

De Nederlandse Zorgautoriteit NZa  
T.a.v. mr. drs. T.W. Langejan  
Postbus 3017  
3502 GA Utrecht

Uw brief van  
---

Uw kenmerk  
---

Datum  
1 november 2010

Ons kenmerk  
ZA/2010130912

Behandeld door  
M. van der Graaff

Doorkiesnummer  
(020) 797 88 92

Onderwerp  
amfotericine B liposomaal (AmBisome®)

Geachte heer Langejan,

Het College voor zorgverzekeringen (CVZ) heeft de adviesaanvraag inzake amfotericine B liposomaal (AmBisome®) afgerond. De Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen (NVZ) heeft deze adviesaanvraag in het kader van de "Beleidsregel dure geneesmiddelen" bij CVZ gedeponereerd in een brief van 3 februari 2010 (10000063/hk.hp). De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft gerapporteerd over de farmacotherapeutische waarde, de kostenprognose en de vraagstelling doelmatigheidstoets van amfotericine B liposomaal (AmBisome®), ook wel aangeduid als L-AMB. Het gaat om de volgende indicaties:

- de toepassing in de tweede lijn (na voriconazol) bij de behandeling van ernstige systemische schimmelinfecties die (waarschijnlijk) zijn veroorzaakt door *Aspergillus* spp, of als eerstelijnsbehandeling wanneer de toepassing van voriconazol niet of minder geschikt is,
- de empirische behandeling van een mogelijke ernstige systemische schimmelinfectie bij patiënten met neutropenie en aanhoudende koorts,
- de behandeling van patiënten met een ernstige systemische, door zygomyeten veroorzaakte schimmelinfectie.

De eindconclusie van de CFH ten aanzien van de farmacotherapeutische waarde luidt: bij toepassing tegen door *Aspergillus* spp. veroorzaakte ernstige systemische schimmelinfecties (aspergillose) is L-AMB even werkzaam als C-AMB maar veroorzaakt minder bijwerkingen. L-AMB kan daardoor vaak hoger worden gedoseerd dan C-AMB. Wanneer een (meng-) infectie met zygomyeten niet kan worden uitgesloten, heeft L-AMB een therapeutische meerwaarde bij patiënten met een aspergillose die eerder met voriconazol zijn behandeld. Een meerwaarde is ook aanwezig wanneer patiënten in de eerste lijn niet met voriconazol kunnen worden behandeld. Bij de behandeling van patiënten met neutropenie en aanhoudende koorts als mogelijk gevolg van een ernstige systemische schimmelinfectie (empirische behandeling), is de therapeutische waarde van L-AMB vergelijkbaar met die van caspofungine en voriconazol. Wanneer een infectie met zygomyeten niet kan worden uitgesloten, is L-AMB de eerste keus. Bij door zygomyeten veroorzaakte infecties is L-AMB een behandeling van eerste keus.

Voor de indicatie invasieve aspergillose komen per jaar tussen de 120 en 182 patiënten in aanmerking voor behandeling met L-AMB. De kosten variëren dan tussen de € 3,6 en € 5,5 miljoen per jaar.

Voor de indicatie invasieve zygomycose komen 19 patiënten per jaar in aanmerking bij totale kosten van € 0,8 miljoen per jaar.

Aangezien bij deze infecties de behandeling vaak al moet worden ingezet voordat de uitkomsten van de diagnostiek bekend zijn, en zich bovendien regelmatig mengvormen van infecties voordoen, is het in de praktijk ondoenlijk het onderscheid te handhaven. U dient dan ook uit te gaan van een integrale kostenprognose voor de gezamenlijke indicaties. De totale kosten voor behandeling met L-AMB voor deze indicaties voldoen aan het kostencriterium van € 2.5 miljoen per jaar voor opname in de “Beleidsregel dure geneesmiddelen”.

De CFH is van oordeel dat de vraagstelling doelmatigheidstoets vooralsnog onvoldoende is uitgewerkt. De beschreven modelstudie is bruikbaar voor het vaststellen van de doelmatigheid na 4 jaar. Het uitkomstenonderzoek op basis van de SWAB/PHARMO registratie lijkt een zinvol onderzoek dat de juiste gegevens kan opleveren voor het vaststellen van de doelmatigheid en de doeltreffende toepassing van L-AMB bij invasieve aspergillose. Het uitkomstenonderzoek dient op een aantal punten verder uitgewerkt te worden.

CVZ concludeert dat de NZa amfotericine B liposomaal (AmBisome®) aan de “Beleidsregel dure geneesmiddelen” kan toevoegen voor de aangevraagde indicaties.

Hoogachtend,

dr. A. Boer  
Lid Raad van Bestuur

# Farmacotherapeutisch rapport liposomaal amfotericine B (Ambisome®) als toegepast bij de behandeling van ernstige systemische schimmelinfecties in het kader van een aanvraag tot opname in de NZa beleidsregel dure geneesmiddelen in ziekenhuizen (BDG)

**Geneesmiddel en samenstelling:** liposomaal amfotericine B (50 mg), poeder voor infusievloeistof (lyofilisaat).

**Geregistreerde indicaties:**

- behandeling van ernstige systemische mycosen, veroorzaakt door *Candida albicans* of *Aspergillus* spp bij patiënten bij wie het gebruik van conventioneel amfotericine B (amfotericine B deoxycholaat [C-AMB]) om redenen van ernstig nierfunctieverlies is gecontra-indiceerd.
- empirische behandeling van vermoede schimmelinfecties bij patiënten met neutropenie.
- liposomaal amfotericine B (L-AMB) is ook met succes toegepast bij de behandeling van viscerale leishmaniasis. Bij immuun-gecompromitteerde patiënten (zoals met HIV besmette patiënten) kwamen, evenals na andere vormen van behandeling van viscerale leishmaniasis bij deze patiënten, frequent recidieven voor.

Voor het geëigende gebruik van anti-schimmelmiddelen moeten nationale en/of lokale richtlijnen in acht genomen worden.

**Indicaties waarvoor opname in de BDG wordt gevraagd:**

- de toepassing in de tweede lijn (na voriconazol) bij de behandeling van ernstige systemische schimmelinfecties die (waarschijnlijk) zijn veroorzaakt door *Aspergillus* spp, of als eerstelijnsbehandeling wanneer de toepassing van voriconazol niet of minder geschikt is,
- de empirische behandeling van een mogelijke ernstige systemische schimmelinfectie bij patiënten met neutropenie en aanhoudende koorts,
- de behandeling van patiënten met een ernstige systemische, door zygomyeten veroorzaakte schimmelinfectie.

**Dosering:** de startdosis is 1 mg/kg/dag. Zonodig geleidelijk opvoeren tot 3 mg/kg/dag. Bij door *Aspergillus* spp veroorzaakte infecties zonodig geleidelijk opvoeren tot 5 mg/kg/dag. Bij patiënten met febriële neutropenie die niet hebben gereageerd op minimaal 96 uur behandeling met antibiotica (empirische behandeling) wordt een dosis van 5 mg/kg/dag aanbevolen.

**Werkingsmechanisme:** amfotericine B is een tegen schimmelinfecties gericht macrocyclisch breed spectrum antimycoticum van het polyeen-type. Doorgaans hebben deze middelen een fungicide effect dat tot stand komt door binding aan het voor de opbouw van het schimmelcelmembraan noodzakelijke ergosterol. Binding leidt tot beschadiging van het celmembraan en een verlies van intracellulaire bestanddelen waardoor uiteindelijk celdood optreedt.

**Samenvatting therapeutische waarde:**

**Gunstige effecten:** - bij de behandeling van bewezen of waarschijnlijk door *Aspergillus* spp. veroorzaakte infecties is voriconazol werkzamer dan C-AMB. Op basis van indirecte vergelijking is L-AMB even werkzaam als C-AMB. Vooral wanneer een (meng-)infectie met zygomyeten niet kan worden uitgesloten, is L-AMB de eerste keus bij eerder met voriconazol behandelde patiënten.

- bij de behandeling van een mogelijke ernstige invasieve schimmelinfectie (empirische behandeling) is het effect van C-AMB en L-AMB vergelijkbaar. Het effect van caspofungine en voriconazol is vergelijkbaar met dat van L-AMB.

**Ongunstige effecten:** de toepassing van C-AMB leidt bij veel patiënten tot infusiegerelateerde bijwerkingen. Daarnaast is C-AMB vaak sterk nefrotoxisch. De niertoxiciteit is dosisgerelateerd. L-AMB veroorzaakt minder bijwerkingen en niertoxiciteit dan C-AMB. Voriconazol veroorzaakt bij ongeveer 30% van de patiënten doorgaans voorbijgaande veranderingen van het gezichtsveld. Ook de toepassing van voriconazol leidt tot infusiegerelateerde bijwerkingen. Voriconazol veroorzaakt vaak een verandering en/of een soms ook sterke afname van de leverfunctie. Wat betreft ernst en frequentie van de bijwerkingen is het veiligheidsprofiel van QL-LAMP vergelijkbaar met dat van voriconazol. Hierbij weegt het hepatotoxische effect van voriconazol op tegen de door QL-LAMP veroorzaakte nefrotoxiciteit. Caspofungine veroorzaakt infusiegerelateerde bijwerkingen. Het bijwerkingenprofiel van caspofungine is iets gunstiger dan dat van L-AMB. Caspofungine is ook minder nefrotoxisch.

**Ervaring:** met L-AMB is ruime ervaring opgedaan.

**Toepasbaarheid:** de toepasbaarheid van L-AMB wordt beperkt door de mogelijk verminderde nierfunctie en de daarbij vaak voorkomende hypokaliëmie. Voriconazol kan niet altijd worden toegepast in combinatie met geneesmiddelen die door CYP450 enzymen in de lever worden gemetaboliseerd (i.h.b. CYP3A4). Ook lever- en nierfunctiestoornissen beperken de toepasbaarheid van dit middel. Als azool is voriconazol geassocieerd met QT-verlenging.

**Gebruiksgemak:** L-AMB is bestemd voor intraveneuze toediening.

**Eindconclusie:** bij toepassing tegen door *Aspergillus* spp. veroorzaakte ernstige systemische schimmelinfecties (aspergillose) is L-AMB even werkzaam als C-AMB maar veroorzaakt minder bijwerkingen. L-AMB kan daardoor vaak hoger worden gedoseerd dan C-AMB. Wanneer een (meng-) infectie met zygomyceten niet kan worden uitgesloten, heeft L-AMB een therapeutische meerwaarde bij patiënten met een aspergillosedie eerder met voriconazol zijn behandeld. Een meerwaarde is ook aanwezig wanneer patiënten in de eerste lijn niet met voriconazol kunnen worden behandeld. Bij de behandeling van patiënten met neutropenie en aanhoudende koorts als mogelijk gevolg van een ernstige systemische schimmelinfectie (empirische behandeling), is de therapeutische waarde van L-AMB vergelijkbaar met die van caspofungine en voriconazol. Wanneer een infectie met zygomyceten niet kan worden uitgesloten, is L-AMB de eerste keus. Bij door zygomyceten veroorzaakte infecties is L-AMB een behandeling van eerste keus.

## 1. Aandoening

Invasieve (systemische) schimmelinfecties worden meestal veroorzaakt door *Candida albicans* en *Aspergillus* spp. Door cryptokokken en zygomyceten veroorzaakte infecties treden veel minder vaak op. Vaak levensbedreigende schimmelinfecties in het bloed of normaliter steriele organen (i.h.b. de longen) treden vooral op bij patiënten met een verminderde afweer, zoals bij een na chemotherapie voor een maligne aandoening ontstane neutropenie, patiënten die in het kader van de behandeling van een maligne aandoening een hematopoiëtische stamceltransplantatie hebben ondergaan, patiënten bij wie een orgaantransplantatie is uitgevoerd, intensive-care patiënten, patiënten met HIV/AIDS en bij pasgeborenen (Patterson 2005<sup>1</sup>; SWAB-richtlijn 2008/Oude Lashof et al. 2009<sup>2</sup>). Door het beperkte aantal patiënten doen ernstige systemische schimmelinfecties zich echter relatief weinig voor. Desondanks stijgt het aantal patiënten met door *Aspergillus* spp. veroorzaakte infecties<sup>1,2</sup> (Lass-Flörl 2009<sup>3</sup>). Afhankelijk van een aantal onderliggende risicofactoren

kan de incidentie van door *Aspergillus* spp veroorzaakte infecties na een stamceltransplantatie of bij patiënten met een hematologische maligne aandoening als acute myeloïde leukemie (AML) oplopen tot meer dan 10%<sup>1-3</sup>.

