

POSACONAZOLO

**RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI POSACONAZOLO ATC J02AC04
(NOXAFIL®)**

Presentata da

Componente Commissione Prontuario Terapeutico Regionale

In data Novembre 2007

Per le seguenti motivazioni (sintesi):

“Nelle ultime due decadi si è assistito ad un costante incremento della prevalenza delle Infezioni Fungine Invasive (IFI) in relazione al numero sempre crescente di pazienti fortemente immunodepressi, quali pazienti sottoposti a trapianto di midollo osseo o di organi solidi oppure affetti da neoplasie ematologiche con forte neutropenia. Malgrado siano disponibili diversi farmaci antimicotici la morbilità e la mortalità da IFI rimane elevata soprattutto tra i pazienti immunodepressi. Pertanto è fortemente sentita la necessità di avere nuovi agenti antimicotici che dimostrino una forte attività, specialmente nei casi resistenti alle terapie convenzionali.”

INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE CON IL POSACONAZOLO:

Le infezioni fungine sono un fattore di rischio particolarmente rilevante in pazienti immunodepressi e in un setting assistenziale come quello delle Ematologie rappresentano una delle principali cause di mortalità. Uno studio italiano, multicentrico, retrospettivo, ha valutato l'incidenza delle infezioni fungine invasive nei pazienti con patologie ematologiche¹, rilevando una incidenza del 2,9% per muffe (*Aspergillus* spp. in particolare) e 1,6% per lieviti (*Candida* spp. in particolare).

Le infezioni opportunistiche causate da *Aspergillus* spp portano alla crescita di ife e all'invasione di vasi sanguigni, necrosi emorragica, infarto e potenziale disseminazione ad altri siti in pazienti suscettibili.

Le infezioni sostenute da *Candida* spp sono particolarmente critiche in soggetti immunocompromessi.



STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

Sono disponibili diversi principi attivi per la profilassi e il trattamento delle Infezioni Fungine Invasive²

AMFOTERICINA B	POSOLOGIA	SPETTRO D'AZIONE	COMMENTI /PRECAUZIONI
Amfotericina B desossicolato(AmB-D)	0,5 a 1,5 mg / kg die	Candida spp, Aspergillus spp(escluso Aspergillus terreus)	<ul style="list-style-type: none"> Sostanziale tossicità infusoriale e renale inclusi disordini elettrolitici

SCHEMA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

POSACONAZOLO

Amfotericina B Liposomiale(L-AMB)	3mg/kg /die efficace, meno tossica rispetto 10mg/kg/die usato come terapia d'attacco per infezioni invasive	Zygomyceti, muffe rare, Cryptococcus neoformans, funghi dimorfi	<ul style="list-style-type: none"> ridotta tossicità renale rispetto AmB-D
Amfotericina B Complesso lipidico (ABLC)	5mg/kg/die per infezioni invasive da muffe		ridotta tossicità renale rispetto AmB-D

AZOLI	POSOLOGIA	SPETTRO D'AZIONE	COMMENTI /PRECAUZIONI
Fluconazolo	Adulti 400 mg IV/ PO die	<ul style="list-style-type: none"> Candida spp Funghi dimorfi 	<ul style="list-style-type: none"> Candida glabrata in vitro presenta una resistenza variabile e Candida krusei è sempre resistente Inattivo verso le muffe (es, Aspergillus spp, Zygomycetes)
Itraconazolo	IV 200 mg ogni 12 h x 4 d seguiti da 200 mg die; OS 400 MG DIE	<ul style="list-style-type: none"> Candida spp; Aspergillus spp e alcune rare specie di muffe Funghi dimorfi e C.neoformans 	<ul style="list-style-type: none"> Itraconazolo ha effetto inotropo negativo ed è controindicato nei pazienti con significative disfunzioni cardiache La formulazione IV deve essere usata con cautela nei pazienti con problemi renali
Voriconazolo	IV 6mg /kg ogni 12 ore x 2 d, seguiti da 4 mg/kg ogni 12 h; OS 200 mg BID	<ul style="list-style-type: none"> Candida spp, Aspergillus spp e alcune specie rare di muffe Terapia standard di prima linea per aspergillosi invasiva Efficace nella candidemia nei pazienti neutropenici 	<ul style="list-style-type: none"> Poco attivo contro Zygomycetes La formulazione IV deve essere usata con cautela nei pazienti con significative disfunzioni renali



