

Farmacotherapeutisch rapport voriconazol (Vfend®) voor de primaire behandeling van bewezen of waarschijnlijke invasieve aspergillose.

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel voriconazol (Vfend®). Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met amfotericine B. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

Voor de primaire behandeling van waarschijnlijke of bewezen invasieve aspergillose is voriconazol werkzaam en effectiever dan amfotericine B in verschillende formuleringen. Het onderscheid tussen vermoedelijke en waarschijnlijke invasieve aspergillose is in de praktijk niet goed te maken. Op basis van de studieresultaten bij bewezen of waarschijnlijke aspergillose bestaat ook voor patiënten waarbij een sterk vermoeden voor een invasieve aspergillose bestaat een voorkeur voor voriconazol. Voriconazol heeft een betere veiligheid dan conventioneel amfotericine B, amfotericine B lipidencomplex en amfotericine B als colloïdale dispersie. De veiligheid is op basis van een indirecte vergelijking vergelijkbaar met die van liposomaal amfotericine B in lage doseringen. Door de beschikbaarheid van orale toedieningsvormen heeft voriconazol een groter gebruiksgemak dan amfotericine B. Gezien de indicatie is bij gebruik van voriconazol in combinatie met andere geneesmiddelen een groot aantal interacties te verwachten. Dit zal de toepasbaarheid van voriconazol beperken.

Eindconclusie therapeutische waarde

Bij de primaire behandeling van patiënten waarbij sprake is van een sterk vermoeden van invasieve aspergillose heeft voriconazol een therapeutische meerwaarde boven amfotericine B.

2. Inleiding

Geneesmiddel	Voriconazol (Vfend®),
Samenstelling	Poeder voor suspensie voor oraal gebruik 40 mg/ml, filmomhulde tablet 50 en 200 mg en poeder voor infusievloeistof 200 mg.
Geregistreerde indicaties	Behandeling van invasieve aspergillose. Behandeling van candidemie bij niet-neutropenische patiënten. Behandeling van fluconazol-resistente ernstige invasieve <i>Candida</i> -infecties (waaronder ook <i>C. krusei</i>). Behandeling van ernstige schimmelinfecties veroorzaakt door <i>Scedosporium</i> spp. en <i>Fusarium</i> spp. Voriconazol dient in eerste instantie te worden toegediend aan patiënten met progressieve, mogelijk levensbedreigende infecties.
Dosering	<u>Oplaadschema:</u> Intraveneus: 6 mg/kg om de 12 uur. Orale suspensie: Patiënten => 40 kg: 400 mg om de 12 uur Patiënten < 40 kg: 200 mg om de 12 uur. <u>Onderhoudsdosis:</u> Intraveneus: tweemaal daags 4 mg/kg Orale suspensie: Patiënten => 40 kg: tweemaal daags 200 mg.

	Patiënten < 40 kg: tweemaal daags 100 mg.
Werkingsmechanisme	Voriconazol is een breed spectrum antimycoticum uit de groep van de triazolen. Het remt cytochroom P-450-afhankelijke 14- α -sterol demethylase. Deze remming verstoort de ergosterolsynthese in de celmembranen van de schimmels.
Bijzonderheden	In 2002 heeft de CFH voriconazol ook beoordeeld. Destijds is geconcludeerd dat voriconazol een therapeutische meerwaarde lijkt te hebben boven conventioneel amfotericine B. ²

Voor uitgebreide informatie over het geneesmiddel wordt verwezen naar de preparaattekst in het Farmacotherapeutisch Kompas.

3. Uitgangspunten beoordeling

3.a. Toepassingsgebied

Invasieve infecties met *Aspergillus* zijn levensbedreigende infecties die vooral voorkomen bij immuungecompromiteerde patiënten. Een hoog risico lopen vooral patiënten die een allogene beenmerg- of stamceltransplantatie hebben ondergaan, patiënten met chronische granulomateuze ziekte en patiënten met leukemie die hiervoor met myeloablatieve therapie worden behandeld. Een gemiddeld risico hebben patiënten die een lever-, long- en/of hart-, of autologe beenmergtransplantatie hebben ondergaan, patiënten met langdurig neutropenie en patiënten met aangeboren afwijkingen van het immuunsysteem.

Een laag risico lopen patiënten met AIDS, solide tumoren, auto-immuunziekten, brandwondpatiënten, diabetici, dialysepatiënten, neonaten, corticosteroïdgebruikers, patiënten die in het algemeen chirurgie ondergaan, patiënten die een niertransplantatie of autologe perifere-bloed-stamcel transplantatie hebben ondergaan en intraveneuze drugsgebruikers.⁸

Bij de diagnostiek van invasieve aspergillose wordt onderscheid gemaakt in bewezen, waarschijnlijke of mogelijke/vermoedelijke invasieve aspergillose. Van bewezen en waarschijnlijke aspergillose bestaan verschillende definities. Recent zijn door de EORTC gestandaardiseerde definities opgesteld voor onderzoeksdoeleinden, deze definities zijn niet bedoeld voor gebruik in de kliniek.

Volgens de EORTC-consensus criteria uit 2002⁹ is er sprake van bewezen invasieve aspergillose indien (samengevat):

1. er een voor *Aspergillus* positieve celkweek is verkregen uit een normaliter steriele, maar geïnfecteerde plaats in het lichaam zoals uit cerebrospinaal vloeistof of oogvocht.; of
2. histopathologisch een invasieve schimmelinfectie wordt vastgesteld in combinatie met een voor *Aspergillus* positieve celkweek van hetzelfde biopt.

Omdat patiënten vaak te ziek zijn of een te grote mate van cytopenie hebben om de meer ingrijpende diagnostische procedures te ondergaan, wordt de diagnose bewezen invasieve aspergillose soms pas laat gesteld wanneer de infectie zich in zo'n mate heeft verspreid dat behandeling waarschijnlijk niet langer succesvol zal zijn.

Om toch de diagnose invasieve aspergillose te kunnen stellen wordt gebruik gemaakt van een scala aan symptomen in combinatie met bepaalde radiologische en microbiologische tests die samen genomen tot de diagnose waarschijnlijke of mogelijke invasieve aspergillose kunnen leiden. Problematisch bij de indicatiestelling van invasieve aspergillose is dat het voorkomt bij patiënten die veelal al ernstig ziek zijn ten gevolge van een breed scala aan onderliggende aandoeningen. Voor neutropenische kankerpatiënten en patiënten die een hematopoëtische stamceltransplantatie hebben ondergaan, wordt door de EORTC een waarschijnlijke invasieve aspergillose gedefinieerd op basis van een combinatie van verschillende typen bepalingen. Hierbij wordt onderscheid gemaakt in:

1. gastheerfactoren zoals langdurige neutropenie, langdurig corticosteroïdgebruik en koorts die niet reageert op gebruik van antibiotica.

2. microbiologische criteria, zoals de resultaten van kweek of cytologie van bijvoorbeeld sputum, sinus-aspiraats of bronchoalveolaire lavagevloeistof of het aantonen van antigenen tegen *Aspergillus* in bronchoalveolaire lavagevloeistof, cerebrosпинаal vloeistof of tenminste twee bloedmonsters.
3. klinische verschijnselen. Hierbij wordt onderscheid gemaakt in "belangrijke" verschijnselen van karakteristieke afwijkingen op een CT-scan en de 'minder belangrijke' verschijnselen als symptomen van een lage luchtweginfectie, pleurawrijven of infiltraten zonder karakteristieke verschijnselen op een CT-scan.

Van een waarschijnlijke invasieve aspergillose is volgens deze criteria sprake in geval van tenminste één verschijnsel uit de gastheer- en microbiologische categorie met of een karakteristieke afwijking op een CT-scan of tenminste twee 'minder belangrijke' klinisch-radiologische criteria.

Naast de bewezen en waarschijnlijke invasieve aspergillose kan ook een mogelijke of vermoedelijke invasieve schimmelinfectie worden vastgesteld bij patiënten die risico lopen op het ontstaan van een infectie en bij wie wel verschijnselen aanwezig zijn maar die niet voldoen aan bovenstaande criteria. Deze stadiëringsmethodiek is met name ontwikkeld voor het uniformiseren van klinische studies. In de dagelijkse praktijk wordt het onderscheid tussen (sterk) vermoedelijke en waarschijnlijke invasieve aspergillose dan ook zelden gemaakt.

In de praktijk wordt in de verschillende ziekenhuizen op verschillende wijze met de diagnostiek en de behandeling van bewezen, waarschijnlijke en vermoedelijke invasieve aspergillose omgegaan, mede bepaald door de prevalerende patiëntenpopulatie. Naast de behandeling van mogelijke, waarschijnlijke of bewezen invasieve aspergillose wordt voor een aantal patiëntencategorieën in sommige ziekenhuizen ook antimycotische profylaxe toegepast. Het valt buiten het bestek van dit rapport om in te gaan op alle onderliggende ziekte-specifieke factoren, ontwikkelingen in de diagnostiek (galactomannan-bepaling), resistentieproblematiek en de verschillende in de praktijk gehanteerde behandelcriteria. Deze diversiteit wordt waarschijnlijk ook veroorzaakt door het relatief kleine aantal patiënten met invasieve aspergillose. De Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid (SWAB) heeft een richtlijn in ontwikkeling.

In dit rapport wordt alleen ingegaan op de therapeutische waarde van voriconazol bij de primaire behandeling van waarschijnlijke of bewezen invasieve aspergillose. Dit rapport gaat expliciet niet over het mogelijke gebruik van voriconazol als profylacticum of pre-emptieve therapie^{5,6,12}, noch over het gebruik van voriconazol als secundaire therapie bij therapieresistente infecties.

Keuze vergelijkende behandeling

Voor de primaire behandeling van waarschijnlijke of bewezen invasieve aspergillose komt amfotericine B in aanmerking. Naast de conventionele vorm van amfotericine B (Fungizone®) zijn ook formuleringen van amfotericine in liposomen (Ambisome®), als lipidencomplex (Abelcet®) en als colloïdale dispersie (Amphocil®) geregistreerd. Amfotericine B wordt intraveneus toegediend. Voor de behandeling van invasieve aspergillose waarbij eerstelijnsbehandeling gefaald heeft zijn ook caspofungine en posaconazol beschikbaar.