**Diagnostiek:** men onderscheidt bewezen, waarschijnlijke en mogelijke systemische schimmelinfecties (Ascioglu et al. 2002<sup>4</sup>). Voor onderzoeksdoeleinden wordt doorgaans gebruik gemaakt van de EORTC/MSG criteria die zijn gebaseerd op de aanwezigheid van koorts en andere klinische verschijnselen en de resultaten van radiologisch en microbiologisch onderzoek<sup>2,4</sup> (Segal et al. 2008<sup>5</sup>). In de praktijk wordt door het spoedeisende karakter van de aandoening soms alleen behandeld op basis van klinische verschijnselen als koorts en sepsis (empirische therapie). In dit kader is er sprake van een mogelijke systemische schimmelinfectie wanneer bij patiënten met neutropenie (< 500 neutrofielen/mm<sup>3</sup> bloed) die met breed spectrum antibiotica worden behandeld, de koorts langdurig (> 96 uur) aanhoudt<sup>1-3</sup>. Ter voorkoming van een systemische schimmelinfectie worden patiënten met neutropenie soms ook profylactisch of pre-emptief behandeld<sup>2</sup> (Pagano et al. 2009<sup>6</sup>). Omdat deze behandelingen buiten het kader van deze aanvraag vallen, wordt deze toepassing van L-AMB niet in dit rapport besproken.

**Behandeling:** voor het medicamenteuze (deel-)behandeling van systemische schimmelinfecties zijn inmiddels verscheidene middelen beschikbaar. Door verschillende schimmelsoorten veroorzaakte infecties kunnen daardoor meer gericht worden behandeld. Als breed spectrum antimycoticum is het al vanaf 1958 beschikbare amfotericine B actief tegen een groot aantal schimmels<sup>1,2,7</sup>. Het streven de niertoxiciteit van C-AMB (als deoxycholaat) te verminderen heeft geleid tot de ontwikkeling van lipide formuleringen van amfotericine B zoals het in dit rapport besproken liposomale amfotericine B (Ambisome®)(L-AMB), en het amfotericine B lipidencomplex (Abelcet®)(ABLC)<sup>1</sup>. Van de azolen, een belangrijke klasse antimycotica, is voriconazol de eerste keus bij de behandeling van een bewezen of waarschijnlijke aspergillose<sup>2</sup>. Behalve met resistentie van *Aspergillus* spp. tegen dit middel bij 5-10% van de patiënten, wordt het falen van een behandeling met voriconazol ook geassocieerd met de aanwezigheid van een (meng-)infectie met zygomyceten<sup>1,2,6</sup>. Van de meer recent beschikbaar gekomen echinocandines wordt ook caspofungine (Cancidas®) toegepast bij door *Aspergillus* spp. veroorzaakte infecties<sup>1,2,6</sup>.

In haar landelijke richtlijn voor de behandeling van systemische schimmelinfecties kwam de Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB) eind 2008 tot de volgende, in het kader van de aanvraag tot opname in de BDG van belang zijnde aanbevelingen voor de toepassing van L-AMB:

- volwassen patiënten en kinderen (> 2 jr) met een bewezen of waarschijnlijke aspergillose dienen als eerste met voriconazol te worden behandeld (bij kinderen < 2 jr is ABLC een alternatief),
- bij resistentie tegen voriconazol is L-AMB de eerste keus,
- wanneer bij het falen van voriconazol de mogelijkheid bestaat van een door zygomyceten veroorzaakte menginfectie is L-AMB de eerste keus,
- mogelijke systemische schimmelinfectie (empirische behandeling) bij volwassenen kunnen worden behandeld met caspofungine, L-AMB, en voriconazol. Bij kinderen (> 2 jr) L-AMB, ABLC of voriconazol.
- een door zygomyceten veroorzaakte infectie dient te worden behandeld met L-AMB of ABLC in een dosering van tenminste 5 mg/kg/dag.

Bij het samenstellen van de SWAB-richtlijn is gebruik gemaakt van vrijwel alle beschikbare onderzoeken, niet alleen RCT's met een mate van bewijskracht op het niveau 2, maar vaak ook open onderzoeken op het niveau B, of zelfs C<sup>2</sup>.

## 2. Beoordelingsmethode

### 2.a. Beoordeelde indicaties

Voor de toepassing bij bewezen of waarschijnlijke systemische schimmelinfecties<sup>2,4</sup> is voriconazol eerder vergeleken met onder meer L-AMB (farmacotherapeutisch rapport [FR] voriconazol 2008). De door de CFH vastgestelde therapeutische waarde van voriconazol en L-AMB bij deze indicatie kwam hierbij overeen met de door de SWAB later in haar richtlijn gedane aanbeveling<sup>2</sup>. De aanvraag tot opname van L-AMB in de BDG voor deze indicatie is overeenkomstig de aanbeveling van de richtlijn<sup>2</sup>. In dit rapport wordt deze indicatie daarom slechts kort besproken. Door het ontbreken van vergelijkend klinisch onderzoek, voornamelijk als gevolg van de zeer geringe

incidentie van door zygomyceten veroorzaakte infecties, wordt in dit rapport niet ingegaan op het aanbevolen (maar als zodanig niet-geregistreerde) gebruik van L-AMB bij deze infecties<sup>7</sup>. De voorliggende beoordeling beperkt zich daarom vooral tot de toepassing van L-AMB bij mogelijke systemische schimmelinfecties (empirische behandeling).

## **2.b. Vergelijkende behandeling**

Op basis van de geregistreerde indicaties kan bij de behandeling van mogelijke schimmelinfecties gebruik worden gemaakt van C-AMB, L-AMB, ABLC, AMB als colloïdale dispersie en caspofungine. Volgens de SWAB-richtlijn wordt voriconazol toegepast bij de behandeling van zowel bewezen, waarschijnlijke als vermoede invasieve schimmelinfecties<sup>2,8</sup>.

## **2.c. Verantwoording literatuuronderzoek**

Bij de beoordeling wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van het EPAR/NPAR en de IB-tekst<sup>7</sup> van het registratiedossier, en van direct vergelijkende onderzoeken, die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Van L-AMB is geen EPAR of NPAR beschikbaar. Een literatuuronderzoek is uitgevoerd met de meest recente bestanden van Medline, Embase en Cochrane op 24 maart 2010. Alleen of in combinatie zijn daarbij de volgende zoektermen gebruikt: 'fungal infection', 'invasive aspergillosis', 'invasive mycosis', 'aspergillosis', 'zygomycosis', '(liposomal) amphotericin B', 'caspofungin', 'echinocandin' en 'voriconazole'. Dit onderzoek leverde één referentie op die niet bij de totstandkoming van de SWAB richtlijn in 2008 beschikbaar was en die niet in het dossier van de fabrikant was opgenomen (Goldberg et al. 2008<sup>9</sup>).

## **3 Therapeutische waarde**

De therapeutische waarde van L-AMB is beoordeeld op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

### **3.a. Gunstige effecten - werkzaamheid**

De werkzaamheid van middelen die worden toegepast bij de behandeling van systemische schimmelinfecties wordt uitgedrukt door de mate waarin een behandeling met deze middelen symptomen en de ziekteverwekkende schimmel doet verminderen of verdwijnen. Onder een 'succesvolle' behandeling verstaat de EORTC/MSG het bereiken van een complete of partiële respons<sup>5</sup>. Een complete respons omvat tegenwoordig een overlevingsduur overeenkomend met een vooraf vastgestelde observatieperiode (12 of 6 weken), het verdwijnen van alle aan de infectie toe te schrijven ziekteverschijnselen en radiologische abnormaliteiten, en een mycologisch bewijs dat de ziekte niet meer aanwezig is. Behalve het overlevingscriterium geldt bij een partiële respons dat aan de infectie toe te schrijven ziekteverschijnselen en radiologische abnormaliteiten duidelijk zijn afgenomen en dat de schimmel is verdwenen of dat het aantal organismen ('fungal burden') in het bloed en/of aangetaste organen is afgenomen als bepaald met behulp van een kwantitatieve en gevalideerde 'marker'. Voor door specifieke schimmelsoorten veroorzaakte infecties gelden aanvullende criteria. Wordt alleen aan het overlevingscriterium voldaan en treedt geen verdere verslechtering op, dan is er sprake van een stabiele respons. Bij neutropene patiënten wordt stabilisatie ook als een 'succesvol' behandelresultaat beschouwd<sup>2,4-6</sup>.

Vooraf omdat niet bekend is door welk microorganisme de ziekteverschijnselen worden veroorzaakt, is in de hieronder beschreven onderzoeken die voor of kort na eeuwwisseling zijn uitgevoerd, de respons op een minder stringente wijze bepaald. In de meeste onderzoeken wordt het resultaat van de empirische behandeling weergegeven als de samengestelde uitkomst van de volgende criteria:

- het aantal patiënten dat zeven dagen na het afsluiten van de behandeling nog in leven is,
- het aantal patiënten bij wie tijdens de neutropenie de koorts verdwijnt,
- de mate waarin een bij aanvang van de behandeling aanwezige infectie succesvol kan worden behandeld,
- het uitblijven van een doorbraakinfectie tijdens de behandeling of binnen zeven dagen nadat de behandeling is beëindigd,
- het kunnen voortzetten van de behandeling (het niet afbreken als gevolg van bijwerkingen of onwerkzaamheid).

Gezien de ernst van een systemische schimmelinfectie, wordt het uitblijven van doorbraakinfecties als een belangrijke parameter beschouwd, een probleem bij de vaststelling is echter de

mogelijkheid dat de infectie al bij aanvang van de behandeling aanwezig was. Het verdwijnen van koorts geldt als een minder betrouwbare parameter<sup>2,4,5</sup>.

### 3.a.1. Behandeling van een bewezen of waarschijnlijke aspergillose - eerste lijn

Zowel C-AMB als voriconazol zijn actief tegen *Aspergillus* spp. Voriconazol is echter werkzamer dan C-AMB<sup>1,2,6</sup>(FR voriconazol 2008). Tenzij er sprake is van resistentie en L-AMB is aangewezen, dienen volgens de SWAB-richtlijn volwassenen en kinderen (> 2jr) daarom als eerste met voriconazol te worden behandeld<sup>2</sup>. In het FR is L-AMB op basis van het door C-AMB teweeggebrachte effect op indirecte wijze met voriconazol vergeleken. Daarvoor waren de resultaten beschikbaar van een drietal gerandomiseerde onderzoeken waarin L-AMB (5 mg/kg/dag [N=26]) werd vergeleken met C-AMB (4-6 mg/kg/dag [N=29])(Leenders et al. 1998<sup>10</sup>) of waarin twee doseringen L-AMB met elkaar zijn vergeleken (Ellis et al. 1998<sup>11</sup>: 1 mg/kg/dag [N=41] vs 4 mg/kg/dag [46]; Cornely et al. 2007<sup>12</sup>: 3 mg/kg/dag [N=103] vs initieel 10 mg/kg/dag, na 14 dagen gevolgd door 3 mg/kg/dag [N=92]). In het eerste onderzoek, waarin de werkzaamheid niet volgens de EORTC/MSG criteria werd beoordeeld, was het effect van L-AMB niet verschillend van dat van C-AMB<sup>10</sup>. In de vergelijkende onderzoeken was er tussen de doseringen geen onderling verschil in effect<sup>11,12</sup> (zie het FR voriconazol [2008]).

### 3.a.2. Behandeling van een bewezen of waarschijnlijke invasieve aspergillose - tweede lijn

Als de eerstelijnsbehandeling met voriconazol door het optreden van bijwerkingen niet kan worden voortgezet, het resultaat ervan onvoldoende is, of als niet met voriconazol kan worden behandeld, dient een ander middel te worden toegepast<sup>2</sup>. Met als oogmerk ook eventuele door zygomyceten veroorzaakte (meng-)infecties te behandelen, wordt in de SWAB-richtlijn lijn op basis van de resultaten van retrospectief onderzoek, L-AMB aangemerkt als middel van eerste keus<sup>2</sup>.

**Conclusie:** bij de behandeling van een bewezen of waarschijnlijke aspergillose is voriconazol werkzamer dan C-AMB. Op basis van indirecte vergelijking is L-AMB even werkzaam als C-AMB. L-AMB is de eerste keus bij patiënten met voriconazol-resistente *Aspergillus* spp of als tweedelijnsbehandeling bij eerder met voriconazol behandelde patiënten<sup>2,6</sup>. Dit geldt in het bijzonder wanneer een (meng-) infectie met zygomyceten niet kan worden uitgesloten.

### 3.a.3. Behandeling van mogelijke systemische schimmelinfecties (empirische therapie)

In een tweetal gerandomiseerde onderzoeken is de werkzaamheid van L-AMB bij patiënten met neutropenie vergeleken met die van C-AMB (Prentice et al. 1997<sup>13</sup>; Walsh et al. 1999<sup>14</sup>) en ABLC (Wingard et al. 2000<sup>15</sup>). In twee andere gerandomiseerde fase III onderzoeken is de werkzaamheid van L-AMB vergeleken met die van respectievelijk voriconazol (Walsh et al 2002<sup>16</sup>) en caspofungine (Walsh et al. 2004<sup>17</sup>)(tabel 1). Met uitzondering van de door **Prentice et al.** beschreven onderzoek<sup>10</sup> waarin de uitkomsten voor de ITT-populatie zijn berekend, hebben de uitkomsten van deze onderzoeken betrekking op patiënten aan wie de behandeling tenminste één keer werd toegediend ('modified' ITT-population)<sup>12-14</sup>. In tegenstelling tot het door **Prentice et al.** beschreven onderzoek, is bij deze onderzoeken onder gebruikmaking van de bovengenoemde criteria het responspercentage op meervoudige wijze bepaald<sup>12-14</sup>.

