

#### Behandeling van orofaryngeale candidiasis

Geconcludeerd wordt dat posaconazol even werkzaam is als fluconazol, itraconazol en voriconazol bij de behandeling van orofaryngeale candidiasis bij HIV/Aidspatiënten. De claim van de fabrikant dat bij behandeling van orofaryngeale candidiasis posaconazol vergelijkbare therapeutische waarde heeft als fluconazol en voriconazol is correct, maar wordt aangevuld met vergelijkbare therapeutische waarde met itraconazol.

#### Profylaxe van invasieve schimmelinfecties

De claim van de fabrikant is correct dat posaconazol een therapeutische meerwaarde ten opzichte van fluconazol heeft bij profylaxe van invasieve schimmelinfecties. Posaconazol biedt bescherming tegen zowel Candida als Aspergillus en andere zeldzamere schimmels. Fluconazol is alleen geschikt voor profylaxe van Candida.

#### Behandeling van invasieve schimmelinfecties

Op basis van incidentele behandelingen lijkt posaconazol gelijkwaardig werkzaam aan voriconazol bij patiënten met zeldzame schimmelinfecties. Een uitzondering hierop vormt zygomycose, waarbij posaconazol, in tegenstelling tot voriconazol, werkzaam is. Posaconazol lijkt bovendien werkzaam bij invasieve schimmelinfecties bij chronische granulomateuze ziekte en centraal zenuwstelsel infecties.

## 7. CFH-advies

Bij candidiasis heeft posaconazol geen voordelen boven fluconazol. Fluconazol heeft de voorkeur op basis van ervaring en prijs. De toepassing van posaconazol dient te worden beperkt tot stammen die vermindert gevoelig zijn voor fluconazol, bij de behandeling hiervan heeft voriconazol de voorkeur op basis van ervaring.

Aspergilloseprofylaxe is controversieel (risico op ontstaan van verminderd gevoelige stammen). In plaats van profylaxe kan ook pre-emptieve therapie worden toegepast. Indien wordt gekozen voor profylaxe tegen Aspergillus, is posaconazol het enige bewezen effectieve middel.

Bij de behandeling van aspergillose en zeldzaam voorkomende schimmelinfecties zoals met *Scedosporium* en *Fusarium*-species komt posaconazol in aanmerking als behandeling met amfotericine B, itraconazol en fluconazol heeft gefaald. De effectiviteit van posaconazol is hierbij vergelijkbaar met die van voriconazol. Voriconazol heeft de voorkeur op basis van ervaring. Een uitzondering hierop vormt zygomycose, waarbij posaconazol, in tegenstelling tot voriconazol, werkzaam is.

*Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 21 mei 2007.*

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

## 8. Literatuur

---

- <sup>1</sup> De Pauw BE et al. Prophylaxis and Aspergilloses. Has the principle been proven? *NEJM* 2006;356:409-411.
- <sup>2</sup> Vasquez JA et al. A multicenter randomized Trial Evaluating Posaconazole versus Fluconazole for the treatment of oropharyngeal Candidiasis in subjects with HIV/AIDS. *CID* 2006;42:1179-86.
- <sup>3</sup> Skiest DJ et al. Posaconazole for the treatment of azole-refractory oropharyngeal and esophageal candidiasis in subjects with HIV infection. *CID* 2006;44:607-14.
- <sup>4</sup> Pienaar ED, Young T, Holmes H. Interventions for the prevention and management of oropharyngeal candidiasis associated with HIV infection in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD003940.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list\\_uids=16856025&query\\_hl=4&itool=pubmed\\_docsum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=16856025&query_hl=4&itool=pubmed_docsum)
- <sup>5</sup> Ally R et al. A randomized, double-blind, double-dummy, multicenter trial of voriconazole and fluconazole in the treatment of esophageal candidiasis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis*. 2001 Nov 1;33(9):1447-54.
- <sup>6</sup> Ullmann AJ et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med*. 2007 Jan 25;356(4):335-47. Ullmann AJ et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of posaconazole in patients with persistent febrile neutropenia or refractory invasive fungal infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006 Feb; 50(2):658-66.
- <sup>7</sup> Cornely OA et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med*. 2007 Jan 25;356(4):348-59.
- <sup>8</sup> Walsh TJ et al. Treatment of invasive aspergillosis with posaconazole in patients who are refractory to or intolerant of conventional therapy: an externally controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2007 Jan 1;44(1):2-12.
- <sup>9</sup> Raad II et al. Posaconazole as salvage treatment for invasive fusariosis in patients with underlying hematologic malignancy and other conditions. *Clin Infect Dis*. 2006 May 15; 42(10):1398-403.  
Raad II et al. Safety of long-term oral posaconazole use in the treatment of refractory invasive fungal infections. *Clin Infect Dis*. 2006 Jun 15; 42(12):1726-34.
- <sup>10</sup> Negroni R et al. Posaconazole treatment of refractory eumycetoma and chromoblastomycosis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2005 Nov-Dec;47(6):339-46.
- <sup>11</sup> Anstead GM et al. Coccidioidomycosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2006 Sep;20(3):621-43.
- <sup>12</sup> Greenberg RN et al. Posaconazole as salvage therapy for zygomycosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006 Jan; 50(1):126-33.
- <sup>13</sup> Chayakulkeeree M et al Zygomycosis: the re-emerging fungal infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2006 Apr; 25(4):215-29.
- <sup>14</sup> Pitisuttithum P et al. Activity of posaconazole in the treatment of central nervous system fungal infections. *J Antimicrob Chemother*. 2005 Oct; 56(4):745-55.
- <sup>15</sup> Segal BH et al Posaconazole as salvage therapy in patients with chronic granulomatous disease and invasive filamentous fungal infection. *Clin Infect Dis*. 2005 Jun 1; 40(11):1684-8.
- <sup>16</sup> Dawood L et al. Geneesmiddelenprofiel posaconazol (Noxafil) *Pharmaceutisch Weekblad*, 18 augustus 2006; nr 33: 1026-28.
- <sup>17</sup> Verweij P. Posaconazol heeft breedste spectrum. *Pharmaceutisch weekblad*, 18 augustus 2006; nr 33:1029.
- <sup>18</sup> Klotz SA. Oropharyngeal Candidiasis : a new treatment option. *CID* 2006;42:1187-8.
- <sup>19</sup> Bouza E et al. Mucormycosis: an emerging disease? *Clinical Microbiology and Infection*, CMI 2006; 12 (suppl 7): 7-23.