Naast amfotericine B is er ook onderzoek gedaan naar de toepassing van itraconazol bij de behandeling van invasieve aspergillose. Itraconazol is niet geregistreerd voor de behandeling van primaire invasieve aspergillose. Wel is het middel geregistreerd voor de toepassing bij *aspergillus* infecties die niet reageren op behandeling met amfotericine⁷. Er zijn geen prospectieve, gerandomiseerde of anderszins vergelijkende onderzoeken beschikbaar waarin de toepassing van itraconazol als primaire behandeling bij invasieve aspergillose is onderzocht. De studies die met itraconazol zijn uitgevoerd bij de behandeling van invasieve aspergillose zijn retrospectief, kleinschalig, open opgezet of hebben betrekking op de analyse van gegevens uit 'compassionate-use'-programma's¹³⁻¹⁷. Daarnaast waren vaak patiënten geïncludeerd bij wie voorgaande therapie had gefaald. Uit de studies blijkt dat itraconazol wel werkzaam is als primaire behandeling van invasieve aspergillose, waarbij responspercentages met name afhankelijk zijn van de lokalisatie van de infectie en co-morbiditeit van de patiënt. Door het ontbreken van gerandomiseerde prospectief vergelijkende onderzoeken met itraconazol kan dit middel niet als standaardtherapie voor de primaire behandeling van waarschijnlijke of bewezen invasieve aspergillose worden beschouwd. Voor lichte vormen van aspergillose kan itraconazol wel een alternatief vormen⁴.

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 23 november 2007. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: invasive aspergillosis, amphotericin, voriconazole, itraconazole. Deze search leverde geen aanvullende relevante literatuur op die niet al in het dossier was opgenomen.

4. Therapeutische waarde

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

4.a. Werkzaamheid en effectiviteit

De werkzaamheid van een behandeling van invasieve aspergillosis wordt veelal uitgedrukt in de mate van respons op de behandeling. Hierbij worden in de verschillende studies in meer of mindere mate afwijkende definities gehanteerd. Hierbij is met name het onderscheid tussen het al dan niet includeren van de ziekte toestand "stabiele ziekte" in de totale respons van belang. Waar stabiele ziekte normaliter wordt gedefinieerd als het falen van de behandeling is bij ernstig neutropene patiënten een stabilisering van de ziekte als succes te definiëren.¹⁰ De effectiviteit van de behandeling van waarschijnlijke of bewezen invasieve aspergillose wordt bepaald door de mortaliteit ten gevolge van de infectie.

Amfotericine B

Er zijn diverse studies uitgevoerd met amfotericine B bij de behandeling van invasieve aspergillose. Voor 2000 gold conventioneel amfotericine B als standaardbehandeling van waarschijnlijke of bewezen invasieve aspergillose. Aangezien de toepassing van conventioneel amfotericine B beperkt wordt door het optreden van nefrotoxiciteit zijn verschillende formuleringen van amfotericine B ontwikkeld die langdurigere behandeling en hogere doseringen toestaan. Deze formuleringen van amfotericine B zijn onderzocht in verschillende gerandomiseerde, direct vergelijkende studies. Van amfotericine B lipidencomplex zijn alleen onderzoeken met historische controles, of niet vergelijkende, retrospectieve studies beschikbaar.

Bowden et al¹⁸ onderzochten de werkzaamheid, effectiviteit en veiligheid van amfotericine B als colloïdale dispersie in vergelijking met die van conventioneel amfotericine B bij 174 patiënten met nieuw gediagnosticeerde bewezen of waarschijnlijke invasieve aspergillose. Het betrof een gerandomiseerde, dubbelblinde studie. De dosis van conventioneel amfotericine B bedroeg tussen de 1,0 en 1,5 mg/kg/dag, die van amfotericine B als colloïdale dispersie tussen de 4,0 en 6,0 mg/kg/dag. Van de 174 geïnccludeerde patiënten werden er 71 patiënten uitgesloten van de analyse. De voornaamste reden was het niet behalen van het minimum aantal van zeven doseringen gedurende de behandeling door overlijden of het optreden van complicaties. De mediane behandelduur bedroeg 13 dagen voor de met amfotericine B in colloïdale dispersie behandelde patiënten en 14,5 dag voor de met conventioneel amfotericine B behandelde patiënten. De responspercentages en mortaliteitsgegevens staan weergegeven in tabel 1.

Ellis et al¹⁹ onderzochten in een gerandomiseerde EORTC-studie de werkzaamheid en effectiviteit van twee doseringen (1,0 mg/kg/dag vs. 4,0 mg/kg/dag) liposomaal amfotericine B bij 120 patiënten met waarschijnlijke of bewezen invasieve aspergillose. Van de 120 gerandomiseerde patiënten werden er 29 patiënten niet geïnccludeerd in de analyse vanwege afwijkingen van het protocol. (16 patiënten in de 1,0 mg/kg/dag groep en 13 in de 4,0 mg/kg/dag groep). De werkzaamheid werd gemeten aan de hand van de klinische respons en de radiologische respons. Er is geen gecombineerd eindpunt gedefinieerd, hetgeen de vergelijking met de resultaten van andere studies bemoeilijkt. De gemiddelde behandelduur bedroeg 18 dagen voor de laaggedoseerde, en 19 dagen voor de hooggedoseerde groep.

Cornely et al.²⁰ onderzochten de werkzaamheid, effectiviteit en veiligheid van twee doseringen liposomaal amfotericine B in een gerandomiseerde, dubbelblinde studie bij 195 patiënten met een, na randomisatie bevestigde, bewezen of waarschijnlijke invasieve aspergillose volgens de EORTC-criteria. De primaire uitkomstparameter was positieve respons, een combinatie van complete en partiële respons. Stabiele ziekte werd gedefinieerd als falen van de therapie. De gemiddelde

behandelduur bedroeg 14 dagen in de hooggedoseerde groep en 15 dagen in de standaard gedoseerde groep.

Leenders et al²⁸ onderzochten in een prospectief gerandomiseerd onderzoek de werkzaamheid, effectiviteit en veiligheid van liposomaal amfotericine B en conventioneel amfotericine B bij de behandeling van bewezen en vermoede invasieve schimmelinfecties. In deze studie waren 106 patiënten geïncludeerd, waarvan 55 patiënten met vermoedelijke pulmonale aspergillose. De studie werd uitgevoerd tussen 1992 en 1996, in deze studie zijn dan ook niet de EORTC-criteria voor waarschijnlijke of bewezen invasieve aspergillose gehanteerd. De gemiddelde behandelduur bedroeg voor de gehele met conventioneel amfotericine behandelde populatie 13 dagen en in de groep die werd behandeld met liposomaal amfotericine B 14 dagen. Na twee weken behandelen werd de aanvangsdosis gereduceerd van 1,0 mg/kg/dag naar 0,7 mg/kg/dag voor conventioneel amfotericine B en van 5 naar 3 mg/kg/dag voor liposomaal amfotericine B. In onderstaande tabel staan de verschillende responspercentages weergegeven die aan het eind van de behandeling gemeten zijn.

De gegevens met betrekking tot de mortaliteit kunnen niet worden geanalyseerd aangezien hier de onderliggende aandoening een belangrijke rol speelt en de mortaliteitsgegevens van de patiënten met invasieve aspergillose hier niet voor gecorrigeerd zijn.

Tabel 1. Overzicht van de uitkomsten van de direct vergelijkende studies met amfotericine B in verschillende formuleringen als primaire behandeling van bewezen of waarschijnlijke invasieve aspergillose.

Studie	Geneesmiddel	N	<Uitkomst>*	<p-waarde>
Bowden (2002)	Amfotericine B (conventioneel) (1,0 – 1,5 mg/kg/dag)	86	Respons ITT / mITT (%) OR: 34,9 / 50,9 CR: 3,5 / 5,7 PR: 11,6 / 17,0 SD: 19,8 / 28,3 Mortaliteit na 84 dagen: 55% / 45%	P=0.5 (mITT)
	Amfotericine B als colloïdale dispersie (4,0 – 6,0 mg/kg/dag)	88	OR: 35,2 / 52,0 CR: 5,7 / 10,0 PR: 6,8 / 8,0 SD: 22,7 / 34,0 Mortaliteit na 84 dagen: 50% / 36%	
Ellis (1998)	Liposomaal amfotericine B (1,0 mg/kg/dag)	41	Respons o.b.v. mITT-analyse (%) Klinisch / radiologisch OR: 64 / 58 CR: 49 / 17 PR: 15 / 41 GR: 29 / 34 Mortaliteit na 6 mnd: 59%	
	Liposomaal amfotericine B (4,0 mg/kg/dag)	46	OR: 48 / 54 CR: 46 / 2 PR: 2 / 52 GR: 48 / 39 Mortaliteit na 6 mnd: 67%	
Cornely (2007)	Liposomaal amfotericine B (3,0 mg/kg/dag)	103	Respons van patiënten met I.A. Positieve respons: 50% Mortaliteit na 12 weken: 29% Positieve respons: 46% Mortaliteit na 12 weken: 42%	P=0.65
	Liposomaal amfotericine B (10,0 mg/kg/dag)	92	Verschil in mortaliteit: 13%	
Leenders (1998)	Amfotericine B (conventioneel) (1,0 mg/kg/dag)	29	OR: 59% CR: 21% PR: 38% GR: 41%	P = 0,14
	Liposomaal amfotericine B (5,0 mg/kg/dag)	26	OR: 69% CR: 42% PR: 27% GR: 31%	

*OR: Overall response; CR: Complete respons; PR: Partiële respons; SD: stabiele ziekte; GR: Geen respons/falen. ITT = Intention-To-Treat; mITT = modified Intention-To-Treat; IA = invasieve aspergillose.

Van amfotericine B zijn verschillende formuleringen onderzocht op werkzaamheid en effectiviteit als primaire behandeling van bewezen of waarschijnlijke invasieve aspergillose. Vanwege de grote diversiteit in onder meer onderliggende aandoeningen, wijze van diagnosticeren, comedatie, en responsdefinitie zijn vergelijkingen tussen verschillende studies moeilijk te maken. Ondanks deze verschillen wordt in alle vergelijkende studies met amfotericine B bij bewezen of waarschijnlijke invasieve aspergillose bij circa 50% van de patiënten een complete of partiële respons waargenomen. Hierbij zijn qua werkzaamheid en effectiviteit geen significante verschillen gevonden tussen de verschillende formuleringen van amfotericine B. Uit de studies van Cornely en Ellis waarin verschillende doseringen liposomaal amfotericine B werden vergeleken bleken de hogere doseringen liposomaal amfotericine B niet tot significant hogere responspercentages of verlengde overleving te leiden.