**Tabel 1. Behandeling van mogelijke schimmelinfecties bij patiënten met neutropenie en aanhoudende koorts: met L-AMB uitgevoerde vergelijkende klinische onderzoeken en werkzaamheid.**

Onderzoek en opzet/Categorie	Geneesmiddel	Patiënten	Gemiddelde behandelduur en vervolgduur (dagen)	Responspercentage (zie tabel 2 voor afzonderlijke componenten)(%)
Prentice et al. 1997 <sup>13</sup>  (TB/OL/A2)	L-AMB vs C-AMB	NITT=338 NmITT=335	L-AMB/1: NB; NB L-AMB/3: NB; NB C-AMB/0,6: NB; NB	L-AMB/1: 58 L-AMB/3: 64 C-AMB/0,6: 49  L-AMB3 vs C-AMB: P=0,03
Walsh et al. 1999 <sup>14</sup>  (DB/A2)	L-AMB vs C-AMB	NITT= 702 NmITT= 687	L-AMB/3: 10,8 ± 8,9; NB C-AMB/0,6: 10,3 ± 8,9; NB	L-AMB/3: 50 C-AMB/0,6: 49
Wingard et al. 2000 <sup>15</sup>  (TB/A2)	L-AMB vs ABLC	NITT=250 NmITT=244	L-AMB/3: 8,6 ± 5,5; NB L-AMB/5: 8,3 ± 7,4; NB ABLC/5: 7,5 ± 6,6; NB	L-AMB/3: 40 L-AMB/5: 42 ABLC/5: 33
Walsh et al.	L-AMB vs	NITT=?	L-AMB3: 7; NB	L-AMB3: 26

2002 <sup>16</sup> (DB/A2)	voriconazol	NmITT=837	Voriconazol 12/6: 7; NB	Voriconazol 12/6: 31
Walsh et al. 2004 <sup>17</sup> (DB/PB/A2)	L-AMB vs caspofungine	NITT= 1123 NmITT=1111	L-AMB3: 12,5 (63)  Caspofungine70/50: 13 (63)	L-AMB3: 34  Caspofungine70/50: 34

DB: dubbelblind uitgevoerd; PB: placebogecontroleerd; TB: tripelblind uitgevoerd

A2: waardering vergelijkend RCT (zie ref.2).

C-AMB: conventioneel amfotericine-B

L-AMB: liposomaal amfotericine-B.

NITT: aantal patiënten op basis van Intention To Treat,

NmITT: aangepaste ITT populatie (tenminste 1 keer de behandeling toegediend).

### L-AMB vs C-AMB en ABLC

In de publicatie van **Prentice et al.** zijn de resultaten van twee, nagenoeg identiek opgezette onderzoeken bij volwassenen (N=134) en kinderen (N=204) samengevoegd. In deze drie-armige, tripelblind uitgevoerde onderzoeken zijn twee doseringen L-AMB (1 en 3 mg/kg/dag) vergeleken met C-AMB (1 mg/kg/dag)(tabel 1)<sup>13</sup>. De veiligheid van L-AMB was het primaire eindpunt. Wat betreft de respons (het verdwijnen van koorts gedurende tenminste 3 achtereenvolgende dagen en een verhoging van het aantal neutrofielen in het bloed tot tenminste 500/mm<sup>3</sup>) was de hoogste dosering L-AMB werkzaamere dan C-AMB (64% vs 49%; P=0,03). Er was geen verschil tussen de behandelgroepen wat betreft het aantal doorbraakinfecties (2 vs 3 vs 1) of de sterfte (1 vs 1 vs 1%)<sup>13</sup>. Er waren geen verschillen tussen de uitkomsten van kinderen en volwassenen<sup>13</sup>.

In een door **Walsh et al.** dubbelblind uitgevoerd onderzoek werd L-AMB (3 mg/kg/dag) met C-AMB (0,6 mg/kg/dag) vergeleken (tabel 1)<sup>14</sup>. Er werd behandeld tot het verdwijnen van de neutropenie. Wat betreft respons was er geen verschil tussen de beide behandelingen (50 vs 49%)(tabel 2). Hoewel het totale aantal doorbraakinfecties niet verschillend was, kwamen bewezen infecties bij met L-AMB behandelde patiënten echter minder vaak voor (11/343 vs 27/344; P=0,009), in het bijzonder candidemie (3/343 vs 12/344; P=0,03). Er was echter geen verschil in de sterfte: 7,3 (25/33) vs 10,5% (36/344); P=0,18)(tabel 2)<sup>14</sup>. Bij een onvoldoende effect konden de doseringen van L-AMB en C-AMB worden verhoogd. Gedurende de laatste drie dagen van de behandeling kreeg respectievelijk 25 en 10% van de patiënten een dosering van 4,5 of 6,0 mg/kg/dag L-AMB, en respectievelijk 11 en 7% 0,9 of 1,2 mg/kg/dag C-AMB. Daarentegen diende bij 15 en 27% van de met L-AMB en C-AMB behandelde patiënten de uitgangsdosering te worden verlaagd<sup>11</sup>.

In een drie-armig, dubbelblind uitgevoerd onderzoek is door **Wingard et al.** L-AMB (3 en 5 mg/kg/dag) ook met ABLC (5 mg/kg/dag) vergeleken<sup>15</sup>. Het primaire eindpunt van dit onderzoek was niet de respons maar het verschil in infusiereacties (oa. koude rillingen, stijfheid en koorts) op de dag van eerste toediening. Bij met L-AMB behandelde patiënten traden minder reacties op dan bij met ABLC behandelde patiënten (19 en 24% vs 62%; P< 0,001 [beide doseringen]). Dit gold ook voor het optreden van koorts (24 en 20% vs 58%; P<0,001). Er was echter geen verschil in werkzaamheid tussen de drie behandelgroepen (40 vs 42 vs 33%; NS).

**Tabel 2. Afzonderlijke bij de bepaling van de respons gebruikte eindpunten in de fase III onderzoeken met bij de empirische behandeling van systemische schimmelinfecties toegepaste middelen (aantal patiënten en percentage).**

	Walsh et al. 1999 <sup>14</sup>		Wingard et al. 2000 <sup>15</sup>		Walsh et al. 2002 <sup>16</sup>		Walsh et al. 2004 <sup>17</sup>	
	C-AMB	L-AMB	ABLC	L-AMB	Voriconazol	L-AMB	Caspofungine	L-AMB
	N=343	N=344	N=78	N=81	N=415	N=422	N=556	N=539
Geen doorbraakinfectie	307 89%	309 90% NS	79 98%	75 96%	407 98%	401 95% P=0,02	527 95%	515 95% NS
Overleving 7 dagen na start <sup>1</sup> /afloop <sup>2</sup> van de behandeling	308 90% <sup>1</sup>	318 93% <sup>1</sup> NS	--	--	382 92% <sup>2</sup>	397 94% <sup>2</sup> NS	515 93% <sup>2</sup>	481 89% <sup>2</sup> P=0,05
Behandeling niet voortijdig gestaakt	280 81%	294 86% NS	53 68%	71 88%	374 90%	394 93% NS	499 90%	461 85% P=0,03
Verdwijnen van koorts tijdens neutropenie	200 58%	199 58% NS	57 70%	57 73%	135 33%	154 37% NS	229 41%	223 41% NS
Succesvolle								



behandeling van bij start al aanwezige infectie	8/11 73%	9/11 82% NS	--	--	6/13 46%	4/6 67% NS	14/27 52%	7/27 26% P=0,04
Succespercentage samengesteld eindpunt	172 49%	170 50% NS	26 33%	34 42%	108 26%	129 31% NS	190 34%	181 34% NS

NB: wegens het kleine aantal patiënten zijn de uitkomsten van het onderzoek van Wingard et al.<sup>15</sup> niet statistisch geëvalueerd.

### L-AMB vs voriconazol

In een gerandomiseerd open-label onderzoek vergeleken **Walsh et al.** L-AMB (3 mg/kg/dag) met voriconazol (12 mg/kg op dag 1, gevolgd door 6 mg/kg/dag IV of 400 mg/dag na tenminste 3 dagen IV behandeling)(tabel 1)<sup>16</sup>. De behandeling werd voortgezet tot 72 uur na het verdwijnen van de neutropenie, met een maximumduur van 84 dagen (alleen bij patiënten met een bewezen infectie). Op basis van het samengestelde eindpunt bedroeg het responspercentage bij met L-AMB behandelde patiënten 31% tegen 26% bij met voriconazol behandelde patiënten. Doordat het betrouwbaarheidsinterval van het verschil de vastgestelde grenswaarde overschreed, was het effect van voriconazol formeel niet gelijk aan dat van L-AMB. Van vier van de vijf afzonderlijke eindpunten was de uitkomst voor de beide middelen niet verschillend (tabel 2). Doorbraakinfecties traden echter minder vaak op bij met voriconazol behandelde patiënten: 1,9 vs 5% (P=0,02). Het verschil werd vooral gevonden bij hoog-risico patiënten bij wie een hematopoïetische stamceltransplantatie was uitgevoerd of bij wie leukemie was teruggekeerd (1,4 vs 9,2%; P=0,003). Wegens een gebrek aan respons werd de behandeling met voriconazol vaker voortijdig afgebroken dan die met L-AMB (22 vs 5 patiënten; P=0,001). Aanhoudende koorts was hiervan de voornaamste oorzaak (14 vs 2 patiënten; P=0,002)<sup>16</sup>.

### L-AMB vs caspofungine

In een derde door **Walsh et al.** uitgevoerd onderzoek bij 1.111 patiënten met voornamelijk AML werd L-AMB (3 mg/kg/dag) vergeleken met caspofungine (70 mg op dag 1, daarna 50 mg/dag)<sup>17</sup>. De behandeling werd voortgezet tot 72 uur na het verdwijnen van de neutropenie, met een maximumduur van 28 dagen. Bij aanhoudende koorts en achteruitgang van de klinische toestand na vijf dagen behandeling kon de dosering van caspofungine worden verhoogd tot 70 mg/dag (13,3 % van de behandelde patiënten) of tot 5,0 mg/kg/dag L-AMB (14,3 % van de behandelde patiënten). Voor het samengestelde eindpunt was in beide behandelgroepen de respons gelijk: 34% vs. 34%. Voor drie van de vijf afzonderlijke eindpunten was caspofungine echter werkzaam dan L-AMB: bij patiënten met een schimmelinfectie bij aanvang van de behandeling (52 vs. 26%; P=0,04), het voortijdig staken van de behandeling (10 vs 15%; P=0,03) en de overleving tot tenminste zeven dagen na afloop van de behandeling (93 vs 89%, P=0,05)(tabel 2)<sup>14</sup>. Negen weken na de start van de behandeling was voor caspofungine het overlevingspercentage significant hoger was dan dat van L-AMB (P=0,04)<sup>14</sup>.

**Discussie:** op basis van de samengestelde respons zijn C-AMB, L-AMB, voriconazol en caspofungine even werkzaam. Op basis van de afzonderlijke eindpunten lijkt caspofungine echter iets werkzaam dan de andere middelen. Het is niet duidelijk waarom in latere onderzoeken<sup>16,17</sup> het responspercentage lager is dan in de eerdere onderzoeken<sup>13-15</sup>. In alle onderzoeken hadden de meeste patiënten neutropenie als gevolg van een stamceltransplantatie en/of was deze het gevolg van een hematologische maligne aandoening, in het bijzonder AML. In de meeste onderzoeken was het aantal doorbraakinfecties relatief gering ( $\leq 5\%$ )<sup>13,15-17</sup>. Het is niet duidelijk waarom dit percentage in het onderzoek van Walsh et al. (L-AMB vs C-AMB) bijna twee keer zo hoog was<sup>14</sup>. Er is geen duidelijke maat voor de effectiviteit van de behandeling. De sterfte werd alleen bepaald tijdens en gedurende een korte periode (1 week) na de behandeling<sup>14-17</sup> en is verwerkt in de respons. De EORTC beveelt tegenwoordig toepassing aan gedurende een langere periode (6-12 weken)<sup>5</sup>. In dat geval kan het effect van de empirische behandeling op de overleving ook worden beïnvloed door de sterfte die optreedt als gevolg van het voortschrijden van de onderliggende (maligne) aandoening (aanhouden van de neutropenie). Bij een meta-analyse op basis van patiëntengegevens werd de effectiviteit van verschillende behandelingen bepaald aan de hand van de totale sterfte als opgetreden tijdens de behandeling en gedurende de vervolperiode (welke echter niet in alle onderzoeken gelijk was) en het aantal tijdens de behandeling opgetreden systemische schimmelinfecties<sup>9</sup>. L-AMB bleek effectiever te zijn dan C-AMB en andere amfotericine-B formuleringen (RR sterfte: 1,57; 95% CI:1,10-2,23; RR infecties: 1,48; 95% CI: 0,98-2,25). De effectiviteit van L-AMB en caspofungine was vergelijkbaar<sup>9</sup>.