INDICAZIONI TERAPEUTICHE REGISTRATE

ECHINOCANDINE	POSOLOGIA	SPETTRO D'AZIONE	COMMENTI /PRECAUZIONI
Caspofungin	<ul style="list-style-type: none"> 70 mg iv x 1 d, seguiti da 50 mg IV die; alcuni utilizzano 70 mg die come terapia per l'aspergillosi Una riduzione di dose si può considerare in pazienti affetti da gravi affezioni epatiche 	<ul style="list-style-type: none"> Candida spp, Aspergillus spp. non è attivo contro altre specie e specie di miceti patogeni 	<ul style="list-style-type: none"> Terapia di prima linea per candidemia e candidasi invasiva Terapia di salvataggio per l'aspergillosi. Efficacia simile all'amfotericina B come terapia di prima linea per candidemia e candidasi invasiva, ma significativamente meno tossica Efficacia simile, ma minor tossicità rispetto all'amfotericina B usata come terapia empirica nella neutropenia febbrile Eccellente profilo di sicurezza

Il Posaconazolo (NOXAFIL os sosp 40 mg/ml 105 ml) è un nuovo triazolo **per uso orale** ad ampio spettro, che inibisce l'attività dell'enzima CYP51 necessario per la sintesi dell'ergosterolo nei funghi, registrato con procedura centralizzata europea (ottobre 2005).

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

POSACONAZOLO

In Italia la data di prima commercializzazione è 5/12/2006, classe di rimborsabilità H , OSP1, appartiene ai medicinali sottoposti a monitoraggio intensivo.

Il Posaconazolo è indicato per l'uso delle seguenti infezioni fungine invasive negli adulti⁴ :

- aspergillosi invasiva in pazienti con malattia resistente ad amfotericina B o ad itraconazolo o in pazienti intolleranti a questi farmaci;
- fusariosi in pazienti con malattia resistente ad amfotericina B o in pazienti intolleranti ad amfotericina B ;
- cromoblastomicosi e micetoma in pazienti con malattia resistente a itraconazolo o in pazienti intolleranti ad itraconazolo;
- coccidioidomicosi in pazienti con malattia resistente ad amfotericina B, itraconazolo o fluconazolo in pazienti intolleranti a questi farmaci.

La resistenza è definita come progressione dell'infezione o assenza di miglioramento dopo un trattamento minimo di 7 giorni con dosi terapeutiche di una terapia antifungina efficace.

Posaconazolo è indicato anche in profilassi di infezioni fungine invasive nei seguenti pazienti:

- pazienti in chemioterapia per remissione-induzione di leucemia mieloblastica acuta (AML) o sindromi mielodisplastiche ;
- soggetti sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche in terapia immunosoppressiva ad alto dosaggio per malattia del trapianto verso l'ospite.

MODALITA' DI SOMMINISTRAZIONE

Il dosaggio e la durata del trattamento variano a seconda del tipo di infezione, ma è sempre consigliabile somministrare ciascuna dose di posaconazolo con il cibo o un integratore nutrizionale per assicurare un adeguato assorbimento.

INDICAZIONE	DOSAGGIO E DURATA DELLA TERAPIA
Infezioni invasive fungine resistenti (IFI)/ pazienti intolleranti con IFI	400mg(10 ml) due volte al giorno. In pazienti che non riescono a tollerare il cibo o un integratore nutrizionale, posaconazolo deve essere somministrato ad una dose di 200 mg (5 ml) quattro volte al giorno. La durata della terapia deve essere basata sulla gravità della malattia di base del paziente, sulla guarigione dalla immunosoppressione e sulla risposta clinica.
Candidiasi orofaringea	Dose iniziale di 200 mg(5 ml) una volta al giorno il primo giorno, poi 100 mg (2,5 ml) una volta al giorno per 13 giorni. Ciascuna dose deve essere somministrata con il cibo o con un integratore nutrizionale in pazienti che non possono tollerare il cibo, per aumentare l'assorbimento orale e assicurare una adeguata esposizione al farmaco.
Profilassi di infezioni fungine invasive	200mg(5 ml) tre volte al giorno. Ciascuna dose deve essere somministrata con il cibo o con un integratore nutrizionale in pazienti che non possono tollerare il cibo, per aumentare l'assorbimento orale e assicurare una adeguata esposizione al farmaco. La durata della terapia deve essere basata sulla guarigione dalla neutropenia o dalla immunosoppressione. In pazienti con leucemia mieloblastica acuta o sindromi mielodisplastiche, la profilassi deve iniziare parecchi giorni prima dell'attesa comparsa della neutropenia e proseguire per 7 giorni dopo che la conta dei neutrofili è salita sopra le 500 cellule per mm. ²