Voriconazol

Voriconazol is door Herbrecht et al²¹ onderzocht in een gerandomiseerde, niet-geblindeerde, equivalentiestudie van voriconazol versus amfotericine B als primaire behandeling van waarschijnlijke of bewezen invasieve aspergillose bij immuungecompromitteerde patiënten. De studie werd uitgevoerd in 19 landen. 391 patiënten werden gerandomiseerd, 102 van hen (50 in de voriconazolgroep en 52 in de amfotericine B-groep) werden van de intention-to-treat populatie uitgesloten omdat de diagnose invasieve aspergillose niet werd bevestigd. Nog eens 12 patiënten werden van de analyse uitgesloten omdat deze geen behandeling hadden ontvangen. De aangepaste intention-to-treat analyse (mITT) bestond daardoor uit 277 patiënten. De twee groepen waren grotendeels vergelijkbaar voor wat betreft patiëntkenmerken, in de voriconazolgroep had echter 47% een bewezen invasieve aspergillose tegenover slechts 31% in de amfotericine B-groep. Bij nadere analyse van de studieresultaten, gestratificeerd naar waarschijnlijkheid van de diagnose, lokalisatie van de infectie en granulocytopenische status van de patiënt bleek dat binnen deze groepen overeenkomstige responspercentages werden behaald. De diagnose en respons werden geëvalueerd door een data review commissie die geblindeerd waren voor de studiemedicatie. Bij intolerantie voor de studiemedicatie of bij falen van de behandeling kon de behandeling met de studiemedicatie gestaakt worden en kon de patiënt worden doorbehandeld met andere antimycotica. Deze patiënten werden niet uitgesloten van de analyse. In de voriconazolgroep bedroeg de gemiddelde behandelduur 77 dagen waarvan 10 dagen intraveneus. In totaal werden 52 (36%) patiënten uit de voriconazolgroep overgezet op een behandeling met conventioneel amfotericine B (39%), amfotericine B in een lipidencomplex (27%), itraconazol (33%) of een combinatie (2%). In de amfotericine B-groep bedroeg de gemiddelde behandelduur 10 dagen. 107 patiënten (80%) werden overgezet op andere antimycotica, voornamelijk amfotericine B in lipidencomplex en itraconazol. Ondanks dat de studie was opgezet als equivalentiestudie werd superioriteit ten opzichte van conventioneel amfotericine B aangetoond aangezien de ondergrens van het 95%-betrouwbaarheidsinterval van het verschil in totale respons tenminste 10,4% bedroeg.

Denning et al²² voerden een open, niet-vergelijkende studie uit naar de werkzaamheid, effectiviteit en veiligheid van voriconazol bij waarschijnlijke of bewezen invasieve aspergillose. In totaal werden 141 patiënten in de studie geïnccludeerd. Hiervan bleken 24 patiënten uiteindelijk geen invasieve aspergillose te hebben en vier ontvingen in het geheel geen medicatie zodat er in totaal 113 patiënten overbleven voor de werkzaamheidsanalyse en 137 voor de veiligheidsanalyse. 52 van deze patiënten ontvingen voriconazol als primaire therapie. Aangezien het een niet-vergelijkende studie betreft werden de resultaten van behandeling geanalyseerd naar onderliggende patiënt- en ziektekenmerken. Hierbij werd echter geen onderscheid gemaakt in patiënten die voriconazol al dan niet als primaire behandeling ontvingen.

Van deze groep zijn alleen de gegevens op een geaggregeerd niveau gepresenteerd, deze zijn weergegeven in tabel 2.

Sambatakou et al²³ onderzochten in een open, niet-gecontroleerde studie de werkzaamheid en veiligheid van voriconazol bij 39 patiënten met waarschijnlijke of bewezen invasieve aspergillose. 21 patiënten ontvingen voriconazol als primaire behandeling. In tabel 2 staan de behandelresultaten weergegeven van de patiënten die voriconazol als primaire behandeling ontvingen.

Tabel 2. Overzicht van studies met voriconazol als primaire behandeling van invasieve aspergillose

Studie, duur	Geneesmiddel	N	<Uitkomst>
Herbrecht et al. (2002)	Voriconazol (12 mg/kg i.v..op dag 1, 4 mg/kg/dag voor tenminste zeven dagen gevolgd door 400 mg/dag oraal)	144	Respons mITT OR: 52,8% CR: 20,8% PR: 31,9% GR: 47,2% (incl SD) Mortaliteit na 12 wkn: 29,2%
	Amfotericine B (1 - 1,5 mg/kg/dag)	133	OR: 31,6% CR: 16,5% PR: 15,0% GR: 68,4% (incl SD) Mortaliteit na 12 wkn: 41,2% Verschil OR: 21,2% {95% BI: 10,4 - 32,9%}
Denning et al. (2002)	(12 mg/kg IV op dag 1, 6 mg/kg/dag voor tenminste zes dagen gevolgd door 400 mg/dag voriconazol oraal voor 4-24 weken)	52	OR: 59% CR: 17% PR: 42% SD: 18% GR: 23%
Sambatakou et al. (2006)	400 mg/dag, eventueel verhoogd tot 500 mg/dag gedurende 4- 24 weken.		OR:59,1% CR: 9,1% PR: 50,0% SD: 27,3% GR: 13,6%

Discussie:

De superioriteit van voriconazol ten opzichte van amfotericine B werd in de studie van Herbrecht et al. aangetoond. Zowel de werkzaamheid, uitgedrukt in het totale responspercentage, als de effectiviteit op basis van mortaliteit was significant beter voor de groep die initieel met voriconazol werd behandeld dan voor de groep met amfotericine B. Indirecte vergelijking tussen de niet-vergelijkende studies met voriconazol en de studies die zijn uitgevoerd met de verschillende vormen van amfotericine B wijst ook op hogere responspercentages met voriconazol dan met amfotericine B. Voriconazol lijkt op basis van indirecte vergelijking dan ook werkzamer dan amfotericine B in de verschillende formuleringen

Opvallend in de direct vergelijkende studie van Herbrecht et al is dat de responspercentages van amfotericine B een stuk lager (bijna 20%) liggen dan die in andere studies met amfotericine B. Ook het responspercentage van voriconazol was in deze studie lager (circa 10%) dan in de andere studies met voriconazol bij waarschijnlijke of bewezen invasieve aspergillose. De gemiddelde behandelduur van 10 dagen voor de initieel met amfotericine B behandelde groep was ook beduidend lager dan die in de andere studies met amfotericine B in verschillende formuleringen. Het is onduidelijk waar deze verschillen door werden veroorzaakt. Girmenia et al wijzen in dit verband op het ontbreken van een doseringsschema en stopcriteria van amfotericine B en het feit dat niet duidelijk was of patiënten wel voldoende gehydrateerd werden ter vermindering van de kans op nefrotoxiciteit²⁴.

Conclusie:

Op basis van de direct vergelijkende studie tussen voriconazol en amfotericine B is de superioriteit van voriconazol ten aanzien van zowel de werkzaamheid als effectiviteit aangetoond bij de primaire behandeling van patiënten met bewezen of waarschijnlijke invasieve aspergillose.

4.b. Bijwerkingen

In de meest recente EPAR uit januari 2007 zijn de veiligheidsgegevens van voriconazol gerapporteerd, gebaseerd op een database met veiligheidsgegevens van meer dan 2000 personen, waarvan 1655 waren geïncludeerd in therapeutische studies. 561 van deze patiënten ontvingen voriconazol langer dan 12 weken, 136 patiënten langer dan zes maanden.

De volgende bijwerkingen kwamen zeer vaak ($> 1/10$) voor: hoofdpijn, visusstoornissen, perifeer oedeem, buikpijn, misselijkheid, braken, diarree, huiduitslag en pyrexie.

De volgende bijwerkingen kwamen vaak ($> 1/100$) voor: griepachtige symptomen, gastro-enteritis, trombocytopenie, anemie, beenmergdepressie, leukopenie, pancytopenie, purpura, sinusitis, hypoglykemie, hypokaliëmie, angst, depressie, hallucinaties, duizeligheid, verwardheid, tremor, agitatie, paresthesie, hypotensie, (trombo)flebitis, geelzucht, cholestatische geelzucht, erytheem, cheilitis, aangezichtsoedeem, pruritus, maculopapulaire huiduitslag, maculaire huiduitslag, papulaire huiduitslag, lichtovergevoeligheidsreactie, alopecia, exfoliatieve dermatitis, rugpijn, acuut nierfalen, hematurie, rillingen, asthenie, en een reactie/ontsteking op de injectieplaats.

In onderzoeken met voriconazol kwamen verhoogde leverfunctiewaarden en een verhoogde bloedcreatininespiegel vaak voor. Uit de resultaten van een gepoolde analyse blijkt dat bij circa 13% van de patiënten die met voriconazol werden behandeld klinisch significante afwijkingen in transaminasespiegels ($> 3x$) werden waargenomen. Er zijn aanwijzingen voor een relatie tussen de plasmaconcentratie van voriconazol en het optreden van afwijkingen in de leverfunctiewaarden. De afwijkingen van de leverfunctiewaarden verbeterden over het algemeen, eventueel na dosisaanpassing of staken van de behandeling. In een enkel geval traden echter aan de behandeling gerelateerde (zeer) ernstige bijwerkingen op, zoals geelzucht, hepatitis en leverfalen. Hierbij dient wel te worden opgemerkt dat de meeste van deze patiënten ernstige onderliggende aandoeningen hadden. In een aantal gevallen zijn cardiovasculaire bijwerkingen waargenomen, zoals verlenging van het QT-interval, aritmie, atriumfibrilleren en ventriculaire tachycardie.

Minder dan 1% van de aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen was ernstig van aard. Van de bijwerkingen leidden leverfunctiestoornissen, huiduitslag en visuele stoornissen het vaakst tot staken van de behandeling.

De toediening van conventioneel amfotericine B gaat vaak gepaard met infusiegerelateerde bijwerkingen, zoals koortsreacties, misselijkheid en braken. Ook hypotensie, spierkramp, anorexie, artralgie en hoofdpijn zijn normale verschijnselen wanneer amfotericine B intraveneus wordt toegediend. De tolerantie kan eventueel worden verbeterd door gelijktijdige toediening van antipyretica, anti-emetica of antihistaminica of corticosteroiden.²⁵ Verder zijn bij het gebruik van conventioneel amfotericine B leverfunctietestveranderingen, geelzucht, acuut leverfalen, hemorragische gastro-enteritis en melaena gemeld. Anemie treedt frequent op.