Bij de behandeling van een bewezen of waarschijnlijke aspergillose bedraagt de dosering van L-AMB één drie mg/kg/dag. Zonodig kan deze worden verhoogd tot 5 mg/kg/dag/<sup>7</sup>.

**Conclusie:** toegepast als behandeling van mogelijke systemische schimmelinfecties bij patiënten met neutropenie en aanhoudende koorts, is het therapeutische effect van C-AMB, L-AMB, voriconazol en caspofungine vergelijkbaar.

### 3.a.4. Door zygomyeten veroorzaakte systemische infecties

Op basis van gegevens uit niet-vergelijkende klinische onderzoeken beveelt de SWAB-richtlijn aan L-AMB of ABLC te gebruiken bij de behandeling van (mogelijke) door zygomyeten veroorzaakte infecties<sup>2</sup>. De incidentie van deze infecties is zeer gering<sup>2,3</sup>. In de met L-AMB uitgevoerde klinische onderzoeken bij patiënten met een mogelijke systemische schimmelinfectie kwamen door zygomyeten veroorzaakte infecties (bij aanvang van de behandeling aanwezig of als doorbraakinfectie) sporadisch voor<sup>13-17</sup>.

## 3.b. Ongunstige effecten - bijwerkingen

### 3.b.1 Infusiegerelateerde bijwerkingen

Ongeveer 86% van de patiënten doorliep de met L-AMB verrichte onderzoeken<sup>10-17</sup>. Voor met C-AMB behandelde patiënten ligt dit percentage lager<sup>13,14</sup>. Ook kwam het bij deze patiëntengroep vaker tot een dosisverlaging<sup>13,14</sup>. Ten opzichte van met L-AMB behandelde patiënten braken voornamelijk als gevolg van bijwerkingen uit de C-AMB groep meer patiënten de behandeling voortijdig af<sup>11,14</sup>. Het stakingspercentage van met voriconazol of caspofungine behandelde patiënten was echter lager<sup>16,17</sup>.

Het bijwerkingenprofiel van C-AMB en L-AMB is overeenkomstig<sup>7,13,14,18</sup>. Leverfalen is een zeldzame en soms fataal verloopende specifieke bijwerking van L-AMB<sup>7</sup>. Tijdens of kort na de toediening van L-AMB ontstaan zeer vaak infusiegerelateerde bijwerkingen, in het bijzonder koorts, rillingen, stijfheid. Ook misselijkheid, braken, roodheid in het gelaat, gebrek aan eetlust, benauwdheid, hypotensie, hypertensie, tachycardie, gewrichtspijn, pijn op de plaats van injectie, huidreacties, spierkramp, en hoofdpijn komen veelvuldig voor<sup>7</sup>. Anafylactische en/of allergische reacties komen weinig voor. Door de toedieningssnelheid te verlagen en/of patiënten vooraf te behandelen een antihistaminicum, een anti-emeticum, een corticosteroïd en/of paracetamol kan het optreden van infusiegerelateerde bijwerkingen sterk worden beperkt. Andere bijwerkingen zijn het ontstaan van anemie, hyperglycemie en veranderingen van de gal- en leverfunctie (oa. bilirubinemie en verhoogde alkalische fosfatasespiegels)<sup>7,13-17</sup>.

In een onderzoek waarin empirisch toegepast L-AMB (3 mg/kg/dag) met C-AMB (0,6 mg/kg/dag) werd vergeleken en volwassen patiënten op de dag van eerste toediening geen premedicatie had gekregen traden bij met L-AMB behandelde patiënten aanmerkelijk minder koorts (16 vs 44%;  $P \leq 0,001$ ), rillingen en stijfheid (18 vs 54%;  $P \leq 0,001$ ) en andere infusiegerelateerde bijwerkingen op (17 vs 24%;  $P \leq 0,05$ )<sup>5,14</sup>. Bij met L-AMB behandelde patiënten traden ook significant minder ernstige en/of levensbedreigende bijwerkingen op : koorts: 7 vs 20% ( $P < 0,001$ ); rillingen 10 vs 43% ( $P < 0,001$ , benauwdheid: 6 vs 11% ( $P < 0,05$ ); misselijkheid: 4 vs 7% ( $P < 0,05$ ); braken: 1 vs 6% ( $P < 0,01$ )<sup>x</sup>. Eenzelfde vermindering van het aantal bijwerkingen werd waargenomen in een onderzoek waarin L-AMB met ABLC werd vergeleken<sup>15</sup>.

De voornaamste bijwerking van voriconazol is het ontstaan van visusstoornissen die optreden bij 20-30% van de met dit middel behandelde patiënten<sup>8,16</sup>. Gedurende korte tijd is hierbij is de visuele perceptieveranderd of versterkt, het zicht onduidelijk (wazigheid), het kleuren zien veranderd op en/of er is sprake van fotofobie. Ook kunnen zich infusiegerelateerde bijwerkingen voordoen. Diarree en perifeer oedeem zijn ook veelvoorkomende, kenmerkende bijwerkingen van voriconazol<sup>8,16</sup>. Hematologische bijwerkingen, aandoeningen van het centrale zenuwstelsel en psychische stoornissen (angst, depressie, duizeligheid, hallucinaties, verwardheid) en vaataandoeningen komen eveneens vaak voor. De toepassing van voriconazol leidt ook vaak tot een verstoring van de leverfunctie (10-15%) en daaraan gerelateerde aandoeningen<sup>8,16</sup>. In vergelijking met L-AMB kwamen bij de empirische toepassing van voriconazol aanmerkelijk minder infusiegerelateerde reacties voor, in het bijzonder rillingen (30 vs 14%;  $P < 0,001$ ) en benauwdheid (9 vs 1%;  $P < 0,001$ )<sup>16</sup>. Verhoogde leverfunctiewaarden werden in dit onderzoek waargenomen bij < 10% van de patiënten. Er waren echter geen significante verschillen in bijwerkingen tussen met L-AMB en voriconazol behandelde patiënten<sup>8,16</sup>.

Bij toepassing van caspofungine ontstaan soms infusiegerelateerde bijwerkingen<sup>17,19</sup>. Ook kan flebitis op de plaats van injectie ontstaan. In vergelijking met caspofungine leidde de toepassing van L-AMB bij volwassenen tot aanmerkelijk meer infusiegerelateerde bijwerkingen: 52 vs 35% ( $P < 0,001$ ), vooral koude rillingen, misselijkheid en braken<sup>17</sup>. Alleen koorts trad in gelijke mate bij de beide patiëntengroepen op (19 vs 17%)<sup>17</sup>.

### 3.b.2 Niertoxiciteit

De toepassing van C-AMB leidt vaak tot een afname van de nierfunctie en/of het ontstaan van nierfunctieafwijkingen als bepaald door een tweevoudig verhoogde serum creatininespiegel en het optreden van hypokaliëmie<sup>13,14,18</sup>. Hypocalciëmie, hypomagnesiëmie, hyponatriëmie, renale tubulaire acidose en nefrocalcinose worden ook vaak waargenomen. Renale bijwerkingen nemen doorgaans af en/of verdwijnen wanneer de behandeling met C-AMB wordt gestaakt<sup>5,7-14</sup>. Een blijvende verslechtering van de nierfunctie treedt echter relatief vaak op, vooral wanneer hoge cumulatieve hoeveelheden (meer dan 5 g) C-AMB zijn toegediend (1-3 g over een periode van 3-4 weken is gebruikelijk)<sup>18</sup>.

In het onderzoek waarin bij patiënten met een bewezen of waarschijnlijke systemische schimmelinfectie C-AMB (1 mg/kg/dag) met L-AMB (5 mg/kg/dag) werd vergeleken kwam nefrotoxiciteit bij 12% van de met L-AMB behandelde patiënten voor tegenover 41% bij de met C-AMB behandelde patiënten<sup>10</sup>. Bij toepassing van een lage dosering L-AMB (1 mg/kg/dag) kwam in deze patiëntengroep nefrotoxiciteit nog maar bij 2% van de patiënten voor tegenover 11% bij met een hoge dosering L-AMB (5 mg/kg/dag) behandelde patiënten<sup>11</sup>. In overeenstemming hiermee gaf **Cornely et al.** aan dat L-AMB in een dagdosering van 3 mg/kg bij 14% van de patiënten niertoxiciteit veroorzaakte. Een dosering van 10 mg/kg/dag leidde daarentegen bij 28% van de patiënten tot niertoxiciteit<sup>12</sup>.

Ook bij de empirische toepassing was de niertoxiciteit van L-AMB (3 mg/kg/dag) aanmerkelijk lager dan de door C-AMB (0,6 mg/kg/dag) (19 vs 34%;  $P < 0,001$ )<sup>11</sup> of de door ABLC (5 mg/kg/dag) veroorzaakte toxiciteit (14 vs 42%;  $P < 0,01$ ). Met betrekking tot het ontstaan van hypokaliëmie was L-AMB ook minder toxisch dan C-AMB<sup>13,14</sup>.

De empirische toepassing van voriconazol leidde in vergelijking met L-AMB tot een geringere verandering van de nierfunctie als vastgesteld aan de hand van verhoogde serumcreatininespiegels (1,5x uitgangswaarde) (19 vs 10%;  $P < 0,001$ ). Er was echter geen verschil bij een niveau van twee keer de uitgangswaarde (8 vs 7%). L-AMB leidde eveneens bij meer patiënten tot hypokaliëmie (31 vs 16%;  $P < 0,001$ )<sup>16</sup>. Caspofungine is significant minder nefrotoxisch dan L-AMB: bij 3% van de patiënten was de creatininespiegel twee keer verhoogd tegen 12% van de L-AMB behandelde patiënten ( $P < 0,001$ ). Er was echter geen verschil in het aantal patiënten bij wie een hypokaliëmie optrad<sup>17</sup>.

**Discussie:** in vergelijking met C-AMB wordt L-AMB veelal beter verdragen. Ernstige bijwerkingen komen relatief weinig voor. De meeste bijwerkingen van L-AMB zijn infusiegerelateerd. L-AMB is ook veel minder nefrotoxisch dan C-AMB. Het veiligheidsprofiel van de voor L-AMB geregistreerde dosering (3 mg/kg/dag) is beter dan die van andere AMB formuleringen. Voriconazol veroorzaakt bij ongeveer 30% van de patiënten meestal kortdurende veranderingen van het gezichtsveld<sup>16,18</sup>. Daarnaast treden infusiegerelateerde bijwerkingen op. Het gebruik van voriconazol leidt vaak tot een veranderde en/of soms ook sterk verminderde leverfunctie. Wat betreft ernst en frequentie van de bijwerkingen is het veiligheidsprofiel van voriconazol vergelijkbaar met dat van L-AMB. Hierbij weegt de hepatotoxiciteit van voriconazol op tegen de door L-AMB veroorzaakte nefrotoxiciteit<sup>16</sup>. De toepassing van caspofungine leidt vooral tot infusiegerelateerde bijwerkingen, in het bijzonder koorts. Hoewel het iets gunstiger bijwerkingenprofiel van caspofungine als zodanig vergelijkbaar is met dat van C-AMB en L-AMB, is het middel minder nefrotoxisch.

**Conclusie:** L-AMB wordt beter verdragen dan C-AMB en is minder nefrotoxisch. Voriconazol veroorzaakt vaak tijdelijke veranderingen van het gezichtsveld en leverfunctiestoornissen. Wat betreft ernst en frequentie van de bijwerkingen is het veiligheidsprofiel van voriconazol echter vergelijkbaar met dat van L-AMB. Caspofungine heeft een iets gunstiger bijwerkingenprofiel dan L-AMB en is minder nefrotoxisch.

### 3.c. Ervaring

Tabel 3. Ervaring met L-AMB en de middelen waarmee L-AMB is vergeleken<sup>5</sup>.

	C-AMB/L-AMB	Voriconazol	Caspofungine
<i>beperkt</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)			
<i>voldoende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren		X	X
<i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt	X		

\*Bron: CFH-criteria voor beoordeling therapeutische waarde ([www.fk.cvz.nl](http://www.fk.cvz.nl)).

### 3.d. Toepasbaarheid

#### Contra-indicaties:

- C-AMB en L-AMB: overgevoeligheid tegen C-AMB en L-AMB<sup>7,18</sup>.
- Voriconazol: overgevoeligheid tegen voriconazol. Een gelijktijdige behandeling met terfenadine, astemizol, cisapride, pimozide, kinidine, ergotamine alkaloiden, sirolimus of sintjanskruid. Een gelijktijdige behandeling met rifampicine, carbamazepine en fenobarbital. Het gelijktijdige gebruik van hoge doses ritonavir (tweemaal daags 400 mg en hoger)<sup>8</sup>.
- Caspofungine: overgevoeligheid tegen caspofungine<sup>19</sup>.

*Specifieke groepen*: L-AMB en C-AMB kunnen zonodig tijdens de zwangerschap worden toegepast<sup>5,18</sup>. Borstvoeding dient te worden gestaakt<sup>5,18</sup>. Caspofungine en voriconazol mogen niet worden toegepast bij zwangere vrouwen en tijdens het geven van borstvoeding<sup>8,19</sup>. Caspofungine is niet geregistreerd voor gebruik bij kinderen jonger dan één jaar<sup>19</sup>. Voriconazol is niet geregistreerd voor gebruik bij kinderen jonger dan twee jaar<sup>8</sup>.