POSACONAZOLO

Effetti indesiderati

Gli eventi avversi più comuni riscontrati con l'utilizzo del posaconazolo sono stati: febbre, diarrea, nausea, vomito, cefalea, lievi alterazioni dei parametri della funzionalità epatica.³

La proporzione dei soggetti che ha riportato eventi avversi associati a disfunzione epatica è risultata simile tra 2 gruppi di pazienti trattati con posaconazolo e fluconazolo in uno studio che ha valutato l'efficacia del posaconazolo vs fluconazolo nella profilassi per Infezioni Fungine Invasive in pazienti ad alto rischio sottoposti a trapianto di cellule staminali con Graft-versus-host disease (GVHD).³



EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

Prove di efficacia per il trattamento delle infezioni fungine invasive

Lo studio registrativo⁵ è uno studio multicentrico, non randomizzato, in aperto, con controllo storico, che ha valutato l'efficacia e la sicurezza del posaconazolo in sospensione orale (800 mg/ die suddivisi in 4 dosi) somministrato come monoterapia in pazienti refrattari o intolleranti ai trattamenti standard.

Lo studio ha arruolato complessivamente 330 pazienti con infezioni fungine invasive, confermate o probabili, refrattarie o intolleranti alla terapia standard.

I pazienti sono stati trattati con sospensione orale di posaconazolo 200 mg qid nel periodo intraospedaliero seguite da 400 mg bid dopo dimissione dall'ospedale. La durata massima prevista per il trattamento è stata 12 mesi.

Lo studio non prevedeva un confronto diretto e una conseguente randomizzazione dei pazienti, bensì i risultati di questo studio sono stati confrontati con i dati provenienti da uno studio retrospettivo che ha analizzato le cartelle cliniche di 279 pazienti con infezioni antifungine invasive, confermate o probabili, refrattarie o intolleranti ai trattamenti standard.

Esito principale dello studio era la risposta globale alla fine del trattamento

I pazienti sono stati considerati responders qualora presentassero risposta completa (risoluzione di tutti i segni e sintomi e delle anomalie a livello di radiografico, micologico e broncoscopico) o parziale (miglioramento clinicamente significativo dei segni e sintomi e delle anomalie a livello di radiografico, micologico e broncoscopico).

I pazienti considerati intention to treat (ITT) erano tutti i pazienti che avevano ricevuto almeno una dose di posaconazolo; i pazienti considerati modified intention to treat (mITT) erano i pazienti ITT con comprovata o probabile infezione fungina invasiva secondo i criteri MSG/EORTC e con evidenza di intolleranza o resistenza alla terapia standard.

I pazienti con aspergillosi (mITT) nello studio erano **107**, quelli nel gruppo di confronto erano **86**.

SCHEMA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

POSACONAZOLO

Il voriconazolo e il micafungin sono stati utilizzati soltanto nel gruppo che successivamente ha ricevuto il posaconazolo, mentre non sono stati utilizzati nel gruppo di controllo storico in quanto tali farmaci erano ancora in sperimentazione nel periodo considerato.

La percentuale complessiva di successo è stata 42% nei pazienti trattati con posaconazolo (6.5% con risposta completa) e 26% nel gruppo di controllo storico (odds ratio: 4.06 CI: 1.50-11.04, p=0.006); i non responders sono stati rispettivamente il 58% e 74%.