Bij gebruik van conventioneel amfotericine B kan de nierfunctie verminderen en kunnen nierfunctieafwijkingen optreden. Deze verschijnselen verminderen gewoonlijk zodra de behandeling wordt onderbroken. Een blijvende verslechtering treedt echter vaak op, vooral bij patiënten die hoge cumulatieve hoeveelheden (meer dan 5 g) amfotericine B krijgen toegediend. Vanwege met name de renale toxiciteit van conventioneel amfotericine B zijn andere formuleringen ontwikkeld.

In de studie van Bowden et al waarin conventioneel amfotericine B werd vergeleken met amfotericine als colloïdale dispersie was het aantal patiënten dat de behandeling staakte vanwege aan de studiemedicatie toegeschreven bijwerkingen min of meer vergelijkbaar tussen beide amfotericine B formuleringen (18% en 24%). In de conventionele amfotericine B-groep staakten 16 van de 21 patiënten de behandeling vanwege renale toxiciteit versus 3 patiënten in de groep met de colloïdale dispersie. Gebruik van amfotericine B als colloïdale dispersie gaf echter vaker aanleiding tot het staken van de behandeling vanwege infusiereacties (16 vs 3 patiënten). Concluderend kan worden gesteld dat toepassing van amfotericine B als colloïdale dispersie min of meer tot vergelijkbare responspercentages en mortaliteitsgegevens leidt als toepassing van conventioneel amfotericine B, waarbij minder renale toxiciteit wordt gezien. Hiertegenover staat dat bij het gebruik van amfotericine B als colloïdale dispersie infusiegerelateerde reacties optraden die tot staken van de behandeling leidden. In de studie van Leenders et al waarin conventioneel amfotericine B werd vergeleken met liposomaal amfotericine B kwam nefrotoxiciteit, uitgedrukt in een stijging van het serumcreatinine van meer dan twee maal de uitgangswaarde, bij 11,5% van de

met liposomaal amfotericine B behandelde patiënten voor tegenover 40,7% in de met conventioneel amfotericine B behandelde groep. In de met conventioneel amfotericine B behandelde groep patiënten staakten zeven patiënten de behandeling vanwege bijwerkingen tegenover drie in de met liposomaal amfotericine B behandelde groep. Hierbij is echter geen onderscheid gemaakt naar type invasieve schimmelinfectie. In de laag gedoseerde liposomale amfotericine B groep kwam nefrotoxiciteit in de studie van Ellis et al. nog maar bij 2% van de patiënten voor tegenover 11% in de hoger gedoseerde groep. In de laag gedoseerde groepen kwamen bij circa 37% van de patiënten bijwerkingen voor, tegenover 54% in de hoger gedoseerde groep patiënten. In de studie van Cornely waarin verschillende doseringen liposomaal amfotericine B werden vergeleken bleken de hogere doseringen liposomaal amfotericine B (10 mg/kg/dag) gepaard te gaan met een toename van de toxiciteit. In de groep patiënten die werd behandeld met 3 mg/kg/dag kwam nefrotoxiciteit voor bij 14% van de patiënten, tegenover 28% bij de patiënten die werden behandeld met 10 mg/kg/dag.

In de direct vergelijkende studie van Herbrecht et al werden significant minder, aan de studiemedicatie toegeschreven, bijwerkingen waargenomen in de voriconazolgroep dan in de initieel met amfotericine B behandelde groep ($p = 0,02$) ondanks de veel langere mediane behandelduur. Visuele stoornissen kwamen in de voriconazolgroep veel vaker voor dan in de amfotericine B-groep (45% vs. 4%, $p < 0,001$). Ook kwamen in de voriconazolgroep wat meer hallucinaties of episoden van verwarring voor ($p = 0,09$) en ook huiduitslag kwam significant vaker in de voriconazolgroep voor (8% vs. 3% $p=0,05$). Aan de intraveneuze toediening gerelateerde bijwerkingen kwamen significant vaker voor in de amfotericine B-groep dan in de voriconazolgroep (25% vs 3% $p < 0,001$).

Ernstige, aan de studiemedicatie toe te schrijven bijwerkingen kwamen significant vaker in de met amfotericine B-groep voor dan in de voriconazolgroep (24% vs. 13% $p=0,008$). Binnen de amfotericinegroep kwam met name nierinsufficiëntie voor (19 van de 45 ernstige bijwerkingen), in de voriconazolgroep waren de meest voorkomende ernstige bijwerkingen de afwijkingen in de leverfunctietesten (7 van de 26).

Conclusie

Bij gebruik van voriconazol ondervindt circa 30% van de patiënten een veranderde of versterkte visuele perceptie, wazig zien, veranderingen in het zien van kleuren of fotofobie. Deze visusstoornissen zijn van voorbijgaande aard en volledig reversibel. De meest voorkomende ernstige bijwerkingen zijn afwijkingen in de leverfunctietesten. Amfotericine B is nefrotoxisch waardoor vaak nierinsufficiëntie optreedt. Bij de behandeling met amfotericine B als colloïdale dispersie treedt nierinsufficiëntie minder vaak op maar komen meer infusiegerelateerde bijwerkingen voor. Liposomaal amfotericine B wordt in vergelijking met conventioneel amfotericine B beter verdragen doordat minder nefrotoxiciteit optreedt. De meeste bijwerkingen van liposomaal amfotericine B zijn infusiegerelateerd. Voriconazol heeft een beter veiligheidsprofiel dan conventioneel amfotericine B en amfotericine B als colloïdale dispersie. Over de veiligheid van amfotericine B lipidencomplex bij de primaire behandeling van invasieve aspergillose zijn geen gegevens beschikbaar. Gebruik van liposomaal amfotericine B geeft minder nefrotoxiciteit dan conventioneel amfotericine B. Hierbij is een duidelijk verband met de hoogte van de dosering. In de laagst onderzochte dosering van 1 mg/kg/dag komt nefrotoxiciteit bij 2% van de patiënten. In een ander onderzoek trad bij een dosering van 10 mg/kg/dag bij 28% van de patiënten nefrotoxiciteit op. Liposomaal amfotericine B in lage doseringen heeft hierdoor een beter veiligheidsprofiel dan de andere formuleringen van amfotericine B. Voriconazol heeft op basis van indirecte vergelijking een vergelijkbare veiligheid als liposomaal amfotericine B. Weliswaar hebben beide middelen een ander bijwerkingenprofiel maar de kans op hepatotoxiciteit bij gebruik van voriconazol is op basis van indirecte vergelijking op tegen de nefrotoxiciteit van behandeling met (laag gedoseerd) liposomaal amfotericine

4.c. Kwaliteit van leven

Er zijn geen gegevens beschikbaar met betrekking tot het effect van voriconazol of amfotericine B op de kwaliteit van leven van patiënten met bewezen of waarschijnlijke invasieve aspergillose.

4.d. Ervaring

Voriconazol is sinds 2002 op de markt, sinds de introductie zijn er 262.643 patiënten dagen ervaring met voriconazol (Vfend). De ervaring is beperkt.

Conclusie:

De ervaring met voriconazol is beperkt.

4.e. Toepasbaarheid

Voriconazol is niet geregistreerd voor gebruik bij kinderen jonger dan twee jaar.

Voriconazol remt de activiteit van CYP450 iso-enzymen CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4. Hierdoor heeft het middel, evenals andere azolen, vele typen interacties met veel geneesmiddelen die ook door deze iso-enzymen worden gemetaboliseerd. Hierdoor is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van voriconazol in combinatie met andere geneesmiddelen die ook door deze iso-enzymen worden gemetaboliseerd. Voriconazol heeft vanwege deze interacties contra-indicaties voor het gebruik in combinatie met terfenadine, astemizol, cisapride, pimozide, kinidine, rifampicine, carbamazepine, fenobarbital, efavirenz, hoge doses ritonavir, sirolimus en ergotaminealkaloïden.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van voriconazol bij zwangere vrouwen.

Amfotericine B dient bij patiënten met pre-existente nierinsufficiëntie slechts onder zeer nauwkeurige controle te worden toegepast. De veiligheid en de werkzaamheid in de pediatrische praktijk zijn niet bevestigd in geschikte onderzoeken. Amfotericine B dient slechts onder grote voorzorg in combinatie met andere nefrotoxische geneesmiddelen te worden gebruikt. Daarnaast dient rekening te worden gehouden met de mogelijkheid dat amfotericine B nierfunctiestoornissen en hypokaliëmie kan veroorzaken waardoor de werking en de toxiciteit van andere geneesmiddelen kunnen toenemen. Corticosteroiden kunnen de door amfotericine B veroorzaakte hypokaliëmie versterken. Over gebruik van amfotericine B tijdens de zwangerschap bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen.

Conclusie:

De toepasbaarheid van voriconazol wordt met name beperkt door de mogelijkheid van interacties. Doordat voriconazol gemetaboliseerd wordt via het CYP450-enzymstelsel kent het middel een groot aantal interacties. Voor amfotericine B zijn de interacties met name gelieerd aan de effecten van renale toxiciteit en de mogelijk optredende hypokaliëmie op de werking en toxiciteit van andere geneesmiddelen. Gezien de indicatie is bij gebruik van voriconazol in combinatie met andere geneesmiddelen een groot aantal interacties te verwachten. Dit zal de toepasbaarheid van voriconazol beperken.

4.f. Gebruiksgemak

Voriconazol is beschikbaar in zowel intraveneuze als orale toedieningsvorm. Amfotericine B is alleen beschikbaar als intraveneuze injectie.

Conclusie:

Door de beschikbaarheid van orale vormen van voriconazol is het gebruiksgemak van voriconazol groter dan dat van amfotericine B.

5. Overige overwegingen

5.a. Kosten

Tabel 4. Overzicht prijzen voriconazol (A.I.P. ex BTW)

Geneesmiddel	DDD	Prijs (€) per DDD
voriconazol, poeder voor suspensie voor oraal gebruik (40 mg/ml)	400 mg	€ 70,60
voriconazol poeder voor infusievloeistof	400 mg	€ 286,00
voriconazol tablet 200 mg	400 mg	€ 70,60

Tabel 5: Overzicht prijzen amfotericine B (A.I.P. ex. BTW)

Geneesmiddel	Verpakking	Prijs (€) per verpakking
amfotericine B als colloïdale dispersie; poeder voor infusievloeistof (Amphocil®)	50 mg	€ 175,00
amfotericine B, poeder voor infusievloeistof (Fungizone®)	50 mg	€ 14,74
amfotericine B lipidencomplex, poeder voor infusievloeistof (Abelcet®)	100 mg	€ 164,72
liposomaal amfotericine B, poeder voor infusievloeistof (Ambisome®)	50 mg	€ 204,20

6. Door de fabrikant aangegeven waarde van voriconazol

6.a. Claim van de fabrikant

De fabrikant claimt een therapeutische meerwaarde van voriconazol als primaire behandeling van waarschijnlijke en bewezen invasieve aspergillose.