*Interacties*: L-AMB kan nierfunctiestoornissen en hypokaliëmie veroorzaken waardoor de werking en de toxiciteit van veel andere geneesmiddelen kunnen toenemen. Corticosteroïden kunnen een door L-AMB veroorzaakte hypokaliëmie versterken<sup>7</sup>. Voriconazol remt de activiteit van CYP450 iso-enzymen CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4. Evenals andere azolen kan hierdoor een groot aantal interacties ontstaan met geneesmiddelen die ook door deze iso-enzymen worden gemetaboliseerd<sup>8</sup>. Caspofungine heeft een geringe invloed op het functioneren van CYP450 iso-enzymen<sup>19</sup>. Bij gelijktijdige toepassing van caspofungine met ciclosporine dient controle van de leverenzymen worden overwogen. Bij patiënten die zowel caspofungine als tacrolimus krijgen dient de tacrolimusspiegel te worden gecontroleerd en zonodig aangepast<sup>19</sup>.

*Overige*: Bij patiënten met een verminderde nierfunctie kunnen L-AMB en C-AMB slechts onder controle worden toegepast. Dit geldt ook wanneer deze middelen in combinatie met andere nefrotoxische geneesmiddelen wordt gebruikt<sup>7,18</sup>. Bij toepassing van voriconazol dient de lever- en nierfunctie te worden gecontroleerd<sup>8</sup>. Als azool is voriconazol geassocieerd met QT-verlenging<sup>8</sup>.

*Conclusie*: de toepasbaarheid van L-AMB wordt beperkt door de verminderde nierfunctie en de daarbij vaak voorkomende hypokaliëmie. De toepasbaarheid van voriconazol wordt beperkt door de mogelijke interacties met andere middelen die door CYP450-enzymen in de lever worden gemetaboliseerd. Ook lever- en nierfunctiestoornissen beperken de toepasbaarheid van dit middel. Als azool is voriconazol geassocieerd met QT-verlenging<sup>8</sup>.

### 3.e. Gebruiksgemak

Tabel 4. Gebruiksgemak van L-AMB en middelen waarmee L-AMB is vergeleken

	L-AMB	C-AMB	Voriconazol	Caspofungine	Relevant verschil
Toedieningswijze	IV	IV	IV en oraal	IV	Bij intamurale toepassing is het gebruiksgemak vergelijkbaar
Toedieningsfrequentie	1x daags gedurende 30-60 minuten	1x daags gedurende 2-6 uur	2x daags gedurende 1-2 uur (IV)	1x daags	

### 3.e. Eindconclusie therapeutische waarde

Bij de behandeling van een zygomycose wordt op basis van het brede spectrum de voorkeur gegeven aan amfotericine B in de vorm van L-AMB of ABLC. Bij de behandeling van een bewezen of waarschijnlijke aspergillose is voriconazol werkzaam dan C-AMB. L-AMB is even werkzaam als C-AMB maar heeft een gunstiger veiligheidsprofiel. Wanneer een (meng-)infectie met zygomyceten niet kan worden uitgesloten, heeft L-AMB een therapeutische meerwaarde bij eerder met voriconazol behandelde patiënten. Deze meerwaarde is ook aanwezig wanneer patiënten onder meer als gevolg van resistentie niet in de eerste lijn met voriconazol kunnen worden behandeld. Bij de behandeling van patiënten met een mogelijke systemische schimmelinfectie is de therapeutische waarde van L-AMB vergelijkbaar met die van caspofungine en voriconazol. Wanneer een infectie met zygomyceten niet kan worden uitgesloten, is L-AMB echter de eerste keus.

## 4. Claim van de fabrikant en oordeel van de CFH

### 4a Claim van de fabrikant

De fabrikant claimt een therapeutische meerwaarde van L-AMB als tweedelijnsbehandeling van een bewezen of waarschijnlijke aspergillose die eerder met voriconazol is behandeld of als toepassing bij infecties die niet in de eerste lijn met voriconazol kunnen worden behandeld. L-AMB heeft ook een therapeutische meerwaarde bij behandeling van een mogelijke systemische schimmelinfectie bij patiënten met neutropenie en aanhoudende koorts, en bij de behandeling van patiënten met een ernstige systemische door zygomyceten veroorzaakte infectie.

### 4b Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

Bij de behandeling van een vermoede of bewezen zygomycose zijn lipide formuleringen van C-AMB de eerste keus. De therapeutische waarde van L-AMB is hierbij vergelijkbaar met die van ABLC. Bij eerder met voriconazol behandelde patiënten met een systemische door *Aspergillus* spp. veroorzaakte infectie heeft L-AMB een therapeutische meerwaarde als een (meng-)infectie met zygomyceten niet kan worden uitgesloten. Deze meerwaarde is ook aanwezig wanneer patiënten in de eerste lijn niet met voriconazol kunnen worden behandeld. Bij toepassing als behandeling van een mogelijke systemische schimmelinfectie bij patiënten met neutropenie en aanhoudende koorts is de therapeutische waarde van L-AMB vergelijkbaar met die van caspofungine en voriconazol. Wanneer een infectie met zygomyceten niet kan worden uitgesloten, heeft L-AMB een therapeutische meerwaarde.

## 5. Literatuur

1. Patterson TF. Advances and challenges in management of invasive mycoses. *Lancet* 2005; 366:1013-1025.
2. - richtlijn: Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB). Optimaliseren van het antibioticabeleid in Nederland XII. SWAB richtlijnen voor de behandeling van invasieve schimmelinfecties. SWAB, Amsterdam, 2008 ([www.swab.nl/richtlijnen](http://www.swab.nl/richtlijnen)).
- toelichting: Oude Lashof AML, Janssen JWM, Meis JFG, et al. Optimaliseren van het antibioticabeleid in Nederland XII. SWAB richtlijnen voor de behandeling van invasieve schimmelinfecties. *Ned Tijdschr Geneesk* 2009;153:A765.
3. Lass-Flörl C. The changing face of epidemiology of invasive fungal disease in Europe. *Mycoses* 2008; 52:197-205.
4. Ascioğlu S, Rex JH, De Pauw B, 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.
5. Segal BH, Herbrecht R, Stevens DA, et al. Defining responses to therapy and study outcomes in clinical trials of invasive fungal diseases: Mycoses Study Group and European Organization for Research of Cancer consensus criteria. *Clin Infect Dis* 2008; 47:674-683.
6. Pagano L, Caira M, Valentini CG, et al. Current therapeutic approaches to fungal infections in immunocompromised hematological patients. *Blood Revs* 2010; 24:51-61.
7. 1B-tekst liposomaal amfotericine B (Ambisome®). CBG, Den Haag ([www.cbg-meb.nl/cbg/nl](http://www.cbg-meb.nl/cbg/nl)).
8. 1B-tekst voriconazol (Vfend®)(rev. 17 [27-10-2009]). EMA, London ([www.ema.europa.eu/htms/human/epar/a.htm](http://www.ema.europa.eu/htms/human/epar/a.htm)).
9. Goldberg E, Gafter-Gvili A, Robenshtok E, et al. Empirical antifungal therapy for patients with neutropenia and persistent fever: systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2008; 44:2192-2203.
10. Leenders AC, Daenen S, Jansen RL, et al. Liposomal amphotericin B compared with amphotericin B deoxycholate in the treatment of documented and suspected neutropenia-associated invasive fungal infections. *Br J of Hematol* 1998;103:205-212.

11. Ellis M, Spence D, De Pauw B, 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.
12. Cornely, OA, Maertens J, Bresnik M, et al. Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBiLoad trial). *Clin Infect Dis* 2007; 44: 1289-97 (letter & author reply: *Clin Infect Dis* 2007; 45:1106-1110).
13. Prentice HG, Hann IM, Herbrecht R, et al. A randomized comparison of liposomal versus conventional amphotericin B for the treatment of pyrexia of unknown origin in neutropenic patients. *Br J Haematol* 1997; 98:711-718.
14. Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 1999; 340:764-771.
15. Wingard JR, White MH, Anaissie E, et al. A randomized, double-blind comparative trial evaluating the safety of liposomal amphotericin B versus amphotericin B lipid complex in the empirical treatment of febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2000; 31:1155-1163.
16. Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 2002; 356:225-234.
17. Walsh TJ, Tepler H, Donowitz GR et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 2004; 351:1391-1402.
18. 1B-tekst amfotericine B. CBG, Den Haag ([www.cbg-meb.nl/cbg/nl](http://www.cbg-meb.nl/cbg/nl)).
19. 1B-tekst caspofungine (Cancidas®)(rev. 10 [06-04-2010). EMA London ([www.ema.europa.eu/htms/human/epar/a.htm](http://www.ema.europa.eu/htms/human/epar/a.htm)).

*Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 25 oktober 2010.*

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

# Kostenprognose van opname van liposomaal amfotericine B (AmBisome®) voor ernstige systemische schimmelinfecties in de beleidsregel dure geneesmiddelen

## 1. Inleiding

De NZa heeft het CVZ verzocht om advies uit te brengen over de geprognosticeerde kosten voor liposomaal amfotericine B (AmBisome®) voor de behandeling van patiënten met vermoede of bewezen invasieve aspergillose en voor de behandeling van patiënten met zygomycosen. 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

Liposomaal amfotericine B (L-AMB) is geregistreerd<sup>1</sup> voor de behandeling van:

- Ernstige systemische mycosen veroorzaakt door *Candida albicans* of *Aspergillus spp.* bij patiënten bij wie het gebruik van conventioneel amfotericine B om redenen van ernstig nierfunctieverlies gecontra-indiceerd is.
  - Empirische behandeling van vermoede schimmelinfecties bij patiënten met neutropenie.
  - Viscerale leishmaniasis. Bij immuun-gecompromitteerde patiënten (zoals met HIV besmette patiënten) kwamen, evenals na andere vormen van behandeling van viscerale leishmaniasis bij deze patiënten, frequent recidieven voor.
- Voor het geëigende gebruik van anti-schimmelmiddelen moeten nationale en/of lokale richtlijnen in acht worden genomen.

De aanvrager stelt dat het onderscheid tussen empirische en bewezen schimmelinfecties in de praktijk erg moeilijk te maken is. Invasieve diagnostiek is vanwege de slechte conditie van de patiënt veelal niet mogelijk, bijkomend probleem is dat de sensitiviteit en specificiteit van de invasieve diagnostiek niet optimaal is. Om deze redenen zijn de empirische en bewezen schimmelinfecties als één groep meegenomen in de kostenprognose van voriconazol<sup>2</sup>.

## 2. Uitgangspunten

### 2.1 Indicatie

De aanvraag voor opname in de NZa beleidsregel van L-AMB is gericht op:

- de toepassing in de tweede lijn (na voriconazol) bij de behandeling van vermoede of bewezen invasieve aspergillose of als eerstelijnsbehandeling wanneer de behandeling met voriconazol niet of minder geschikt is, bij patiënten vanaf 2 jaar onafhankelijk van de plaats van de infectie of het onderliggende lijden.
- de behandeling van zygomycose.

De CFH heeft een therapeutische meerwaarde vastgesteld voor de behandeling met L-AMB bij bewezen invasieve aspergillose na falen op voriconazol of als behandeling met voriconazol niet of minder geschikt is.

Voor de behandeling van mogelijke systemische schimmelinfecties (empirische therapie) heeft de CFH een therapeutische gelijke waarde vastgesteld voor L-AMB, caspofungine en voriconazol.

Voor de behandeling van zygomycose heeft de CFH een therapeutische meerwaarde vastgesteld.

Voor de aangevraagde indicaties van L-AMB is opname in de beleidsregel gezien de therapeutische waarde mogelijk.

## 2.2 Aantal patiënten

### Invasieve aspergillose

De aanvrager geeft aan dat de kostenprognose van L-AMB is gebaseerd op de aantallen zoals gerapporteerd in de kostenprognose van voriconazol<sup>2</sup>. Aangezien er geen gegevens zijn over het voorkomen van ernstige invasieve aspergillose in Nederland, is voor de kostenprognose van voriconazol gebruik gemaakt van cijfers verstrekt door het AMC over 2007. In het AMC werden ongeveer 60 patiënten behandeld voor bewezen of waarschijnlijke invasieve aspergillose. Als we ervan uitgaan dat patiënten met invasieve aspergillose vooral in de 8 academische ziekenhuizen worden behandeld in Nederland, resulteert dit in totaal 480 patiënten.

In de internationale studie van Herbrecht et al.<sup>3</sup> wordt gerapporteerd dat 38% van de patiënten met invasieve aspergillose faalt op eerste lijnsbehandeling met voriconazol. Deze patiënten komen in aanmerking voor behandeling met L-AMB. Voor Nederland betekent dit dat 182 patiënten (38% van 480) in aanmerking komen voor tweedelijnsbehandeling met L-AMB. In deze schatting is geen rekening gehouden met patiënten voor wie gebruik van voriconazol niet of minder geschikt is, aangezien hierover geen gegevens zijn.