Sono stati riportati i risultati del trattamento con posaconazolo anche relativamente agli altri agenti patogeni fungini:

- 18 pazienti con **fusariosi invasiva** (risposta complessiva nella popolazione mITT **39%**) nel gruppo posaconazolo, 4 pazienti nel gruppo di controllo (risposta globale **50%** CI% 7-93%)
- 6 pazienti con **cromoblastomicosi** e 5 con **micetoma** -risposta complessiva 82%(9/11)
- 16 pazienti con **coccidioidomicosi** (risposta complessiva **69%** -11/16 nel gruppo posaconazolo, e 7 pazienti nel gruppo di controllo con una risposta del 43%(3/7).

Sono inoltre disponibili altri due studi di piccole dimensioni che valutano l'efficacia del posaconazolo nelle infezioni fungine rare (fusariosi, coccidiomicosi, cromoblastomicosi).



VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI

Prove di efficacia per il trattamento della candidiasi orofaringea

In uno studio randomizzato, in cieco per lo sperimentatore, che ha arruolato 350 pazienti con infezione HIV, il posaconazolo (200 mg il primo giorno, 100 mg per i 13 giorni successivi) si è dimostrato non inferiore al fluconazolo nel trattamento della candidiasi orofaringea: le percentuali di successo clinico (guarigione o miglioramento dopo 14 giorni di terapia) sono state 91,7% nel gruppo del posaconazolo vs 92,5% nel gruppo del fluconazolo.⁶

Prove di efficacia per la profilassi delle infezioni fungine invasive

L'efficacia di posaconazolo nella profilassi delle infezioni micotiche è stata oggetto di 2 studi clinici randomizzati. Il primo RCT multicentrico in doppio cieco e double dummy condotto su 600 pazienti aveva come obiettivo valutare la non inferiorità del posaconazolo (200 mg per 3 volte al giorno) rispetto al fluconazolo (400 mg una volta al giorno) nella profilassi delle IFI in pazienti che ricevevano terapia immunosoppressiva, con malattia di reazione del trapianto verso l'ospite (GVHD), dopo trapianto di cellule staminali emopoietiche. End point primario era valutare l'incidenza delle IFI provate o probabili all'interno del periodo che andava dall'inizio della randomizzazione a 16 settimane dopo l'inizio del trattamento o a 112 giorni dalla randomizzazione. Al termine dei 112 giorni di trattamento, posaconazolo si è dimostrato non inferiore a fluconazolo nella profilassi delle infezioni fungine invasive provate o probabili (end point primario), sviluppatesi rispettivamente nel 5,3% e nel 9% (p=0,07), ma si è dimostrato superiore a fluconazolo nel prevenire l'aspergillosi invasiva (2,3% vs 7,0%;

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

POSACONAZOLO

$p=0,006$). La mortalità complessiva è risultata analoga nei 2 gruppi, ma il numero di decessi dovuti ad infezioni fungine invasive era minore con posaconazolo (1% vs 4%; $p=0,046$).

Nello studio non viene descritto se erano esclusi i pazienti che non erano in grado di assumere farmaci per via orale, questo potrebbe costituire un bias di selezione per i pazienti meno gravi (Informazione sui farmaci)

Il secondo studio multicentrico, randomizzato in aperto ha valutato l'efficacia e la sicurezza del posaconazolo rispetto a fluconazolo e itraconazolo a scopo profilattico in pazienti con prolungata neutropenia, sottoposti a chemioterapia per leucemia mieloblastica acuta o per sindrome mielodisplasica. La profilassi è stata effettuata ad ogni ciclo di terapia sino a recupero clinico della neutropenia, sino allo sviluppo di un'infezione fungina invasiva (IFI) o fino a 12 settimane. Sono stati arruolati 602 pazienti suddivisi in 2 gruppi: 304 pazienti nel gruppo del posaconazolo