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

Voor de primaire behandeling van waarschijnlijke of bewezen invasieve aspergillose is voriconazol werkzamer en effectiever dan amfotericine B in verschillende formuleringen. Voriconazol heeft een betere veiligheid dan conventioneel amfotericine B, amfotericine B lipidencomplex en amfotericine B als colloïdale dispersie. De veiligheid is op basis van een indirecte vergelijking vergelijkbaar met die van liposomaal amfotericine B in lage doseringen. Gezien de indicatie is bij gebruik van voriconazol in combinatie met andere geneesmiddelen een groot aantal interacties te verwachten. Dit zal de toepasbaarheid van voriconazol beperken. Bij de primaire behandeling van waarschijnlijke of bewezen invasieve aspergillose heeft voriconazol een therapeutische meerwaarde boven amfotericine B. Vanwege deze meerwaarde bij waarschijnlijke of bewezen invasieve aspergillose kan ook bij een sterk vermoeden op invasieve aspergillose de voorkeur aan voriconazol worden gegeven.

7. CFH-advies

7.a. Huidig CFH-advies

Het huidige CFH-advies voor voriconazol luidt: 'Bij candidiasis is voriconazol therapeutisch gelijk aan fluconazol. Fluconazol heeft de voorkeur op basis van ervaring en prijs. De toepassing van voriconazol dient te worden beperkt tot fluconazolresistente stammen. Bij Aspergillus-infecties lijkt voriconazol een meerwaarde te hebben in vergelijking met amfotericine B. Wel heeft voriconazol een grotere kans op interacties. Verder kan voriconazol worden toegepast bij zeldzaam voorkomende infecties met *Scedosporium* en *Fusarium*-species'.

In de periode na de eerste beoordeling door de CFH is meer ervaring met voriconazol opgedaan en werd de waarde van voriconazol bij de primaire behandeling van waarschijnlijke of bewezen invasieve aspergillose bevestigd in de studies van Denning et al en Sambatakou et al.

7.b. Geactualiseerd CFH advies:

Bij candidiasis is voriconazol therapeutisch gelijkwaardig aan fluconazol. Fluconazol heeft de voorkeur op basis van ervaring en prijs. De toepassing van voriconazol dient te worden beperkt tot fluconazolresistente stammen. Als primaire behandeling van patiënten waarbij een sterk vermoeden van invasieve aspergillose bestaat gaat de voorkeur uit naar voriconazol boven amfotericine B. Wel heeft voriconazol een grotere kans op interacties. Verder kan voriconazol worden toegepast bij zelden voorkomende infecties met *Scedosporium* en *Fusarium*-species.

8. Literatuur

1. EPAR voriconazole (Vfend®). EMEA London 01/2007
2. Farmacotherapeutisch rapport voriconazole (Vfend®), College voor zorgverzekeringen, Amstelveen 2002,
3. 1B-tekst amfotericine B (Fungizone®). College ter beoordeling van Geneesmiddelen, 2007.
4. Kullberg, B.J. Therapie van invasieve mycosen. Boerhaave syllabi 2005.
5. De Pauw, B.E. Prophylaxis and aspergillosis – Has the principle been proven? N Eng J Med 356;4. 2007
6. Walsh, T.J. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. N Engl J. Med. Vol. 356, No. 4. 2002.
7. 1B-tekst itraconazol (Trisporal®) College ter beoordeling van Geneesmiddelen, 2007.
8. Maertens, J. et al. The infectious diseases advisory board. Prevention, diagnosis and management of invasive aspergillosis in immunocompromised patients. 2004
9. Ascoglu et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. Clin Infect Dis 2002; 34: 7-14.
10. Maschmeyer G, Haas A. Defining clinical failure for salvage studies. Med Mycol 2006 Sep; 44 Suppl.; 325-8.
11. Maschmeyer G, Haas A, Cornely A. Invasive aspergillosis, Epidemiology, diagnosis and management in immunocompromised patients. Drugs 2007; 67(111); 1567-1601.
12. Maertens J, et al. Galactomannan and computed tomography-based preemptive antifungal therapy in neutropenic patients at high risk for invasive fungal infection: a prospective feasibility study. Clinical infectious diseases 2005;41, 1242-1250.
13. Dupont B, Itraconazole therapy in aspergillosis: Study in 49 patients. Journal of the American Academy of dermatology. Volume 23;3 september 1990.
14. Denning DW, et al. NIAID mycoses study group multicenter trial of oral itraconazole therapy for invasive aspergillosis. The American journal of medicine, Vol 97, august 1994
15. Stevens DA, et al. Analysis of compassionate use itraconazole therapy for invasive aspergillosis by the NIAID mycoses study group criteria. Arch Intern Med. Vol. 157, spe 8, 1997.
16. Van't Wout JW, et al. The efficacy of itraconazole against systemic fungal infections in neutropenic patients: a randomized comparative study with amphotericin B. J. Infect 1991 Jan;22 (1) 45-52.

17. Caillot D, Intravenous itraconazole followed by oral itraconazol for the treatment of amphotericin-b-refractory invasive pulmonary aspergillosis. Acta Haematologica 2003;109:111-118.
18. Bowden R. et al. A double-blind, randomized, controlled trial of amphotericin B colloidal dispersion versus amphotericin B for treatment of invasive aspergillosis in immunocompromised patients. Clin Infect Dis. 2002; 35: 359-666.
19. Ellis M. et al. An EORTC international multicenter randomized trial (EORTC number 19923) comparing two dosages of liposomal amphotericin B for treatment of invasive aspergillosis. Clin Infect Dis 1998; 27: 1406-12.
20. Cornely, O.A. et al. Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (ambiloader trial). Clin Infect Dis. 2007; 44: 1289-97
21. Herbrecht, R. et al. Invasive fungal infections group of the European organisation for research and treatment of cancer and the global aspergillus study group. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. N Eng J Med. Aug 2002; no. 8:347(6):408-15.
22. Denning, D.W. et al. Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis. Clin. Infect. Dis. 2002; 34: 563-71.
23. Sambatakou et al. Voriconazole treatment for subacute invasive and chronic pulmonary aspergillosis/ The American Journal of Medicine (2006) 119, 527.e17 – 527.e24.
24. Girmenia, C. New antifungal drugs and new clinical trials: interpreting results may be difficult. Curr. Opin. In Oncol. 2003, 15:283-288.
25. Scott, J. et al. Voriconazole A review of its use in the management of invasive fungal infections.
26. IB-tekst Fungizone ad perfusionem. CBG Den Haag 2007
27. Oude Lashof et al. Amfotericine B: het einde van een tijdperk. Ned Tijdschr Geneesk 2004, 21 augustus;148(34)
28. Leenders A.C.A.P. et al. Liposomal amphotericin B compared with amphotericin B deoxycholate in the treatment of documented and suspected neutropenia-associated invasive fungal infections. Br Journal of Hematology 1998, 103. 205-212.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 17 december 2007.

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

Kostenprognose van opname van voriconazol (Vfend®) voor invasieve aspergillose in de beleidsregel dure geneesmiddelen

1. Inleiding

De NZA heeft het CVZ verzocht om advies uit brengen over de geprognoseerde kosten voor voriconazol (Vfend®) voor de behandeling van patiënten met invasieve aspergillose. 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.

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

Voriconazol is geregistreerd voor de behandeling van:

- invasieve aspergillose
- candidemie bij niet-neutropenische patiënten
- fluconazol-resistente ernstige invasieve Candida-infecties
- ernstige schimmelinfecties veroorzaakt door *Scedosporium* spp. en *Fusarium* spp.

Voriconazol dient in eerste instantie te worden toegediend aan patiënten met progressieve, mogelijk levensbedreigende infecties.

2. Uitgangspunten

2.1 Indicatie

De indicatie voor de aanvraag is de primaire behandeling van bewezen of waarschijnlijke invasieve aspergillose bij personen vanaf 2 jaar onafhankelijk van de plaats van de infectie of het onderliggende lijden.

De CFH heeft een therapeutische meerwaarde voor voriconazol boven amfotericine B vastgesteld bij de primaire behandeling van patiënten waarbij sprake is van een sterk vermoeden van invasieve aspergillose.

2.2 Aantal patiënten

De aanvrager doet een schatting van het aantal patiënten op basis van de incidentie van invasieve aspergillose bij acute leukemie. Op basis van een review van Maschmeyer¹ wordt deze incidentie geschat tussen 5% en 24%. Vervolgens is het aantal nieuwe gevallen van acute leukemie in 2003 (762 patiënten) achterhaald middels de Nederlandse kankerregistratie (www.ikcnet.nl). Het aantal patiënten met acute leukemie die een invasieve aspergillose infectie krijgen is hieruit berekend en wordt geschat tussen de 38 en 183 patiënten. Tenslotte is geschat op basis van een artikel van Cornet et al² dat 30% van de patiënten met invasieve aspergillose acute leukemie als onderliggende aandoening heeft. Het totale aantal patiënten met invasieve aspergillose wordt door de aanvrager met behulp van het percentage geschat op 126 tot 610 patiënten. De CFH is van oordeel dat de schatting op basis van deze drie uiteenlopende bronnen onvoldoende onderbouwd is.

Er zijn geen gegevens over het voorkomen van ernstige invasieve aspergillose in Nederland. Om toch een schatting te maken van het aantal patiënten wordt gebruik gemaakt van twee gepubliceerde studies. In een Engels onderzoek³ is op basis van registratie van

laboratoriumbepalingen het aantal invasieve aspergillose infecties geschat op circa 2 per 1.000.000 per jaar. In Nederland komt dit neer op ruim 30 gevallen per jaar. In het onderzoek werd wel aangegeven dat de daadwerkelijke incidentie onderschat wordt. Voor een schatting van het aantal patiënten zal daarom een verdubbeling en een verdrievoudiging van het aantal gevallen per jaar op basis van het Engelse onderzoek worden gegeven, namelijk 60 tot 90 patiënten. Daarnaast wordt in de literatuur ook aangegeven dat de incidentie van invasieve schimmelinfecties een stijgende trend vertoont. Te verwachten is dat het aantal patiënten dus hoger ligt. In een Amerikaanse studie werd een incidentie van 12,4 per miljoen per jaar gevonden. Voor Nederland komt dit neer op ruim 198 patiënten.