De onderzoekers van het ZonMw project 'Pharmacologic Optimization of Voriconazole' schatten in dat 25% van de patiënten faalt op behandeling met voriconazol<sup>4</sup>. Volgens deze inschatting zouden 120 patiënten (25% van 480) in Nederland in aanmerking komen voor L-AMB.

De incidentie van invasieve aspergillose stijgt de laatste jaren, vanwege het ontbreken van harde gegevens is met deze trend geen rekening gehouden in de doorrekening. We gaan dus uit van een conservatieve inschatting.

Het totaal aantal patiënten zal dus in de praktijk waarschijnlijk wat hoger liggen dan de potentiële 120- 182 patiënten waar in deze kostenprognose vanuit wordt gegaan.

### Invasieve zygomycose

Er zijn geen gegevens over het voorkomen van invasieve zygomycose in Nederland. Bitar et al. rapporteren voor Frankrijk een toename in de incidentie van zygomyceten van 0,72 per miljoen inwoners in 1997 naar 1,2 per miljoen inwoners in 2006<sup>5</sup>. Als we uitgaan van dezelfde incidentiecijfers in Nederland resulteert dat in 19 patiënten op een totale bevolking van 16,5 miljoen.

Nederlandse artsen uit het LUMC en UMCN rapporteren in het NTvG dat bij 10-20% van de patiënten met een hematologische maligniteit een dubbelinfectie met invasieve aspergillose en invasieve zygomycose voorkomt<sup>6</sup>. Dit zou betekenen dat 48-96 patiënten (10-20% van 480) een invasieve zygomycose hebben.

Voor deze kostenprognose gaan we uit van de conservatieve inschatting van 19 patiënten met een zygomycose per jaar.

## 2.3. Dosering en duur van het gebruik

### Invasieve aspergillose

De aanbevolen dosering van L-AMB bedraagt 3 mg/kg, waarbij gestart kan worden met een dosis van 1 mg/kg lichaamsgewicht<sup>7</sup>. In de Nederlandse praktijk wordt gestart met 3 mg/kg. De SWAB richtlijn adviseert patiënten met invasieve aspergillose tenminste 6-12 weken te behandelen<sup>8</sup>. Voor deze kostenprognose gaat de aanvrager uit van de conservatieve behandelduur van 6 weken.

### Invasieve zygomycose

De aanbevolen dosering van L-AMB bedraagt 5 mg/kg, waarbij gestart kan worden met een dosis van 1 mg/kg lichaamsgewicht<sup>1,8</sup>. Klinische experts uit het LUMC en UMCN geven aan dat een behandelduur van 10 weken reëel is.

## 2.4 Kosten

De maximale prijs van L-AMB (AmBisome®) bedraagt €146,35 per 50 mg vial (onder de regulering van de wet geneesmiddelenprijzen).

### Invasieve aspergillose

De dosering L-AMB bedraagt de eerste dag 1 mg/kg lichaamsgewicht, gevolgd door 41 dagen 3 mg/kg lichaamsgewicht. Voor een volwassene van 70 kg betekent dit 70 mg L-AMB ( 2 vials van 50



mg) op dag 1 en 210 mg op de volgende 41 dagen ( 5 vials per dag); in totaal zijn 207 vials voor de behandeling van een patiënt nodig. De spillagekosten kunnen aanzienlijk zijn. In de praktijk valt dit mee aangezien de behandelaar de dosis vaak afrondt op hele flacons. De totale kosten per behandelde patiënt bedragen € 30.294 (207 vials).

#### Invasieve zygomycose

De dosering L-AMB bedraagt de eerste dag 1 mg/kg lichaamsgewicht, gevolgd door 41 dagen 5 mg/kg lichaamsgewicht. Voor een volwassene van 70 kg betekent dit 70 mg L-AMB ( 2 vials van 50 mg) op dag 1 en 350 mg op de volgende 41 dagen ( 7 vials per dag); in totaal zijn 289 vials voor de behandeling van een patiënt nodig. De totale kosten per behandelde patiënt bedragen €40.521.

### **3. Kostenprognose**

#### Invasieve aspergillose

Als 120 patiënten per jaar in aanmerking komen voor behandeling met L-AMB dan bedragen de totale kosten € 3,6 miljoen per jaar; en als 182 patiënten per jaar in aanmerking komen voor behandeling met L-AMB dan komen de kosten neer op € 5,5 miljoen per jaar.

#### Invasieve zygomycose

Als 19 patiënten per jaar in aanmerking komen voor behandeling met L-AMB dan bedragen de totale kosten € 0,8 miljoen per jaar.

De totale kosten voor behandeling met L-AMB voor deze indicaties voldoen aan het kostencriterium van € 2.5 miljoen per jaar voor opname in de Beleidsregel dure geneesmiddelen.

### **4. Referenties**

1. SPC AmBisome® 2007. 1B tekst.
2. Kostenprognose van opname van voriconazol (Vfend®) voor invasieve aspergillose in de beleidsregel dure geneesmiddelen. CVZ: januari 2008.
3. Herbrecht R. et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. N Engl J of Med 2002; 347(6):408-412.
4. <http://www.zonmw.nl/> en zoekopdracht 'pharmacological optimisation of voriconazole'.
5. Bitar D. et al. Increasing incidence of zygomycosis (mucormycosis), France, 1997-2006. Emerg Infect Dis 2009; 15(9):1395-1401.
6. Kuijper EL et al. NTVG 2008; 152(5):291-292.
7. Cornely OA. et al. Liposomal amphotericin B formulations in immunocompromised patients in 4 European countries . Clin Inf Dis 2006; 43: e29-38
8. Stichting Werkgroep Antibiotica Beleid (SWAB). Richtlijn voor behandeling van invasieve schimmelinfecties. September 2008.

*Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 25 oktober 2010.*

## Vraagstelling doelmatigheidstoets liposomaal amfotericine B (AmBisome®) bij ernstige systemische schimmelinfecties

### Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft de beoordeling van de vraagstelling doelmatigheidstoets vastgesteld voor het geneesmiddel liposomaal amfotericine B (AmBisome®) voor de behandeling van ernstige systemische schimmelinfecties. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen.

<b>Vraagstelling doelmatigheid</b>	Wat is de doelmatigheid van liposomaal amfotericine B (AmBisome®) in de dagelijkse praktijk bij de behandeling van invasieve aspergillose en zygomycose (4 jaar na opname in de beleidsregel).
<b>Patiëntenpopulatie</b>	De patiëntenpopulatie betreft patiënten met bewezen of waarschijnlijke ernstige systemische schimmelinfecties (invasieve aspergillose en zygomycose). De doelmatigheidsindicatie is gebaseerd op patiënten met een hematologische maligniteit die een beenmergtransplantatie hebben ondergaan en een invasieve aspergillose hebben.
<b>Vergelijkende behandeling</b>	Bewezen en empirische <u>invasieve aspergillose</u> : <ul style="list-style-type: none"><li>- als behandeling met voriconazol niet of minder geschikt is: 1<sup>e</sup> lijn met caspofungine.</li><li>- na falen op voriconazol: 2<sup>e</sup> lijn met caspofungine</li></ul> <u>Zygomycose</u> : <ul style="list-style-type: none"><li>- niet duidelijk, mede afhankelijk van resultaten van de lopende klinische studie AMBIZYGO.</li></ul>
<b>Effectiviteit</b>	Gewonnen levensjaren
<b>Kosten</b>	Directe medische kosten
<b>Incrementele kosten-effectiviteit</b>	Kosteneffectiviteitsanalyse (incrementele kosten per gewonnen levensjaar).
<b>Model</b>	Een beslisboom waarin de behandelstrategie voriconazol gevolgd door L-AMB wordt vergeleken met voriconazol gevolgd door caspofungine. Het model is een aangepaste versie van een gevalideerd en gepubliceerd model voor invasieve aspergillose in Nederland. In het model wordt verondersteld dat 1 <sup>e</sup> of 2 <sup>e</sup> lijnsbehandeling voortijdig worden gestopt tgv: falen van de behandeling, vroege dood tgv invasieve aspergillose, vroege dood tgv de onderliggende aandoening, ernstige bijwerkingen (nefrotoxiciteit of hypokaliëmie) of andere redenen. In het model worden de eerste 12 weken van behandeling weergegeven. De in deze periode gemaakte kosten van behandeling en bijwerkingen vormen de basis van de totale kosten per behandelstrategie; terwijl het aantal gewonnen levensjaren per behandelstrategie wordt geëxtrapoleerd uit de overlevingskans per behandelstrategie (tijdens de eerste 12 weken) en de levensverwachting van de onderliggende aandoening.

<b>Tijdshorizon</b>	Levenslang
<b>Doelmatigheidsindicatie</b>	<p>De doelmatigheidsindicatie is gebaseerd op het T=0 model. Na falen op voriconazol is 2<sup>e</sup> lijnsbehandeling met L-AMB voor invasieve aspergillose effectiever en duurder dan behandeling met caspofungine, de incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER) is €11.000 per gewonnen levensjaar. Als voriconazol niet verdragen wordt is behandeling met L-AMB gevolgd door caspofungine effectiever en duurder dan caspofungine-L-AMB: de ICER is €18.000 per gewonnen levensjaar.</p> <p>De werkzaamheid van de behandeling is gebaseerd op gepubliceerde klinische studies; de behandelkarakteristieken en kosten van bijwerkingen zijn gebaseerd op expert opinie, kosten van medicatie en ziekenhuis zijn gebaseerd op respectievelijk Z-index en kostenhandleiding.</p> <p>De ICER is zeer gevoelig voor de levensverwachting van de onderliggende aandoening. De doorrekening voor de gekozen patiëntenpopulatie, ernstig zieke patiënten met een lage levensverwachting, is conservatief. De ICER is verder gevoelig voor:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- de kans op falen van de eerste lijnsbehandeling</li><li>- het aantal dagen behandeling</li><li>- de effectiviteit van antifungale behandeling</li></ul>
<b>Uitkomstenonderzoek</b>	Beschrijving van de te verzamelen gegevens op basis waarvan de doelmatigheid van L-AMB wordt geanalyseerd én een uitspraak over de doeltreffende toepassing van L-AMB in de dagelijkse praktijk kan worden gedaan.
<b>Gegevensverzameling doelmatigheid</b>	<p>Gebruik van L-AMB zal worden onderzocht in de bestaande op de indicatie gebaseerde patiëntenregistratie voor invasieve Candida en Aspergillose infecties die voorjaar 2010 is gestart. De volgende gegevens zullen worden verzameld:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Patiëntkarakteristieken (leeftijd; geslacht; lengte; gewicht)</li><li>- Indicatie waarvoor de patiënt wordt behandeld met antifungale middelen</li><li>- Contra-indicaties en risicofactoren (allergie/intolerantie antifungale behandeling; diabetes mellitus; nierinsufficiëntie; HIV; neutropenie; hartfalen; COPD; Apache score)</li><li>- Bijwerkingen en behandeling hiervan</li><li>- Zorggebruik (dagen intensive care; dagen ziekenhuisopname; dosering antifungale medicatie; toedieningsvorm en behandelduur; diagnostische procedures; kosten andere gerelateerde medicatie).</li><li>- Uitkomsten (respons, succesvol of niet; sterfte; bijwerkingen).</li></ul>
<b>Gegevensverzameling doeltreffende toepassing</b>	Gegevens die inzicht geven in de doeltreffende toepassing van L-AMB in Nederland zijn grotendeels vergelijkbaar met de gegevens zoals in de gegevensverzameling doelmatigheid worden verzameld.