(200 mg 2 volte/die) e 298 pazienti nel gruppo di controllo, suddivisi a loro volta in 240 trattati con fluconazolo (400 mg) e 58 con itraconazolo (200 mg 2 volte/die). L'end point primario era la comparsa di IFI provata/probabile durante il trattamento; end point secondari erano l'incidenza dei casi di aspergillosi invasiva, l'incidenza di IFI nei 100 giorni dopo la randomizzazione e il successo (vs fallimento) della terapia durante il trattamento. Le infezioni fungine invasive confermate o probabili sviluppatesi durante il trattamento sono state registrate in 7/304 pazienti (2%) con posaconazolo e in 25/298 pazienti (8%) con fluconazolo o itraconazolo (ARR 6%, $p<0,001$). Un numero significativamente minore di pazienti del gruppo del posaconazolo presentava aspergillosi invasiva (1% vs 7%; $p<0,001$). Tuttavia, in molti casi la presenza di aspergillosi si basava sulla positività al test dell'antigene del galattomannano e non necessariamente su una coltura positiva. Durante lo studio, la mortalità è stata del 16% con posaconazolo vs 22% ($p=0,048$) e le morti dovute ad infezioni sono state rispettivamente 2% vs 5% ($p=0,01$).

Gli autori dello studio concludono che i pazienti che non erano in grado di assumere farmaci per via orale erano pochi, pertanto l'efficacia del farmaco non è trasferibile ai pazienti che hanno delle gravi mucositi e non tollerano l'assunzione per via orale. (posaconazolo è disponibile solo in formulazione orale).

Non sono disponibili studi di confronto fra posaconazolo verso altre terapie per le stesse indicazioni come amfotericina B-liposomiale, voriconazolo o caspofungin.



VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO:

Il posaconazolo potrebbe essere di qualche utilità per il trattamento o la profilassi delle infezioni fungine invasive, per pazienti intolleranti o resistenti agli altri farmaci disponibili per le stesse patologie, e rappresentare un'alternativa per il trattamento di pazienti con micosi invasive rare resistenti.

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

POSACONAZOLO



VALUTAZIONE FARMACOECONOMICA

Costi comparativi per la terapia delle Infezioni Fungine Invasive :

PRINCIPIO ATTIVO	SPECIALITA'	DOSAGGIO/ DIE DA SCHEDA TECNICA	COSTO PER GIORNO DI TERAPIA (dosaggio di mantenimento)
Posaconazolo	Noxafil	800 mg /die	<u>194,12 €</u>
Itraconazolo fl	Sporanox/ Triasporin	200 mg una volta die	<u>186,19 €</u> (1 fiala da 250 mg)
Amfotericina B desossicolato fl	Fungizone	0,25.1,5 mg/ kg/ die	<u>11,49 -22,98 €</u> (1- 2 fiale da 50 mg)
Fluconazolo fl	Diflucan/ Elazor	200-400 mg una volta die	<u>33,73-67,46 €</u> (1-2 fiale da 200 mg)
Amfotericina B liposomiale fl	Ambisome	3 mg/ kg / die	<u>1304,88 €</u> (4 fiale da 50 mg)
Amfotericina B complessi lipidici fl	Abelcet	5 mg /kg /die	<u>5</u> <u>568,76 €</u> (4 fiale da 100 mg)
Caspofungin fl	Cancidas	50 mg /die	<u>662,14 €</u> (1 fiala da 50 mg)
Voriconazolo fl	Vfend	4 mg / kg/ 2 volte die	<u>556,56 €</u> (3 fiale da 200 mg)
Voriconazolo cpr	Vfend	200 mg / 2 volte die	<u>124,67 €</u> (2 cpr da 200 mg)

Prezzi al pubblico da banca dati Farmadati (Dicembre 2007)

Espressione circa l'inserimento in PTR :

= proposta di inserimento **accolta**

Per le seguenti motivazioni:

Il posaconazolo può rappresentare un'alternativa per il trattamento di pazienti con micosi invasive rare resistenti, per il trattamento o profilassi delle infezioni fungine invasive, o per pazienti intolleranti o resistenti agli altri farmaci disponibili per le stesse patologie.

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

POSACONAZOLO

BIBLIOGRAFIA

1. Pagano L. et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica* 2006; 91: 1068-1075
2. NCCN Practice Guidelines in Oncology –v.2.2007
3. Scientific Discussion EMEA 2005
4. Scheda Tecnica Noxafil® Ottobre 2005
5. Walsh et al. *Clinical Infectious Diseases* 2007;44:2-12
6. Vazquez JA. et al. *Clinical Infectious Diseases* 2006;42:1179-86