Het onderscheid tussen "waarschijnlijke" en "mogelijke" invasieve aspergillose is in de praktijk echter moeilijk te maken. Invasieve diagnostiek wordt vaak vermeden vanwege de slechte klinische conditie van patiënten. Daarnaast zijn de resultaten van invasieve diagnostiek niet altijd positief ondanks de aanwezigheid van invasieve aspergillose¹.

Op basis van cijfers verstrekt door het AMC over 2007 bleek dat ongeveer 60 patiënten werden behandeld voor bewezen of waarschijnlijke invasieve aspergillose. Een schatting voor Nederland op basis van 8 academische ziekenhuizen zou dan uitkomen op (8 x 60) 480 patiënten.

In deze kostenprognose zullen schattingen van de kosten worden gemaakt op basis van het Engelse en Amerikaanse onderzoek en de schatting op basis van Nederlandse academische ziekenhuizen.

Dosering en duur van het gebruik

Bij volwassenen wordt de behandeling met voriconazol intraveneus of oraal gestart via een oplaadschema. De dosering gedurende de eerste vierentwintig uur bestaat uit tweemaal daags 400 mg orale toediening en vervolgens 200 mg tweemaal daags. Intraveneuze toediening dient gedurende de eerste vierentwintig uur 6mg/kg om de 12 uur te worden gegeven. Vervolgens tweemaal daags 4 mg/kg. Uitgaande van een gemiddeld lichaamsgewicht van 70 kg is dit 840 mg, ofwel 5 flacons (à 70ml) voor de opstartdosis en als onderhoudsdosis 560 mg (3 flacons).

De aanvrager geeft aan dat in de registratiestudie de mediane behandelingsduur 77 dagen bedroeg waarvan 10 dagen intraveneuze therapie. Intramurale toepassing van het middel is gebaseerd op de gemiddelde opnameduur van 30 dagen. De kosten voor 10 dagen intraveneuze toediening (inclusief oplaaddosis) bedragen: $1 * (5 * € 143) + 9 * (3 * € 143) = € 4.576,00$

De kosten voor 20 dagen orale behandeling bedragen: $20 * € 70,60 = € 1.412$

Een behandeling kost per gemiddelde patiënt: € 5.988,00

Kosten

Geneesmiddel	DDD	Prijs (€) per stuk	Prijs (€) per DDD
voriconazol, poeder voor suspensie voor oraal gebruik (40 mg/ml)	400 mg	€ 494,20	€ 70,60
voriconazol poeder voor infusievloeistof	400 mg	€ 143,00	€ 286,00
voriconazol tablet 200 mg	400 mg	€ 35,30	€ 70,60

3. Kostenprognose

Indien 60-90 patiënten per jaar in aanmerking komen voor behandeling met voriconazol dan komen de kosten in totaal ongeveer neer op € 359.280 en € 538.920 per jaar. Indien 198 patiënten per jaar in aanmerking komen voor behandeling met voriconazol komen de kosten neer op € 1.185.624 per jaar. Een schatting op basis van Nederlandse academische ziekenhuizen leert dat de kosten van behandeling van 480 patiënten € 2.874.240 per jaar bedragen. De geprognosticeerde kosten van voriconazol 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. Maschmeyer G, Haas A and Cornely OA. Invasive aspergillosis. Epidemiology, diagnosis and management in immunocompromised patients. *Drugs* 2007; 67(11): 1567-1601
2. Cornet M, Fleury L, Maslo C, et al. Epidemiology of invasive aspergillosis in France: a six year multicentric survey in the Greater Paris area. *Journal of Hospital Infection* 2002; 51: 288-296
3. Lamagni T.L.; Emerging trends in the epidemiology of invasive mycoses in England and Wales (1990 – 9). *Epidemiol. Infect.* (2001), 126 397-414
4. Rees JR, Pinner RW, Hajjeh RA, et al. The epidemiological features of invasive mycotic infections in the San Francisco Bay area, 1992-1993: results of population-based laboratory active surveillance. *Clin Infect.Dis.* 27 (5):1138-1147, 1998.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 28 januari 2008.

Vraagstelling doelmatigheidstoets voriconazol (Vfend®) bij invasieve aspergilose

Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft de beoordeling van de vraagstelling doelmatigheidstoets vastgesteld voor voriconazol (Vfend®) voor de behandeling van invasieve aspergilose.

Vraagstelling doelmatigheid	Wat is de doelmatigheid van voriconazol (Vfend®) in de dagelijkse praktijk bij de behandeling van invasieve aspergilose (3 jaar na opname in de beleidsregel).
Patiëntenpopulatie	De patiëntenpopulatie betreft patiënten met bewezen of waarschijnlijke invasieve aspergillose bij patiënten met stamceltransplantatie, acute leukemie en overige hematologische vormen van kanker.
Vergelijkende behandeling	Voor de doelmatigheidsindicatie is Voriconazol vergeleken met amfotericine B en met itraconazol voor invasieve aspergilose.
Effectiviteit	Overleving in weken
Kosten	Directe medische kosten
Incrementele kosten-effectiviteit	Voriconazol is dominant ten opzichte van amfotericine B: voriconazol heeft lagere kosten en een hogere overlevingsduur. De kosten van voriconazol ten opzichte van itraconazol zijn hoger. In vergelijking met itraconazol bedragen de incrementele kosten €150 per gewonnen week overleving.
Model	Het Markov-model bestaat uit een beslisboom die de eerste twaalf weken na de start van de behandeling weergeeft. Drie behandelmogelijkheden, namelijk voriconazole, amfotericine B en itraconazol met mogelijke veranderingen in behandeling door het optreden van bijwerkingen of onvoldoende werkzaamheid in deze periode zijn weergegeven. Na de periode van twaalf weken simuleren wekelijkse Markov-cycli drie mogelijke gezondheidstoestanden: succesvolle behandeling, falen van de behandeling en overlijden.
Tijdshorizon	Voor de tijdshorizon van de kosteneffectiviteitsanalyse is een levenslange tijdsperiode genomen.
Doelmatigheidsindicatie	De doelmatigheidsindicatie is uitgedrukt in kosten per weken overleving en is gebaseerd op de registratiestudies van voriconazol in het beschreven model. Er wordt door de fabrikant niet aangegeven welke modelparameters kritische parameters zijn. Een univariate gevoeligheidsanalyse zal worden uitgevoerd en betrokken worden bij de verdere uitwerking van de patiëntenregistratie.
Uitkomstenonderzoek	Een patiëntenregistratie in Nederland van invasieve Candida en Aspergillose infecties zal worden opgezet.

**Gegevensverzameling
doelmatigheid**

De volgende gegevens zullen worden verzameld:

- patiëntkenmerken (leeftijd, geslacht, onderliggende ziekte, neutropeen of niet, afdeling van opname)
- indicatie waarvoor de patiënt voriconazol toegediend krijgt
- zorggebruik (dagen intensive care, dagen ziekenhuisopname, antifungale medicatie dosering, toedieningsvorm en behandelingsduur eerstelijnsbehandeling en tweede en meerderlijnsbehandeling, (diagnostische) procedures, kosten andere gerelateerde medicatie)
- uitkomsten (respons succesvol/niet succesvol, sterfte, bijwerkingen)

**Gegevensverzameling
doeltreffende toepassing**

Op basis van de resultaten uit de patiëntenregistratie kan een uitspraak gedaan worden over de doeltreffende toepassing van voriconazol in de dagelijkse praktijk

Duur

Niet aangegeven door de aanvrager

**gegevensverzameling
Randvoorwaarden en
knelpunten**

De belangrijkste knelpunten kunnen zijn:

- Bereidheid van de beroepsgroep en andere instanties bij het opzetten van een registratie
- Onduidelijkheid over het uiteindelijke aantal patiënten dat kan worden geïncludeerd.
- Verschuiving van het indicatiegebied van invasieve aspergillose waarvoor een therapeutische meerwaarde is vastgesteld.

**Lopend onderzoek en
aanvullende gegevens**

In de Nederlandse Stamceltransplantatie Registratie 'TYPHON' worden vele gegevens verzameld bij patiënten bij wie invasieve aspergillose veel voorkomt. De aanvrager zou onder andere van deze registratie gebruik kunnen maken.

Eindconclusie

De CFH is van oordeel dat de vraagstelling voldoende is uitgewerkt en dat op basis van de beschreven modelstudie en het uitkomstenonderzoek een uitspraak over zowel de doelmatigheid als de doeltreffende toepassing mogelijk is over 3 jaar.

1. Inleiding

Het NZa heeft het CVZ verzocht advies uit te brengen over de voorlopige opname in de Beleidsregel Dure Geneesmiddelen van voriconazol (Vfend®). De toetsing door het CVZ betreft de therapeutische waardebeoordeling, de kostenprognose en de vraagstelling van de doelmatigheidstoets van voriconazol, conform de richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek.^{1,3} Het uitgangspunt voor de doelmatigheidstoets vormt de patiëntenpopulatie waarvoor voriconazol 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 voriconazol 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 het doelmatige gebruik van het middel in Nederland mogelijk is. Naast een beschrijving van de methode en de te verzamelen gegevens worden ook de randvoorwaarden en knelpunten aangegeven. De CFH heeft de vraagstelling doelmatigheidstoets beoordeeld, aan de hand van de volgende uitgangspunten: literatuuronderzoek naar kosteneffectiviteit, onderzoeksvraag, doelmatigheidsindicatie, uitkomstenonderzoek, uitvoerbaarheid, randvoorwaarden en knelpunten, bestaand en lopend onderzoek. Daarnaast heeft de CFH op basis van de beschikbare informatie vooral aandacht besteed aan de relevantie en haalbaarheid van het onderzoeksvoorstel. Op basis van de resultaten van het uitkomstenonderzoek zal over ten hoogste 3 jaar een beoordeling van de doelmatigheid plaatsvinden. Deze beoordeling van de doelmatigheid zal samen met de herbeoordeling van de therapeutische waarde en het kostencriterium gebruikt worden om tot een oordeel over de definitieve plaatsing van voriconazol in de beleidsregel dure geneesmiddelen te komen.