<b>Duur</b>	Drie jaar
<b>gegevensverzameling</b>	
<b>Randvoorwaarden en knelpunten</b>	<p>De belangrijkste knelpunten zijn:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Bereidheid van de relevante behandelcentra om aan de registratie deel te nemen</li><li>- Representativiteit van de centra op gebied van diagnostiek, patiëntkarakteristieken en behandelpatroon</li><li>- Compleetheid van de verzamelde gegevens.</li><li>- Onderlinge vergelijkbaarheid van patiëntenpopulaties</li><li>- Het aantal patiënten dat behandeld wordt met L-AMB of één van de vergelijkende behandeling(en) in de behandelcentra.</li></ul>
<b>Lopend onderzoek en aanvullende gegevens</b>	<p>De resultaten van de fase II klinische studie AMBIZYGO bij zygomyose worden in 2010 verwacht en worden meegenomen in het T=4 dossier.</p> <p>De aanvrager geeft aan geen gebruik te maken van de Nederlandse Stamceltransplantatie Registratie 'TYPHON' waarin gegevens worden verzameld bij patiënten bij wie ernstige systemische schimmelinfecties veel voorkomen.</p>
<b>Eindconclusie</b>	<p>De CFH is van oordeel dat de vraagstelling doelmatigheidstoets voorsnog onvoldoende is uitgewerkt. De beschreven modelstudie is bruikbaar voor het vaststellen van de doelmatigheid na 4 jaar. Het uitkomstenonderzoek op basis van de SWAB/PHARMO registratie lijkt een zinvol onderzoek dat de juiste gegevens kan opleveren voor het vaststellen van de doelmatigheid en de doeltreffende toepassing van L-AMB bij invasieve aspergillose. Het uitkomstenonderzoek dient op een aantal punten verder uitgewerkt te worden:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Uitgebreidere beschrijving van de opzet van de registratie, patiëntenpopulaties, vergelijkende behandelingen, aantal patiënten dat behandeld zal worden voor een indicatie per centrum, case report forms.</li><li>- Effecten uitdrukken in gewonnen levensjaren en in voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren.</li><li>- In het uitkomstenonderzoek dienen generieke utiliteiten middels EQ-5D gemeten te worden bij patiënten die na behandeling hersteld zijn van een invasieve schimmelinfectie.</li></ul>

## 1. Inleiding

De NZa heeft het CVZ verzocht advies uit te brengen over de voorlopige opname in de Beleidsregel Dure Geneesmiddelen van liposomaal amfotericine B (AmBisome®). De toetsing door het CVZ betreft de therapeutische waardebeoordeling, de kostenprognose en de vraagstelling van de doelmatigheidstoets van liposomaal amfotericine B (L-AMB), conform de richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek.<sup>1-3</sup> Het uitgangspunt voor de doelmatigheidstoets vormt de patiëntenpopulatie waarvoor L-AMB 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 L-AMB 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: patiëntenpopulatie, vergelijkende behandeling, uitkomstmaten effectiviteit en kosten, tijdshorizon, model, incrementele kosteneffectiviteit op t=0 jaar
- Uitkomstenonderzoek: patiëntenpopulatie, vergelijkende behandeling, duur gegevensverzameling, gegevens uitkomstenonderzoek, vaststellen incrementele kosteneffectiviteit op t=4 jaar, doeltreffende toepassing
- Uitvoerbaarheid
- Randvoorwaarden en knelpunten
- Bestaand en lopend onderzoek

De CFH heeft 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 4 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 L-AMB in de Beleidsregel Dure geneesmiddelen te komen.

## 2. Literatuuronderzoek

De aanvrager heeft specifiek literatuuronderzoek ter ondersteuning van het uitkomstenonderzoek van L-AMB uitgevoerd op 15 januari 2010 in PubMed. Zoektermen betroffen: 'AmBisome' of 'L-AmB' of 'liposomal amphotericin B' en 'invasive aspergillosis' in combinatie met de zoektermen 'cost' of 'treatment costs' of 'utility' of 'cost-effectiveness' of 'cost-benefit'. Uit deze search is één relevant artikel verschenen: een modelstudie naar de kosteneffectiviteit van behandelingen voor invasieve aspergillose bij volwassenen patiënten met een hematologische aandoening die een stamceltransplantatie hebben ondergaan in Nederland.<sup>4</sup> Dit model is de basis van het T=0 model: aanpassingen betroffen nu twee behandelstrategieën in plaats van zeven, geen mogelijkheid voor een 3<sup>e</sup> lijnsbehandeling, en een actualisatie van de gebruikte gegevens over oa. de effectiviteit van de geneesmiddelen (zie ook Hoofdstuk 4).

Conclusie: De aanvrager dient een actueel literatuuronderzoek te presenteren na 4 jaar.

## 3. Onderzoeksvraag

Het primaire doel van het uitkomstenonderzoek is het antwoord op de vraag of de toepassing van L-AMB bij invasieve aspergillose en zygomycose in de dagelijkse praktijk doelmatig is; dat wil

zeggen dat de investering in L-AMB in verhouding staat tot de gezondheidswinst en de eventuele financiële besparingen die het bewerkstelligt. Daarnaast kunnen de gegevens die in het uitkomstenonderzoek verzameld worden ook worden ingezet ten behoeve van een bepaling van de doeltreffende toepassing van L-AMB in de dagelijkse praktijk (secundair doel).

Bij de voorlopige opname van L-AMB 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 L-AMB 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 L-AMB 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=4 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 L-AMB in vergelijking tot de standaard therapie of alternatieve behandelopties in de dagelijkse praktijk vast te stellen.

De aanvrager heeft zowel de doelmatigheidsindicatie als het uitkomstenonderzoek in de vraagstelling doelmatigheid uitgewerkt. De doelmatigheidsindicatie wordt door de aanvrager geadresseerd in het eerste gedeelte hoofdstuk 4 van de vraagstelling. In dit deel wordt uitgebreid ingegaan op de doelmatigheidsindicatie op t=0, de aanvrager beschrijft het gehanteerde model en de resultaten op basis hiervan; de schatting van de incrementele kosteneffectiviteit voor L-AMB in vergelijking met caspofungine. De beschreven modelstudie is gebaseerd op het gevalideerde en gepubliceerde model voor behandeling van invasieve aspergillose in Nederland door Ament et al.<sup>4</sup> en het UM/Caphri rapport<sup>5</sup> waarin een actualisatie van dit model specifiek voor de huidige aanvraag is uitgewerkt. Op basis van dit model heeft de aanvrager een schatting van de incrementele kosteneffectiviteit voor L-AMB in vergelijking met caspofungine afgegeven bij een specifieke patiëntenpopulatie met invasieve aspergillose.

Daarnaast heeft de aanvrager in het tweede gedeelte van de vraagstelling doelmatigheidstoets hoofdstuk 5 het uitkomstenonderzoek beschreven. De gegevens worden verzameld in de bestaande op de indicatie gebaseerde patiëntenregistratie voor invasieve Candida en Aspergillose infecties die voorjaar 2010 is gestart: een samenwerking tussen de SWAB en PHARMO met financiële ondersteuning door ZonMw.

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 t=0 model en uitkomstenonderzoek.

#### 4. Doelmatigheidsindicatie

Uitsluitend de doelmatigheidsindicatie voor patiënten met een hematologische maligniteit die een stamceltransplantatie hebben ondergaan en een invasieve aspergillose hebben wordt beschreven in het dossier. Deze doelmatigheidsindicatie is gebaseerd op een aangepaste versie van het gevalideerde en gepubliceerde model naar de kosteneffectiviteit van behandelingen voor invasieve aspergillose bij volwassen patiënten met een hematologische aandoening die een stamceltransplantatie hebben ondergaan in Nederland<sup>4</sup>. De aanpassingen in dit model ten behoeve van de huidige aanvraag zijn uitgewerkt in het UM/Caphri rapport<sup>5</sup>.

De aanvrager merkt op dat het T=0 model óók geschikt is voor het vaststellen van de kosteneffectiviteit bij patiënten met invasieve aspergillose die een andere onderliggende aandoening hebben. De doorrekening bij de patiënten met een hematologische maligniteit en die een stamceltransplantatie hebben ondergaan is conservatief, het betreft hier een ernstig zieke groep patiënten met een lage levensverwachting. De incrementele kosteneffectiviteitsratio's bij

patiënten met invasieve aspergillose en een andere onderliggende aandoening zullen waarschijnlijk gunstiger zijn.

De aanvrager geeft tevens aan dat het T=0 model bruikbaar is voor het vaststellen van de kosteneffectiviteit voor de behandelingen voor de indicatie zygomycose. Over het vóórkomen en de effectiviteit van behandeling bij zygomycose zijn weinig gegevens (zie ook farmacotherapeutisch rapport en kostenprognose). De aanvrager heeft om deze reden geen doelmatigheidsindicatie voor zygomycose opgesteld.

#### **4.1. Patiëntenpopulatie**

De patiëntenpopulatie betreft patiënten met bewezen of waarschijnlijke invasieve aspergillose bij patiënten met een hematologische maligniteit die een stamceltransplantatie hebben ondergaan.

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

- Eerste lijnsbehandeling met L-AMB is vergeleken met caspofungine – voor patiënten voor wie behandeling met voriconazol niet geschikt is.
- Tweede lijnsbehandeling met L-AMB is vergeleken met caspofungine (base-case) - voor patiënten die falen op voriconazol.

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

In het model zijn enkel de directe medische kosten en de effecten in termen van overlevingskans per behandelstrategie meegenomen. De overlevingskans per behandelstrategie is verkregen vanuit de efficacy gegevens van de afzonderlijke antifungale middelen, die uit gepubliceerde klinische studies komen. Deze overlevingskansen zijn vervolgens met hulp van de levingsverwachting van de onderliggende aandoening geëxtrapoleerd naar gewonnen levensjaren. De aanvrager geeft aan dat invasieve aspergillose een acute levensbedreigende aandoening is bij (tijdelijk) immuungecompromitteerde patiënten. Overleving vormt de voornaamste korte termijn uitkomstparameter. Het meten van utiliteiten is in de behandelperiode van 12 weken niet mogelijk of wenselijk.

De aanvrager hanteert het ziekenhuisperspectief; alleen de direct medische kosten van behandeling, bijwerkingen en ligdagen in het ziekenhuis worden meegenomen in de analyse. De aanvrager geeft aan dat voor reeds gehospitaliseerde patiënten het meenemen van directe niet-medische kosten (zoals vervoer) niet relevant is. Voor patiënten die herstellen kunnen indirecte niet-medische kosten zoals productieverlies worden meegenomen. De aanvrager geeft aan hier onvoldoende betrouwbare gegevens over te hebben. De kostprijzen voor medicatie zijn gebaseerd op de Z-index (oktober 2009), de prijs voor een ziekenhuisopname is gebaseerd op de handleiding voor kostprijzenonderzoek. Behandeling van bijwerkingen is gebaseerd op expert opinie.

#### **4.4. Tijdshorizon**

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

#### **4.5. Model**

De aanvrager geeft aan dat de resultaten van het uitkomstenonderzoek geanalyseerd zullen worden met behulp van het beschreven beslisboom model. Een elektronische versie is niet bijgesloten.

De aanvrager geeft aan dat de behandeling van invasieve schimmelinfecties onafhankelijk is van de onderliggende aandoening (zoals hematologische maligniteiten met of zonder beenmergtransplantatie; NHL; neutropene patiënten) en stelt dat het model representatief is voor al deze situaties en ook voor zygomycose. Voor elk van deze patiëntengroepen dienen de specifieke kansen op klinische 'events' te worden ingevoerd in het model.

#### **Modelstructuur**

Een beslisboom waarin de behandelstrategie voriconazol gevolgd door L-AMB wordt vergeleken met voriconazol gevolgd door caspofungine.

Het model is een aangepaste versie van een gevalideerd en gepubliceerd model voor invasieve aspergillose in Nederland<sup>4</sup>. In het model wordt verondersteld dat 1<sup>e</sup> of 2<sup>e</sup> lijnsbehandeling voortijdig worden gestopt tgv: falen van de behandeling, vroege dood tgv invasieve aspergillose, vroege dood tgv de onderliggende aandoening, ernstige bijwerkingen (nefrotoxiciteit of hypokaliëmie) of andere redenen. In het model worden de eerste 12 weken van behandeling weergegeven. De in deze periode gemaakte kosten van behandeling en bijwerkingen resulteren in de totale kosten per behandelstrategie; terwijl het aantal gewonnen levensjaren per behandelstrategie wordt geëxtrapoleerd uit de overlevingskans per behandelstrategie en de levensverwachting van de onderliggende aandoening.

#### Gegevensbronnen: effectiviteit, kosten, overgangskansen

De overgangskansen voor behandeling met voriconazol, L-AMB en caspofungine komen uit gepubliceerde klinische studies bij patiëntenpopulaties met een invasieve aspergillose<sup>6-12</sup>. De onderliggende aandoening betrof in veel gevallen, maar niet uitsluitend, een hematologische maligniteit - de patiëntenpopulatie was dus niet volledig homogeen. De gemiddelde duur van de behandeling met voriconazol, L-AMB of caspofungine is gebaseerd op expert opinie. Ook het aantal dagen behandelen met een anti-fungaal middel tot een voortijdige verandering van behandeling, de ligduur in het ziekenhuis en het aantal dagen tot voortijdige dood tgv een beenmergtransplantatie zijn gebaseerd op de inschattingen door de klinische experts. De kansen om te veranderen van behandeling na falen op voriconazol, L-AMB of caspofungine zijn gebaseerd op gepubliceerde klinische studies<sup>6,7,9</sup>.

De kans (vroegtijdig) te overlijden aan de complicaties van de beenmergtransplantatie en de kans (vroegtijdig) te overlijden aan de invasieve aspergillose zijn gebaseerd op de literatuur.

De kosten van bijwerkingen zijn gebaseerd op expert opinie, kosten van medicatie en ziekenhuis zijn gebaseerd op respectievelijk Z-index en kostenhandleiding (zie ook referentie 5 voor het overzicht).

#### Modelaannames

In de modelstudie zijn de volgende aannames gedaan die (grotendeels) door de klinische experts zijn gevalideerd:

- Het model is bruikbaar voor invasieve aspergillose en zygomycose ongeacht de onderliggende aandoening.
- In geval van falen op eerste lijnsbehandeling met L-AMB worden patiënten overgezet op behandeling met caspofungine, en vice versa.
- Vroegtijdig stoppen van eerste of tweede lijnsbehandeling met een antifungaal middel is mogelijk ten gevolge van: 1) falen van de behandeling; 2) vroegtijdige dood tgv de invasieve aspergillose; 3) vroegtijdige dood tgv de onderliggende aandoening; 4) ernstige bijwerkingen of 5) andere redenen.
- Falen van de behandeling is gedefinieerd als progressief verloop van de invasieve aspergillose infectie.
- Alleen de ernstige bijwerkingen nefrotoxiciteit en hypokaliëmie kunnen resulteren in een verandering van de anti-fungale behandeling.
- Het optreden van nefrotoxiciteit en hypokaliëmie tijdens de eerste lijnsbehandeling met een anti-fungaal middel werd geassocieerd met een 7 dagen langere ziekenhuisopname.
- Kosten tgv behandeling/ bijwerkingen of ziekenhuisopname werden gemaakt tot optreden van vroegtijdige dood, tot ontslag uit het ziekenhuis na succesvolle behandeling tot een maximum van 12 weken.

#### Gevoeligheidsanalysen

In een Tornado-diagram is de impact van de afzonderlijke parameters op de incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER) onderzocht. In een univariate gevoeligheidsanalyse is de impact van de resterende levensverwachting onderzocht. In een probabilistische gevoeligheidsanalyse is de robuustheid van de ICER onderzocht.



#### 4.6 *Incrementele kosteneffectiviteit op t=0 jaar*

De totale directe kosten per patiënt voor de behandeling met L-AMB, na falen op voriconazol, bedragen €7.282, die van caspofungine bedragen €6.791. De gemiddelde overleving is voor L-AMB 0,93 jaar en voor caspofungine 0,89 jaar. Na falen op de eerste lijnsbehandeling voriconazol is behandelen met L-AMB effectiever en duurder dan behandelen met caspofungine. De incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER) is €11.159 per gewonnen levensjaar.

Als voriconazol niet verdragen wordt is behandeling met L-AMB gevolgd door caspofungine effectiever en duurder dan caspofungine gevolgd door L-AMB: de ICER is €17.869 per gewonnen levensjaar.

De ICER is zeer gevoelig voor de levensverwachting van de onderliggende aandoening. De doorrekening voor de gekozen patiëntenpopulatie, ernstig zieke patiënten met een lage levensverwachting, is conservatief. De ICER is verder gevoelig voor:

- de kans op falen van de eerste lijnsbehandeling
- het aantal dagen behandeling
- de effectiviteit van antifungale behandeling

De aanvrager zal deze parameters verder onderzoeken in het uitkomstenonderzoek – dat overigens een brede gegevensverzameling betreft conform de aanbevelingen in de ‘Leidraad voor uitkomstenonderzoek’<sup>13</sup> (zie ook H5).

Conclusie: De aanvrager heeft een doelmatigheidsindicatie voor de behandeling met L-AMB in vergelijking met caspofungine uitgewerkt. De beschrijving van het Markov-model is duidelijk.

### 5. Uitkomstenonderzoek

Gebruik van L-AMB zal worden onderzocht in de bestaande op de indicatie gebaseerde patiëntenregistratie voor invasieve Candida en Aspergillose infecties – het Register Infectieziekten- die voorjaar 2010 is gestart. Het betreft een samenwerking tussen de SWAB en PHARMO met financiële ondersteuning door ZonMw. De registratie is initieel opgezet naar aanleiding van de beoordelingen van voriconazol, caspofungine en anidulafungine in het kader van tijdelijke financiering uit de beleidsregel dure geneesmiddelen. De aanvrager geeft aan dat zodra liposomaal amfotericine B is opgenomen in de beleidsregel dure geneesmiddelen deelname aan het Register Infectieziekten zal starten.

Met gebruik van deze gegevens zal de aanvrager de incrementele kosteneffectiviteit van L-AMB en de doeltreffende toepassing van liposomaal amfotericine B in de dagelijkse Nederlandse praktijk vaststellen.

#### 5.1 *Patiëntenpopulatie*

Patiënten die behandeld worden met geneesmiddelen tegen invasieve schimmelinfecties, waaronder invasieve aspergillose en zygomycose.

Een gedetailleerde beschrijving van de patiëntregistratie ontbreekt. De patiëntenpopulatie wordt dan ook niet gedetailleerd omschreven, in- en exclusiecriteria ontbreken.

Aanvrager geeft aan dat de acht academische ziekenhuizen en 14 andere ziekenhuizen waaronder de voornaamste hematologische centra zullen participeren in de registratie studie. Hoeveel patiënten in elk van deze centra geïncludeerd zullen worden voor behandeling van invasieve aspergillose of zygomycose met L-AMB of de vergelijkende behandelingen is niet duidelijk. De aanvrager schat, op basis van een pilotstudie, dat jaarlijks meer dan 800 patiënten geïncludeerd zullen worden in de registratiestudie, het Register Infectieziekten.

## **5.2 Vergelijkende behandeling**

In de brede op de indicatie gebaseerde patiëntenregistratie worden patiënten opgenomen die behandeld worden met alle in de praktijk gangbare anti-fungale middelen. De aanvrager geeft geen opsomming van de huidige behandelingsmodaliteiten in relatie tot de indicatie invasieve aspergillose en zygomycose. Het is onduidelijk of zal worden vergeleken met andere amfotericine B vormen. De aanvrager stelt dat gezien de opzet van het Register Infectieziekten alle relevante behandelingen gedocumenteerd worden.

Conclusie: De CFH vraagt om een nadere omschrijving van de te onderzoeken patiëntenpopulaties in de registratie en de vergelijkende behandelingen voor zowel invasieve aspergillose en zygomycose.

## **5.3 Gegevens uitkomstenonderzoek**

In de registratiestudie worden de volgende gegevens verzameld (een case report form is niet beschikbaar):

- Patiëntkarakteristieken (leeftijd; geslacht; lengte; gewicht)
- Indicatie waarvoor de patiënt wordt behandeld met antifungale middelen
- Contra-indicaties en risicofactoren (allergie/intolerantie antifungale behandeling; diabetes mellitus; nierinsufficiëntie; HIV; neutropenie; hartfalen; COPD; Apache score)
- Bijwerkingen en behandeling hiervan
- Zorggebruik (dagen intensive care; dagen ziekenhuisopname; dosering antifungale medicatie; toedieningsvorm en behandelduur; diagnostische procedures; kosten andere gerelateerde medicatie).
- Uitkomsten (respons, succesvol of niet; sterfte; bijwerkingen).

De aanvrager geeft aan dat het meten van de kwaliteit van leven in de acute levensbedreigende situatie van een invasieve schimmelinfectie niet mogelijk is, en dat bij herstel van de patiënt op termijn kwaliteit van leven wellicht niet gecompromitteerd is. Het meten van kwaliteit van leven is lastig en wellicht niet zinvol.

## **5.4 Vaststelling van de incrementele kosteneffectiviteit op t=4 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 op basis van het T=0 model, dat zonnodig wordt aangepast .

## **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 L-AMB in de dagelijkse praktijk.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat op basis van participatie in het registratieonderzoek een uitspraak over de doelmatigheid en doeltreffende toepassing van L-AMB bij de behandeling van invasieve aspergillose in de Nederlandse praktijk mogelijk moet zijn. Wel verdienen aan aantal aspecten de aandacht: een uitgebreidere beschrijving van de opzet van de registratie, patiëntenpopulaties, vergelijkende behandelingen, aantal patiënten dat per centrum behandeld zal worden (naar indicatie), de case report forms. Effecten dienen bij voorkeur uitgedrukt te worden in gewonnen levensjaren én in voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren.

De aanvrager stelt dat bij herstel van de patiënt op termijn kwaliteit van leven wellicht niet gecompromitteerd is. Dit is de vraag. Het is mogelijk dat de blijvende nierproblemen na een succesvolle behandeling van de invasieve schimmelinfectie van invloed zijn op de kwaliteit van leven van de patiënt. De CFH is dan ook van oordeel dat het meten van de generieke kwaliteit van leven middels EQ-5D juist voor patiënten die hersteld zijn van een invasieve schimmelinfecties onderdeel moet zijn van het uitkomstenonderzoek. De CFH is het eens met het gegeven dat het meten van de kwaliteit van leven in de acute levensbedreigende situatie van een invasieve

schimmelinfectie lastig of niet mogelijk is - de kwaliteit van leven dient in ieder geval gemeten te worden bij de patiënten die herstellen.

Op basis van het Register Infectieziekten zal een uitspraak over het vóórkomen en de behandeling van zygomycose gedaan worden, op basis waarvan de doeltreffende toepassing vastgesteld kan worden.

## 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, hoewel het cruciaal is dat aansluiting plaats vindt bij de SWAB/PHARMO registratie.

## 7. Knelpunten en randvoorwaarden

De aanvrager benoemt de volgende randvoorwaarden en knelpunten:

- Bereidheid van de relevante behandelcentra om aan de registratie deel te nemen
- Representativiteit van de centra op gebied van diagnostiek, patiëntkarakteristieken en behandelpatroon
- Compleetheit van de verzamelde gegevens.
- Onderlinge vergelijkbaarheid van patiëntenpopulaties
- Het aantal patiënten dat behandeld wordt met L-AMB of één van de vergelijkende behandeling(en) in de behandelcentra.

De CFH onderschrijft deze knelpunten. Verder geeft de CFH aan dat niet duidelijk is of voldoende gegevens over patiënten met een zygomycose verkregen zullen worden in de registratie.

## 8. Bestaand en lopend onderzoek

De resultaten van de fase II klinische studie AMBIZYGO bij zygomycose worden in 2010 verwacht en worden meegenomen in het T=4 dossier.

De aanvrager geeft aan geen gebruik te maken van de Nederlandse Stamceltransplantatie Registratie 'TYFOON' waarin gegevens worden verzameld bij patiënten bij wie ernstige systemische schimmelinfecties veel voorkomen. Het betreft hier overigens een deel van de patiënten met invasieve aspergillose. De SWAB/PHARMO registratie is breed van opzet: alle onderliggende aandoeningen worden hierin meegenomen.

## 9. Eindconclusie

De CFH is van oordeel dat de vraagstelling doelmatigheidstoets voorsnóg onvoldoende is uitgewerkt. De beschreven modelstudie is bruikbaar voor het vaststellen van de doelmatigheid na 4 jaar. Het uitkomstenonderzoek op basis van de SWAB/PHARMO registratie lijkt een zinvol onderzoek dat de juiste gegevens kan opleveren voor het vaststellen van de doelmatigheid en de doeltreffende toepassing van L-AMB bij invasieve aspergillose. Het uitkomstenonderzoek dient op een aantal punten verder uitgewerkt te worden:

- Uitgebreidere beschrijving van de opzet van de registratie, patiëntenpopulaties, vergelijkende behandelingen, aantal patiënten per centrum dat behandeld zal worden voor een indicatie, case report forms.
- Effecten uitdrukken in gewonnen levensjaren en in voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren.

- In het uitkomstenonderzoek dienen generieke utiliteiten middels EQ-5D gemeten te worden bij patiënten die na behandeling hersteld zijn van een invasieve schimmelinfectie.

*Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 25 oktober 2010.*

## 10. Literatuurlijst

1. Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek, geactualiseerde versie. April 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. Ament AJHA et al. Economic evaluation of targeted treatments of invasive aspergillosis in adult haematopoietic stem cell transplant recipients in the Netherlands: a modelling approach. *J of Antimicrobial Chemotherapy* (2007); June 7:1-9.
5. UM/ Caphri rapport. An update of the economic evaluation of pre-emptive treatments of invasive aspergillosis in adult bone marrow transplant recipients in the Netherlands. January 2010.
6. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002;347(6):408-15.
7. Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, Ebrahimi R, Ullmann AJ, Bouza E, et al. Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high loading dose regimen with standard dosing (AmBiLoad trial). *Clin Infect Dis* 2007;44(10):1289-97.
8. Betts R, Glasmacher A, Maertens J et al. Efficacy of Caspofungin against invasive *Candida* or invasive *Aspergillus* infections in neutropenic patients. *Cancer*, 2006;106:466-73.
9. Ng TT, Denning DW. Liposomal Amphotericin B (AmBisome) therapy in invasive fungal infections. Evaluation of UK compassionate use data. *Arch Internat Medicine*, 1995;155(10):1093-8.
10. Mills W, Chopra R, Linch DC et al. Liposomal Amphotericin B in the treatment of fungal infections in neutropenic patients: a single centre experience of 133 episodes in 116 patients. *Br J Haematol*, 1994;86(4):754-60.
11. Maertens J, Raad I, Petrikos G et al. Efficacy and safety of Caspofungin for treatment of invasive aspergillosis in patients refractory to or intolerant of conventional antifungal therapy. *Clin Infect Dis*, 2004;39:1563-71.
12. Kartsonis NA, Saah AJ, Lipka CJ et al. Salvage therapy with Caspofungin for invasive aspergillosis: results from the Caspofungin compassionate use study. *J of Infection*, 2005;50:196-205.
13. Leidraad voor uitkomstenonderzoek; December 2009, Diemen, College voor Zorgverzekeringen.