2. Literatuuronderzoek

De aanvrager heeft het literatuuronderzoek ter ondersteuning van het uitkomstenonderzoek van voriconazol op 28 juni 2007 uitgevoerd in PubMed en Embase met de zoektermen 'voriconazole' en 'invasive aspergillus' en 'invasive aspergillosis' in combinatie met de zoektermen 'cost' or 'cost-effectiveness' or 'cost-utility'. In totaal werden zeven relevante Engelstalige studies gevonden. De CFH heeft op 5 november 2007 een additionele literatuursearch in Medline, EMBASE en OHE-HEED/HTA uitgevoerd met zoektermen 'voriconazole' en 'invasive aspergillus' en 'invasive aspergillosis' in combinatie met de zoektermen 'cost' or 'quality of life' or 'utility'. Dit leverde twee extra studies op: een studie naar zorggebruik en kosten van behandeling met voriconazol en amfotericine B uit 2007 en een Spaanse studie uit 2005 waarin een economische evaluatie van voriconazol en amfotericine B is uitgevoerd. Over het algemeen laten deze artikelen een gunstig kosteneffectiviteitsprofiel voor voriconazol zien.

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

3. Onderzoeksvraag

Het primaire doel van het uitkomstenonderzoek is het antwoord op de vraag of de toepassing van voriconazol bij invasieve aspergillose in de dagelijkse praktijk doelmatig is; dat wil zeggen dat de investering in voriconazol 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

behoefte van een bepaling van de doeltreffende toepassing van voriconazol in de dagelijkse praktijk (secundair doel).

Bij de voorlopige opname van voriconazol op 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 voriconazol 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 voriconazol op t=0 maar is noodzakelijk om vast te stellen welke gegevens in het uitkomstenonderzoek verzameld dienen te worden voor de bepaling van de doelmatigheid op t=3 jaar. Daarbij gaat het met name om gegevens die kritisch zijn voor de vaststelling van de incrementele kosteneffectiviteit. Het tweede onderdeel van de vraagstelling beschrijft vervolgens de opzet van het uitkomstenonderzoek om deze gegevens te verzamelen en te gebruiken om de incrementele kosteneffectiviteit van voriconazol in vergelijking tot de standaard therapie 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 in het rapport 'Economic evaluation of voriconazole in the treatment of invasive aspergillosis. Technical report of base case model. Project PI5083' en in de gepubliceerde studie van Jansen et al⁴, waarbij een eerste schatting van de incrementele kosteneffectiviteit voor voriconazole voor de invasieve aspergillus infectie wordt afgegeven. Daarnaast heeft de aanvrager in de vraagstelling doelmatigheidstoets uitkomstenonderzoek beschreven waarvan de gegevens afkomstig zijn uit een observationeel onderzoek in veertien ziekenhuizen in België. Hiermee kan volgens de aanvrager de incrementele kosteneffectiviteit van voriconazol in de dagelijkse praktijk en de doeltreffende toepassing van voriconazol in de dagelijkse Nederlandse praktijk worden bepaald.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat de aanvrager het onderscheid en de relatie tussen de doelmatigheidsindicatie en het uitkomstenonderzoek voldoende heeft uitgewerkt in een model en uitkomstenonderzoek.

4. Doelmatigheidsindicatie

De doelmatigheidsindicatie wordt beschreven in het rapport 'Economic evaluation of voriconazole in the treatment of invasive aspergillosis. Technical report of base case model. Project PI5083' en in de gepubliceerde studie van Jansen et al⁴.

4.1. Patiëntenpopulatie

De patiëntenpopulatie betreft patiënten met bewezen of waarschijnlijke invasieve aspergillose bij patiënten met stamceltransplantatie, acute leukemie en overige hematologische vormen van kanker.

4.2. Vergelijkende behandeling

Voor de doelmatigheidsindicatie is voriconazol vergeleken met amfotericine B en met itraconazol voor invasieve aspergillose.

4.3. Uitkomstmaten – effectiviteit en kosten

In het model zijn enkel de directe medische kosten en de effecten in termen van overleving in weken meegenomen. De aanvrager geeft aan dat er geen specifieke studies met betrekking tot kwaliteit van leven bij invasieve aspergillose bekend zijn en dat de kwaliteit

van leven minder relevant is aangezien de mortaliteit van de onderliggende aandoening zeer hoog is. De overleving wordt als belangrijkste uitkomstparameter beschouwd. De aanvrager beargumenteert dat de kosten die zijn gerelateerd aan de behandeling van de onderliggende aandoening niet zal verschillen tussen de drie behandelmogelijkheden. Daarnaast zijn indirecte kosten niet meegenomen omdat de aanvrager veronderstelt dat de betreffende patiënten wegens de onderliggende aandoening niet werken. De kostprijzen voor medicatie zijn gebaseerd op de Z-index, de kostprijzen voor diagnostisch onderzoek op CTG tarieven en de kostprijzen voor ligdagen zijn gebaseerd op de Handleiding voor kostenonderzoek³. Alle kostprijzen zijn gepresenteerd voor het basisjaar 2003.

4.4. Tijdshorizon

Voor de tijdshorizon van de kosteneffectiviteitsanalyse is een levenslange tijdsperiode genomen.

4.5. Model

De aanvrager heeft een elektronische versie van het model toegevoegd aan het eerder beschreven rapport.

Type model

Het Markov-model bestaat uit een beslisboom die de eerste twaalf weken na de start van de behandeling weergeeft. Drie behandelmogelijkheden, namelijk voriconazol, amfotericine B en itraconazol met mogelijke veranderingen in behandeling door het optreden van bijwerkingen of onvoldoende werkzaamheid in deze periode zijn weergegeven. Na de periode van twaalf weken simuleren wekelijkse Markov-cycli drie mogelijke gezondheidstoestanden: succesvolle behandeling, falen van de behandeling en overlijden. In figuur 1 is een overzicht van het model weergegeven.

Overgangskansen

De overgangskansen voor behandeling met voriconazol en amfotericine B bij bijwerkingen, het overstappen bij onvoldoende werkzaamheid, succesvolle behandeling, falen van de behandeling en overlijden zijn afkomstig uit een gepubliceerd, gerandomiseerd en niet geblyndeerd onderzoek⁵. In dit onderzoek werden 391 patiënten met waarschijnlijke invasieve aspergillose uit 19 landen (waaronder Nederland) gerekruteerd en behandeld met voriconazol of met amfotericine B.

De overgangskansen voor behandeling met itraconazol zijn gebaseerd op het voorkomen van bijwerkingen zoals deze zijn gerapporteerd in de studie van Boogaerts et al.⁶. De overgangskansen van een vroege overstap naar een andere behandeling en de overstap wegens het falen van de behandeling worden gelijk verondersteld aan voriconazol. De overgangskansen voor succesvolle behandeling, falen van de behandeling en overlijden zijn afgeleid van een studie van Caillot et al.⁷. Deze overgangskansen zijn vervolgens door een Delphi panel gevalideerd.

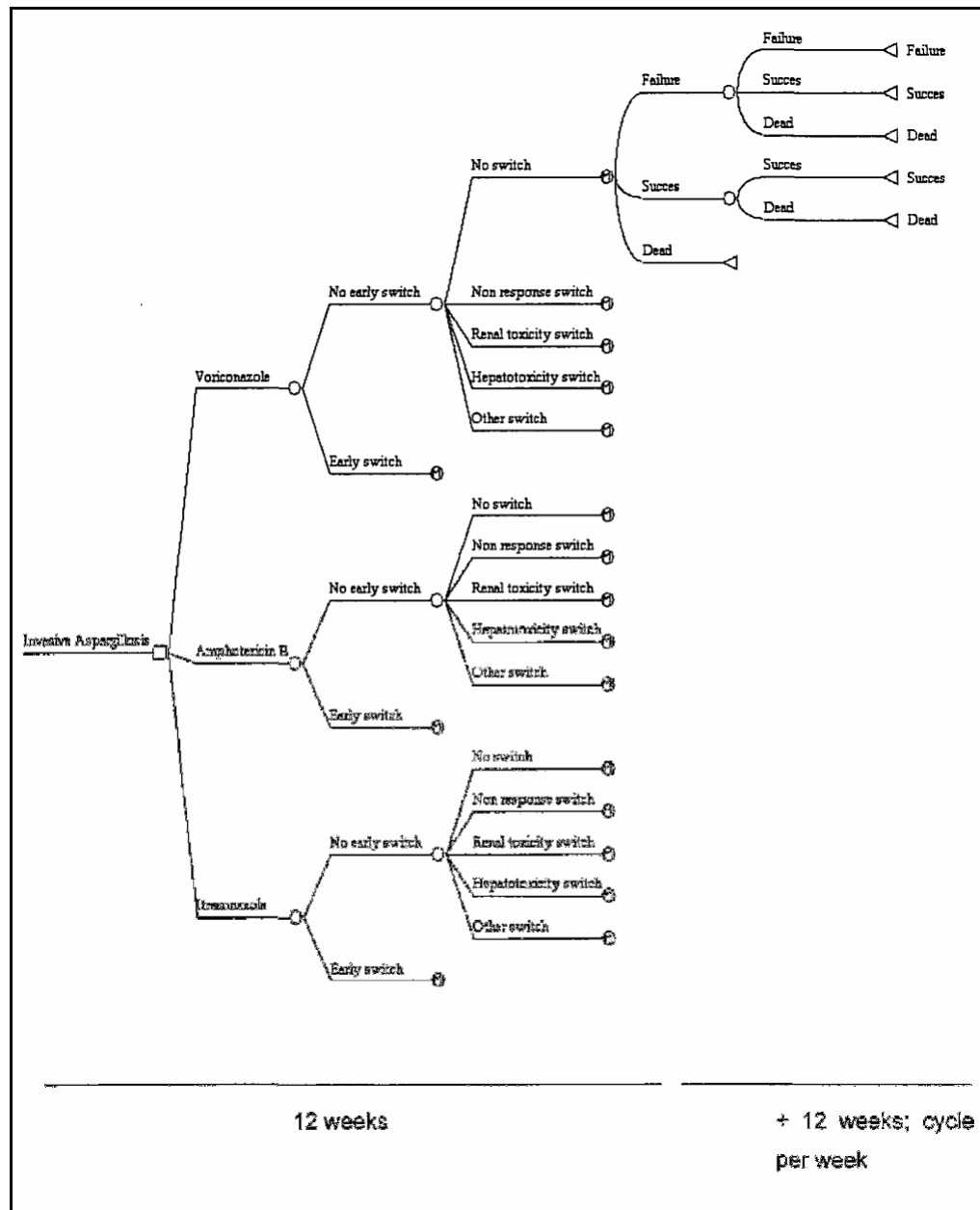
Het percentage patiënten dat overstapt op een andere behandeling (vroege overstap, overstap wegens het falen van de behandeling, overstap wegens bijwerkingen, overstap wegens andere redenen) is deels gebaseerd op de studie van Herbrecht et al. en verder gebaseerd op het Delphi panel. De mogelijke overstapbehandelingen zijn: amfotericine B, lipide amfotericine B, itraconazol en caspofungine.

De wekelijkse overgangskansen van succesvolle behandeling, falen van de behandeling en overlijden vanaf de 13^e week bij patiënten die tot week 12 niet succesvol zijn behandeld, zijn middels een formule (zie blz. 29 van het technische rapport) herleid uit de overgangskansen uit de follow-up periode van 12 weken.

De overlevingskans van patiënten die succesvol zijn behandeld is afgeleid van een gewogen gemiddelde van de overleving van stamceltransplantatie, acute leukemie en andere

hematologische vormen van kanker zoals gerapporteerd in Nederland in de periode 1994-1997.

In het Delphi panel was een hematoloog een infectioloog en een medisch microbioloog vertegenwoordigd. De deskundigen werden meerdere malen bevraagd waarbij de antwoorden van de anderen anoniem werden teruggekoppeld.



Figuur 1. Modelstructuur

Zorgconsumptie en kosten

De gemiddelde duur van de behandeling met voriconazol en met amfotericine B is gebaseerd op het onderzoek van Herbrecht et al.⁵ waarbij rekening is gehouden met het overlijden van patiënten gedurende de eerste twaalf weken. De gemiddelde duur van de behandeling met itraconazol is gebaseerd op het Delphi panel. Voor de duur van ziekenhuisopname en het aantal polikliniekbezoeken gedurende de eerste twaalf weken is tevens uitgegaan van de resultaten uit de studie van Herbrecht et al. Aangenomen is dat er geen dagbehandeling plaatsvindt, er is in plaats hiervan uitgegaan van vier polikliniek bezoeken. Dit werd aangegeven door het Delphi panel. Daarnaast is aangenomen dat de opnameduur en het

aantal polikliniekbezoeken bij de behandeling met itraconazol gelijk is aan voriconazol. Informatie over pijnstilling en het monitoren en behandelen van bijwerkingen is verkregen van het Delphi panel.

De kosten voor een overstap (ongeacht de reden van de overstap) zijn berekend door het gewogen gemiddelde van een gehele behandeling met overstap toe te voegen aan de kosten van een gehele behandeling zonder overstap. Hierbij wordt gebruik gemaakt van het percentage patiënten dat overstapt op een andere behandeling. In elke behandelarm van het model zijn de kosten van een overstap gewogen met behulp van het percentage patiënten dat overstapt op een andere behandeling.

Modelaannames

In de modelstudie zijn de volgende aannames gedaan die door een Delphi panel zijn geëvalueerd:

- de kans op een succesvolle behandeling wordt per week als constant beschouwd;
- patiënten met een succesvolle behandeling hebben dezelfde overleving als patiënten die dezelfde onderliggende aandoening hebben en geen invasieve aspergillose erbij hebben gekregen;
- het beloop van de behandeling van invasieve aspergillose zoals werd geobserveerd in het gepubliceerde onderzoek van Herbrecht et al⁵ is gebruikt voor alle patiënten die niet overstapten naar een andere behandeling;
- patiënten die in de periode van 12 weken niet zijn overgestapt naar een andere behandeling maar bij wie de behandeling gefaald is, blijven een behandeling volgen tot het moment dat zij succesvol zijn behandeld of overlijden;
- voor patiënten die naar een andere behandeling zijn overgestapt werd aangenomen dat zij een korte periode de initiële behandeling ontvangen en vervolgens een volledige secundaire behandeling;
- alleen die patiënten die zijn overgestapt op een andere behandeling en na twaalf weken faalden op de behandeling en nog in leven zijn, blijven de secundaire behandeling volgen tot het moment dat zij succesvol zijn behandeld of zijn overleden;
- 61.8% van de patiënten die niet succesvol zijn behandeld zijn gedurende de eerste twaalf weken follow-up overleden. Dit percentage is gebaseerd op het gepubliceerde onderzoek van Herbrecht et al⁵;
- vanaf de 13^e week wordt 50% van de patiënten bij wie de behandeling gefaald is in het ziekenhuis behandeld en 50% met orale middelen op de polikliniek.

Gevoeligheidsanalysen

Er is een probabilistische gevoeligheidsanalyse uitgevoerd waarin de onzekerheid rondom de verschillende parameters is onderzocht.

Daarnaast zullen de resultaten van een univariate gevoeligheidsanalyse worden betrokken bij de verdere uitwerking van de patiëntenregistratie.

4.6. Incrementele kosteneffectiviteit op t=0 jaar

De totale directe kosten per patiënt voor de behandeling met voriconazol bedragen € 32.651, voor de behandeling met amfotericine B € 33.616 en met itraconazol € 29.115. De gemiddelde overleving in weken bedraagt voor voriconazol 174 weken, voor amfotericine B 116 weken en voor itraconazol 150 weken. Voriconazol is dominant ten opzichte van amfotericine B: voriconazol heeft lagere kosten en een hogere overlevingsduur. De kosten van voriconazol ten opzichte van itraconazol zijn hoger. In vergelijking met itraconazol bedragen de incrementele kosten €150 per gewonnen week overleving (€7,800 per gewonnen levensjaar).

Conclusie: De aanvrager heeft een doelmatigheidsindicatie voor de behandeling met voriconazol in vergelijking met amfotericine B en itraconazol uitgewerkt. De beschrijving van het Markov-model is duidelijk.

5. Uitkomstenonderzoek

De aanvrager heeft de intentie om een patiëntenregistratie van invasieve Candida en Aspergillose infecties in Nederland op te zetten. Hiermee bepaalt de aanvrager de incrementele kosteneffectiviteit van voriconazol in de dagelijkse praktijk en de doeltreffende toepassing van voriconazol in de dagelijkse Nederlandse praktijk.

5.1 Patiëntenpopulatie

Patiënten met invasieve Aspergillose infecties die behandeld worden met voriconazol, amfotericine B of itraconazol zullen worden opgenomen in de patiëntenregistratie.

Het inclusie criterium betreft:

- patiënten die tenminste één dosis van de studiebehandeling ontvangen

Er zijn geen exclusiecriteria.

5.2 Vergelijkende behandeling

In de patiëntenregistratie worden patiënten opgenomen die behandeld worden met voriconazol, amfotericine B of itraconazol.

Conclusie: De CFH kan zich vinden in de vergelijkende behandelingen.

5.3 Gegevens uitkomstenonderzoek

In de registratiestudie worden de volgende gegevens verzameld:

- patiëntenkarakteristieken (leeftijd, geslacht, onderliggende ziekte, neutropeen of niet, afdeling van opname) indicatie waarvoor de patiënt voriconazol toegediend krijgt
- zorggebruik (dagen intensive care, dagen ziekenhuisopname, antifungale medicatie dosering, toedieningsvorm en behandelingsduur eerstelijnsbehandeling en tweede en meerdelijnsbehandeling, (diagnostische) procedures, kosten andere gerelateerde medicatie)
- uitkomsten (respons succesvol/niet succesvol, sterfte, bijwerkingen)

Gegevens uit de direct vergelijkende studies i.p.v. effectiviteitsgegevens uit de registratiestudie zullen worden gebruikt voor de relatieve effectiviteit.

5.4. Vaststelling van de incrementele kosteneffectiviteit op t=3 jaar

De gegevens uit de registratiestudie zullen vergeleken worden met de klinische studies. Daarnaast wordt het effect op de uitkomsten van de intrinsieke doelmatigheid onderzocht.

5.5. Doeltreffende toepassing van het geneesmiddel in de dagelijkse praktijk

Op basis van de resultaten uit de patiëntenregistratie kan een uitspraak gedaan worden over de doeltreffende toepassing van voriconazol in de dagelijkse praktijk.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat het voorgestelde Nederlandse registratieonderzoek een zinvolle studie is waarbij uiteindelijk een uitspraak kan worden gedaan over de doeltreffende toepassing van voriconazol in de Nederlandse praktijksituatie.

6. Uitvoerbaarheid

De aanvrager geeft aan dat een registratiestudie uitvoerbaar is in de Nederlandse situatie.

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

7. Knelpunten en randvoorwaarden

De aanvrager benoemt de volgende randvoorwaarden en knelpunten.

- bereidheid van de beroepsgroep en andere instanties bij het opzetten van een registratie
- onduidelijkheid over het uiteindelijke aantal patiënten dat kan worden geïncludeerd
- Verschuiving van het indicatiegebied van voriconazol naar andere indicaties, zoals Candida infecties, waarvoor geen therapeutische meerwaarde is vastgesteld.

De CFH onderschrijft de genoemde knelpunten en ziet als voornaamste knelpunten de mogelijke verschuiving van het indicatiegebied van voriconazol naar andere indicaties.

8. Bestaand en lopend onderzoek

In de Nederlandse Stamceltransplantatie Registratie 'TYPHON' worden vele gegevens verzameld bij patiënten bij wie invasieve aspergillose veel voorkomt. De aanvrager zou onder andere van deze registratie gebruik kunnen maken.

9. Eindconclusie

De CFH is van oordeel dat de vraagstelling voldoende is uitgewerkt en dat op basis van de beschreven modelstudie en het uitkomstenonderzoek een uitspraak over zowel de doelmatigheid als de doeltreffende toepassing mogelijk is over 3 jaar.

10. 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. Jansen JP, Meis JF, Blijlevens NM and van 't Wout JW. Economic evaluation of voriconazole in the treatment of invasive aspergillosis in the Netherlands. Current medical research and opinion 2005; 21(10): 1535-1546

5. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N. Eng J Med* 2002; 347: 408-415
6. Boogaerts M, Winston DJ, Bow EJ, et al. Intravenous and oral itraconazole versus intravenous amphotericin B deoxycholate as empirical antifungal therapy for persistent fever in neutropenic patients with cancer who are receiving broad-spectrum antibacterial therapy. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2001 Sep 18;135(6):412-22.
7. Caillot D, Bassaris H, McGeer A, et al. Intravenous itraconazole followed by oral itraconazole in the treatment of invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematologic malignancies, chronic granulomatous disease, or AIDS. *Clin Infect Dis* 2001; 33(8): 83-90